

As inter-relações entre a depressão e a disbiose intestinal: uma revisão integrativa
The interrelationships between depression and intestinal dysbiosis: an integrative review
Las interrelaciones entre la depresión y la disbiosis intestinal: una revisión integradora

Recebido: 31/08/2020 | Revisado: 10/09/2020 | Aceito: 14/09/2020 | Publicado: 17/09/2020

Josiell Raysel da Rosa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2852-2930>

Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí, Brasil

E-mail: josiell@unidavi.edu.br

Mauro Celso de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4988-2879>

Universidade do Oeste de Santa Catarina, Brasil

E-mail: mauroosouzaa@hotmail.com

Michele Zanella

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6911-6162>

Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí, Brasil

E-mail: michelemz85@gmail.com

Resumo

A depressão, bem como os demais transtornos mentais, possui causas multifatoriais e critérios diagnósticos específicos que servem de norte para um tratamento promissor. Desbalanços do eixo intestino-cérebro, por meio da disbiose da microbiota intestinal têm revelado importantes relações com os transtornos psiquiátricos e doenças intestinais. Neste seguimento, o estudo objetiva caracterizar a relação entre as desregulações funcionais do eixo intestino-cérebro, especificamente entre a disbiose e a psicopatologia da depressão. A partir de buscas nas bases de dados PubMed, BVS e EBSCOhost, foram selecionados 8 artigos com o critério metodológico de serem empíricos e experimentais para a revisão integrativa de literatura. A disbiose e/ou a depressão foram induzidas via modelos de estresse em todos os animais utilizados nos experimentos. A bidirecionalidade do eixo foi constatada em todos os artigos revisados. Ambas as disfunções se afetam mutuamente, envolvendo respostas psicomotoras, metabólicas e inflamatórias, apontando ainda possíveis alvos terapêuticos, visando reequilibrar o microbioma intestinal.

Palavras-chave: Transtorno depressivo; Microbioma intestinal; Intestino-cérebro.

Abstract

Depression, as well as other mental disorders, has multifactorial causes and specific diagnostic criteria that serve as guidelines for a promising treatment. Imbalances of the intestine-brain axis, through dysbiosis of the intestinal microbiota, have proved to be important with psychiatric disorders and intestinal diseases. In this follow-up, the study aims to characterize the relationship between the deregulations directed from the gut-brain axis, specifically between dysbiosis and the psychopathology of depression. From searches in the PubMed, BVS and EBSCOhost databases, 8 articles were selected with the methodological criterion of being empirical and experimental for an integrative literature review. Dysbiosis and/or depression were induced via stress models in all animals used in the experiments. The bidirectionality of the axis was found in all the reviewed articles. Both dysfunctions affect each other, involving psychomotor, metabolic, and inflammatory responses, still possible therapeutic targets, elevate the rebalancing of the intestinal microbiome.

Keywords: Depressive disorder; Intestinal microbiome; Intestine-brain.

Resumen

La depresión, al igual que otros trastornos mentales, tiene causas multifactoriales y criterios diagnósticos específicos que sirven como pautas para un tratamiento prometedor. Los desequilibrios del eje intestino-cerebro, por disbiosis de la microbiota intestinal, han revelado importantes relaciones con trastornos psiquiátricos y enfermedades intestinales. En este seguimiento, el estudio tiene como objetivo caracterizar la relación entre las desregulaciones funcionales del eje intestino-cerebro, específicamente entre la disbiosis y la psicopatología de la depresión. De las búsquedas en las bases de datos PubMed, BVS y EBSCOhost, se seleccionaron 8 artículos con el criterio metodológico de ser empíricos y experimentales para la revisión integradora de la literatura. Se indujo disbiosis y/o depresión mediante modelos de estrés en todos los animales utilizados en los experimentos. La bidireccionalidad del eje se encontró en todos los artículos revisados. Ambas disfunciones se afectan entre sí, involucrando respuestas psicomotoras, metabólicas e inflamatorias, señalando posibles dianas terapéuticas, con el objetivo de reequilibrar el microbioma intestinal.

Palabras clave: Desorden depresivo; Microbioma intestinal; Intestino-cerebro.

1. Introdução

A depressão é um transtorno mental que afeta o estado físico e psicológico de indivíduos (Sezini & Gil, 2014). Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) (Associação Americana de Psiquiatria [AAP], 2014), os chamados transtornos depressivos incluem ao menos oito categorias diferentes de adoecimento desta natureza, e o Transtorno Depressivo Maior (TDM) é a condição clássica deste grupo. Um dos critérios diagnósticos do DSM-5 para Depressão Maior (DM), incluem cinco ou mais dos seguintes sintomas durante o mesmo período de duas semanas, sendo, pelo menos um dos sintomas o humor deprimido ou perda do interesse ou prazer. Os demais sintomas descritos abaixo devem aparecer na maior parte do dia, quase todos os dias, são estes: interesse/prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades; perda ou ganho significativo de peso (mais de 5% do peso corporal em 1 mês); insônia ou hipersonia; agitação ou retardo psicomotor; fadiga ou perda de energia; sentimento de inutilidade ou culpa excessiva e inadequada (pode ser delirante e não mera auto-recriminação); capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão; pensamento de morte recorrentes, ideação suicida recorrente sem plano, tentativa ou plano específico para cometer suicídio.

Na fisiopatologia da depressão, a presença ou ausência de neurotransmissores e receptores específicos, suas qualidades e falhas na transmissão sináptica são alguns dos fatores desencadeantes importantes no processo de desenvolvimento do transtorno. A deficiência nutricional, ou seja, a redução nos níveis de nutrientes envolvidos na síntese de neurotransmissores como causa endógena, também é relevante para esta compreensão (Teodoro, 2009).

O manejo psicoterapêutico aplicado à depressão envolve técnicas cognitivo-comportamentais que consideram a maneira que o cérebro codifica e processa informações, visando reorientar as dimensões afetadas pelo transtorno (Guimarães, Werpp, & Santos, 2017). Em relação ao tratamento medicamentoso, os mais populares se enquadram nos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSs) (Sadock, Sadock, & Ruiz, 2017). Para além de medicamentos antidepressivos, a intervenção nutricional é relativamente mais barata quando comparada a medicamentosa, é mais fácil de administrar, é aceita pela população em geral e traz benefícios não só para condições psiquiátricas, mas também propicia uma melhora global na saúde do indivíduo, além de ter a vantagem de ser livre de efeitos colaterais (Sezini & Gil, 2014).

Disbiose é o termo dado para o desequilíbrio patológico da comunidade microbiana,

ou seja, da composição. Pode ser considerada a causa ou resultado do estado de uma doença, sendo um “fator ambiental central” (Jones, Ganopolsky, Martoni, Labbé, & Prakash, 2014). A disbiose pode ser causada por fatores relacionados com a disponibilidade de material fermentável, estado imunológico do hospedeiro, estresse, idade, má digestão, pH intestinal e tempo do trânsito intestinal (Almeida, Marinho, Souza, & Cheib, 2009).

A Microbiota Intestinal (MI) é considerada um ecossistema diversificado (Backhed, Ley, Sonnenburg, Peterson, & Gordon, 2005), com predomínio de bactérias, mas contendo fungos comensais, parasitas, protozoários e vírus (Flowers & Ellingrod, 2015), numeroso e metabolicamente ativo, composto por diferentes linhagens celulares, das quais possuem capacidade de comunicação entre sua composição e seu hospedeiro, podendo se manter e reparar a partir da autorreplicação. Armazena, consome e redistribui energia, além de permear transformações químicas importantes para o organismo humano. A MI e o hospedeiro formam uma conexão mutualista, na qual ambos se beneficiam da inter-relação (Backhed et al., 2005). Ou seja, a sua composição e função parece ser fundamental para o processo saúde-doença por meio da interação entre a MI e o hospedeiro.

Em relação a composição da MI, sabe-se que quanto maior a diversidade de microrganismos, melhor é o estado de saúde (Claesson et al., 2012), e que a regulação da MI ocorre de maneira própria, de acordo com a diversidade da sua composição (Almeida et al., 2009). A função e estrutura da MI é influenciada por fatores como ambiente, dieta, fisiologia do hospedeiro, infecções e medicamentos antimicrobianos (Flowers et al., 2015). Uma série de lesões na MI pode acabar desequilibrando a mesma, causando disbiose (Almeida et al., 2009).

O eixo intestino-cérebro (EIC) é uma caracterização da comunicação bidirecional e multicomponente entre o intestino e o cérebro (Flowers & Ellingrod, 2015; Stilling, Dinan, & Cryan, 2014), em que motores gastrointestinais e elementos sensoriais enviam sinais para o sistema nervoso central (SNC) e resposta de retorno ao intestino (Saulnier et al., 2013). Esse mecanismo vem sendo pesquisado e discutido para o entendimento sobre a influência da MI/disbiose sobre a depressão e demais doenças neuropsiquiátricas (Tung et al., 2019), visto que, está relacionado com o comportamento, desenvolvimento (Fung, Olson, & Hsiao, 2017; Collins, Surette, & Bercik, 2012), doenças e sinais do SNC, e que também influencia doenças, fisiologia e motilidade gastrointestinal (Collins et al., 2012). A interação bidirecional pode ocorrer através da ativação da micróglia e sinalizações imunes (Sen et al., 2017; Vaughn et al., 2017; Fung et al., 2017), hormônios e neuropeptídios (Everard & Cani, 2014), nervo vago (Bravo et al., 2011; Sen et al., 2017) e neurotransmissores (Jameson & Hsiao, 2018).

Diante disto, o presente artigo busca através de uma revisão bibliográfica integrativa, caracterizar a relação entre as desregulações funcionais do EIC, especificamente no que diz respeito à disbiose e depressão.

2. Metodologia

Este estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa de literatura, que de acordo com Souza, Silva e Carvalho (2010, p. 105) “sintetiza as pesquisas disponíveis sobre determinada temática e direciona a prática fundamentando-se em conhecimento científico.”. Utilizou-se a abordagem qualitativa, que de acordo com Pereira, Shitsuka, Parreira e Shitsuka (2018, p. 67) “são aqueles nos quais é importante a interpretação por parte do pesquisador com suas opiniões sobre o fenômeno em estudo.”. Foi realizada busca nas seguintes bases de dados: Publicações Médicas (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCOhost Research Platform. Para realização da pesquisa, foram selecionados os seguintes descritores: “Depression”, “Disbiosys” e “Microbiota”. Todos os descritores utilizados para a pesquisa foram selecionados de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), edição 2020.

Com o objetivo de melhorar a qualidade da pesquisa, critérios de inclusão e exclusão foram selecionados para filtragem dos resultados. Inclusão: a) pesquisas experimentais; b) artigos publicados entre os anos de 2015 a 2019; c) artigos completos e de acesso aberto; d) artigos em inglês e português. Exclusão: a) estudos duplicados; b) pesquisas que abordem outra temática; c) artigos de revisão, teses e dissertações. Procedimentos realizados para pesquisa e seleção dos artigos: 1) associação dos três descritores na seguinte forma para todas as bases: “Depression” AND “Microbiota” AND “Disbiosys”; 2) foram selecionados e aplicados os filtros; 3) foi realizada a leitura dos títulos e resumos dos artigos que restaram após a aplicação dos filtros, sendo descartados os duplicados e os que não se enquadraram à temática da pesquisa. Por fim, foram selecionados os artigos congruentes à temática para a elaboração da revisão.

3. Resultados e Discussão

3.1 Caracterização metodológica dos artigos revisados

Após a aplicação e associação dos descritores, sem a utilização dos critérios de inclusão e exclusão, foram identificados um total 142 publicações, sendo 59 no PubMed, 56

na BVS e 27 na EBSCOhost. Posteriormente, os artigos foram examinados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Inicialmente, foi realizada a leitura de todos os resumos, resultando em 27 artigos. Destes, foram selecionados 13 artigos adequados à temática para leitura na íntegra. Após a leitura categórica, foram selecionados 8 artigos que se enquadraram nos critérios estabelecidos para a estruturação do trabalho, conforme Quadro 1.

Quadro 1 - Procedimentos de leitura.

Bases de dados	Número de artigos encontrados	Após leitura dos resumos	Leitura na íntegra	Selecionados para a escrita
PUBMED	59	18	9	6
BVS	56	7	4	2
EBSCOhost	27	2	0	0
Total	142	27	13	8

Fonte: dados da pesquisa.

Estas publicações foram organizadas através das seguintes características: metadados, como título do artigo, ano de publicação, país de realização da pesquisa, autores e objetivos dos estudos. Essas informações podem ser observadas no Quadro 2.

Foram identificados também, como principais métodos e instrumentos: utilização de ratos machos adultos de diferentes linhagens, testes comportamentais para avaliação do comportamento depressivo como, por exemplo, Teste de Suspensão de Cauda (TSC) (Guida et al., 2018; Zheng et al., 2016; Guo et al., 2018; Sun et al., 2019; Lv et al., 2019), Teste de Natação Forçada (TNF) (Zheng et al., 2016; Tillmann, Abildgaard, Winther, & Wegener, 2019; Guo et al., 2018; Tung et al., 2019), Teste de Campo Aberto (TCA) (Zheng et al., 2016; Tillmann et al., 2019; Guo et al., 2018; Tung et al., 2019; Takajo et al., 2019), Teste de Preferência por Sacarose (TPS) (Tung et al., 2019; Sun et al., 2019; Lv et al., 2019), Labirinto em Cruz Elevado (LCE) (Guida et al., 2018).

As composições das MIs foram avaliadas pelo sequenciamento do gene 16S rRNA (Guida et al., 2018; Zheng et al., 2016; Guo et al., 2018; Sun et al., 2019; Lv et al., 2019; Tung et al., 2019; Takajo et al., 2019). Todos os experimentos obtiveram modificação da microbiota, seja por Transplante Fecal da Microbiota (TFM) (Zheng et al., 2016; Tillmann et al. 2019; Lv et al., 2019) ou disbiose experimental induzida por antibióticos (Guida et al., 2018). Mas principalmente por meio da indução da depressão, utilizando o Estresse Crônico

por Restrição (ECR) (Guo et al., 2018); Estresse Leve Imprevisível Crônico (ELIC) (Lv et al. 2019; Sun et al., 2019); Estresse Leve Crônico (ELC) (Tung et al., 2019); Método da caixa de transporte - desamparo aprendido (Takajo et al., 2019). Apenas um estudo utilizou humanos como parte do experimento, estes diagnosticados com TDM (Zheng et al., 2016).

Quadro 2 - Metadados e Objetivos.

Título, autor, ano e país	Objetivo
<p>Título: Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. Autor e ano: Guida et al. (2017). País: Itália.</p>	<p>Avaliar as alterações comportamentais, bioquímicas e eletrofisiológicas, bem como, a composição da microbiota intestinal e inflamação do intestino delgado através de um modelo de disbiose experimental induzida por antibióticos. E, posteriormente, observar as mudanças impostas pela administração de probióticos.</p>
<p>Título: Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. Autor e ano: Zheng et al. (2016). País: China.</p>	<p>Avaliar como a microbiota intestinal influencia fisiologicamente as características psico-comportamentais de camundongos GF e SPF. Em seguida, usar o sequenciamento do gene 16S rRNA para avaliar as comunidades microbianas intestinais de 58 pacientes com Desordem Depressiva Maior (DDM) e 63 controles saudáveis para comparar e avaliar se as alterações no microbioma intestinal estão associadas ao status de MDD.</p>
<p>Título: Altered fecal microbiota composition in the Flinders sensitive line rat model of depression. Autor e ano: Tillmann et al. (2018). País: Dinamarca.</p>	<p>Caracterizar a microbiota intestinal de ratos machos adultos da linha sensível de Flinders (FSL), um modelo animal de depressão e seus controles, e ratos resistentes à linha de Flinders (FRL), usando o sequenciamento de amplicons 16S rRNA. Ainda, utilizando o transplante de microbiota fecal (usando uma linha ou fezes combinadas de FRL/FSL) para estudar as possíveis diferenças específicas da cepa, se poderiam ser transferidas de uma para a outra e se essas diferenças se refletiam em seu comportamento depressivo no teste de natação forçada.</p>
<p>Título: Antidepressant Effects of Rosemary Extracts Associate With Anti-inflammatory Effect and Rebalance of Gut Microbiota. Autor e ano: Guo et al. (2018). País: China.</p>	<p>Investigar os efeitos do Extrato de alecrim (EA) na microbiota intestinal, inflamação e comportamentos de camundongos com estresse crônico de restrição (ECR) para se concentrar na inflamação e no desequilíbrio da microbiota intestinal como mecanismos patológicos e potenciais alvos terapêuticos da depressão.</p>

<p>Título: Depression Promotes the Onset of Irritable Bowel Syndrome through Unique Dysbiosis in Rats. Autores: Takajo et al. (2018). País: Japão.</p>	<p>Estabelecer um modelo de depressão em ratos para esclarecer se a própria depressão promove o aparecimento da Síndrome do Intestino Irritável (SII) e, em caso afirmativo, determinar o mecanismo patológico. Bem como, elucidar o papel da flora intestinal no eixo intestino-cérebro na depressão e se coincidente com o da SII, usando a análise da comunidade microbiana de alto rendimento da flora intestinal em um modelo de depressão em ratos.</p>
<p>Título: Fish Oil, but Not Olive Oil, Ameliorates Depressive-Like Behavior and Gut Microbiota Dysbiosis in Rats under Chronic Mild Stress. Autores: Tung et al. (2019). País: China.</p>	<p>Investigar os efeitos do óleo de peixe e do azeite de oliva na melhora da disbiose e dos sintomas depressivos.</p>
<p>Título: Fluoxetine ameliorates dysbiosis in a depression model induced by chronic unpredicted mild stress in mice. Autores: Sun et al. (2019). País: China.</p>	<p>Investigar se o estresse leve imprevisível crônico (ELIC) leva à alterações na microbiota intestinal e se a fluoxetina desempenha um papel na alteração da microbiota.</p>
<p>Título: The Gut Microbiome Modulates the Changes in Liver Metabolism and in Inflammatory Processes in the Brain of Chronic Unpredictable Mild Stress Rats. Autor: Lv et al. (2019). País: China.</p>	<p>Determinar como o microbioma intestinal contribui para o processo da depressão e influência o hospedeiro.</p>

Fonte: dados da pesquisa.

Os metadados apontam uma maior prevalência de estudos nos últimos dois anos, podendo ser observado a concentração nos países asiáticos. Os objetivos destacam a relevância da bidirecionalidade do EIC, e devem ser observadas para análise comparativa nos resultados e discussão.

3.2 Caracterização dos resultados

3.2.1 Comportamento depressivo e alteração da Microbiota Intestinal através do Eixo Intestino-cérebro

Guida et al. (2018) constata com pioneirismo o mecanismo envolvendo uma estrutura cerebral, o hipocampo, que influenciado pela MI alterada é responsável pelo comportamento depressivo constatado nos ratos C57/bl6. Ou seja, há uma relação entre o SNC e a periferia. No estudo de Tung et al. (2019), o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) também sofreu desregulação, destacado após testes comportamentais (TPS, TNF, TCA).

De acordo com Sun et al. (2019, p. 1266), “o estresse fisiológico pode levar à alteração da MI, que pode fornecer *feedback* e afetar a função gastrointestinal e os estados comportamentais induzidos pelo estresse”. A combinação da exposição ao ELC e o microbioma alterado é fator chave para constatação do comportamento depressivo (Lv et al., 2019). O estudo de Sun et al. (2019) descobriu que a longo prazo o estresse levou à disbiose na MI.

Ainda no estudo de Guida et al. (2018), a ingesta de antibióticos levou à disbiose intestinal, resultando em um comportamento depressivo manifestado através da maior imobilidade em testes que avaliam o comportamento semelhante à depressão e a falta de motivação. Após interromper a dosagem de antibióticos e iniciar um tratamento com probióticos, houve uma diminuição do comportamento depressivo e um aumento da atividade social. A falta de motivação e depressão são encontradas em pacientes com distúrbios inflamatórios intestinais. Testes comportamentais conduzidos por Tung et al. (2019) em ratos *Sprague-Dawley* submetidos ao ELC - que simula a progressão da depressão humana -, induziram o estado depressivo, constatando um aumento no tempo de imobilidade no TNF. A disbiose foi caracterizada pela identificação de diferenças taxonômicas em relação ao grupo controle, onde o grupo do ELC obteve uma diminuição nos filos *Lactobacillus* e *Lactobacillaceae*, visto que, o grupo controle obteve um número maior de *Bacteroidaceae*, *Bacteroides* e o *Prevotellaceae*. Novamente, alterações da MI afetaram os resultados comportamentais do tipo depressivo.

No experimento de Zheng et al. (2016), um tempo maior de imobilidade nos testes comportamentais, após TFM de pacientes depressivos também foi encontrado nos camundongos receptores em comparação ao grupo controle saudável. O tempo de imobilidade no TNF é utilizado como indicador de comportamento depressivo. Esta diminuição tem

relação direta com a ausência da MI em ratos *germ-free* que receberam a microbiota da depressão, já que, a composição da microbiota é alterada em pacientes com TDM. A composição da MI de pacientes depressivos pode ser considerada um complexo patogênico com alterações nos filós *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (Zheng et al., 2016).

Lv et al. (2019) obtiveram resultados semelhantes com ratos tratados com antibióticos, comprovando a transmissibilidade da depressão através da microbiota. Em contraponto, o estudo de Tillmann et al. (2019) utilizou ratos da linhagem sensível e resistentes *Flinders*, realizando transplante entre as linhagens, resultando na inalteração do perfil de cepas transplantadas, ou seja, os ratos sensíveis que receberam a composição microbiana dos ratos resistentes continuaram tendo um perfil comportamental e microbiano original do rato receptor, limitando o comportamento nos testes.

Sun et al. (2019) relatam em seu experimento, após a utilização de ratos C57/6 e o método de ELIC, uma diversidade da MI reduzida após a estimulação do estresse. No grupo estressado, houve uma abundância de *Firmicutes*. Com relação a alteração de filós da MI, Takajo et al. (2019) encontraram que em ratos deprimidos há uma constância menor de *Clostridiales incertae sedis* e uma abundância de *Lactobacillus*, *Turicibacter*, *Peptostreptococcaceae incertae sedis* e *Bifidobacterium*. Segundo Lv et al. (2019), que utilizaram ratos SPF SD, a partir do ELIC, constataram que há uma mudança estrutural do microbioma intestinal, havendo um aumento de *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Lactobacillus* e *Clostridium* no grupo estressado, contendo uma menor quantidade de *bacteroides*. Sendo ainda, a proporção de *Lactobacillus* para *Clostridium* como fator potencial para o processo depressivo.

Nos camundongos ICR expostos ao ECR, também foram encontrados comportamentos do tipo depressivo, aumento das citocinas inflamatórias no soro, hipocampo e micróglia ativada pelos lipopolissacarídeos, e disbiose da MI (Guo et al., 2018).

Guida et al. (2018) observaram que a disbiose intestinal propiciou um aumento na atividade inflamatória no intestino delgado. A fragilidade da barreira intestinal, que pode ser um evento esperado na disbiose intestinal, não foi encontrada nos ratos testados. Enquanto no estudo de Lv et al. (2019), a disbiose intestinal afetou o metabolismo hepático, pela provável via da alteração da permeabilidade intestinal.

Lv et al. (2019) encontraram no grupo de ratos receptores de TFM, por meio da utilização da Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas (CL-EM) 74 alterações de diversos metabólitos hepáticos em relação ao grupo controle, como moléculas relacionadas ao metabolismo lipídico, aminoácidos (glutamato, glutamina, aspartato, serina,

metionina, valina, leucina, lisina e isoleucina) e outros. E, ainda há alterações nas vias energéticas, como na glicólise e no ciclo dos ácidos tricarbóxicos. Os achados sugerem uma relação causal para depressão entre estes metabólitos e a inflamação intestinal, havendo aumento de citocinas inflamatórias e diminuição de receptores 5-HT. Para Zheng et al. (2016), a disbiose intestinal contribuiu para a depressão através da alteração do metabolismo do hospedeiro, sendo os de carboidrato e aminoácido os mais encontrados.

3.2.2 Tratamento

Em relação aos efeitos antidepressivos encontrados através da normalização da disbiose intestinal, Guida et al. (2018) relatam que a utilização crônica do probiótico *Lactobacillus casei* DG (LCDG) pode auxiliar na inflamação intestinal, normalizando as respostas comportamentais, fatores bioquímicos e alterações funcionais. Havendo ainda, a normalização da hiperfosforilação do TRPV1 que é aumentada através do hipocampo quando constatada a disbiose e o comportamento depressivo.

Guo et al. (2018) ao utilizarem o extrato de alecrim para averiguar seus efeitos na disbiose, observaram que este propiciou um efeito antidepressivo mediado pelo fator anti-inflamatório no hipocampo, soro e células BV-2, promovendo o reequilíbrio da MI. Os autores indicaram ainda que os dados do experimento contêm informações relevantes para elaboração de terapias antidepressivas por essas vias.

Tung et al. (2019) ao investigar os efeitos do óleo de peixe e do azeite de oliva na melhora da disbiose e dos sintomas depressivos, constataram que o óleo de peixe obteve resultados positivos em detrimento ao azeite, promovendo um retardo na progressão da depressão e atenuando os sintomas.

Quadros depressivos podem ter como plano de fundo uma carência de nutrientes oriunda de distúrbios da MI, culminando numa diminuição de serotonina. Torna-se fundamental uma atenção especial à dieta para manter saudável não apenas a dimensão física, como também a emocional, assim, incluir alimentos probióticos é um caminho vantajoso para alcançar esses resultados e para compreender as relações entre depressão e disbiose, inclusive (Saraiva, Carvalho, & Landim, 2019).

Sun et al. (2019) ao estudarem as relações entre a fluoxetina e MI, constataram que a indução do estresse ocasionou a disbiose intestinal que foi posteriormente resgatada pelo medicamento. As alterações da microbiota induzidas pela fluoxetina se deram pela abundância de bactérias específicas da classe *Erysipelotrichia* e *Proteobacteria*: sendo

Bacteroides, *Escherichia/Shigella*, *Enterococcus*, *Romboutsia*, *Olsenella*, *Vagococcus*, *Enterorhabdus* e *Aerococcus* que estavam aumentadas no grupo estressado e, posteriormente, atenuadas pelo tratamento medicamentoso. Para os autores, esses achados oferecem “uma nova perspectiva através da qual podemos avaliar a aplicação da fluoxetina. Isso também descobrirá um papel da microbiota intestinal no eixo intestino-cérebro.” (Sun et al., p. 1266).

4. Considerações Finais

Revisões de literatura são importantes ferramentas de atualização para a prática clínica. Estudos dessa natureza envolvendo áreas distintas, mas com o mesmo objeto de estudo - o homem - demonstram-se ricos para uma compreensão mais ampla do processo saúde-doença.

Diante do exposto, esta revisão integrativa evidencia que há uma conexão bidirecional entre o intestino e o cérebro, nomeada eixo intestino-cérebro. Todos os estudos encontrados demonstraram o aparecimento da depressão após a constatação da disbiose ou disbiose através da depressão, e, ainda, a partir do transplante da microbiota fecal. As lacunas e limitações dos estudos científicos revisados estão nos testes utilizados para o estímulo da depressão, bem como, a constatação da mesma, já que todos os estudos foram realizados em animais, sendo que apenas um utilizou fezes humanas de pacientes depressivos para o transplante. A alteração na composição da microbiota intestinal resultou em demais mudanças, como o aumento da atividade inflamatória, alterações no hipocampo, hiperfosforilação do TRPV1, distúrbios metabólicos nos genes microbianos e na corticosterona, diminuição no 5-HT e propensão para o desenvolvimento de doenças intestinais, como a síndrome do intestino irritável.

Crê-se que a partir de alguns tratamentos realizados, haja a existência de novas abordagens terapêuticas, sendo destacado pelos probióticos, óleo de peixe e extrato de alecrim. Deste modo, denota-se a importância da promoção da saúde por meio da mudança do comportamento alimentar, adotando um estilo de vida saudável, contribuindo assim para a melhoria da saúde integral dos pacientes depressivos. Devido a constatação da alteração na microbiota intestinal, estudos futuros que se atenham na caracterização das espécies microbiológicas que se alteram na disbiose são promissores, pois essas espécies podem servir como alvo terapêutico para o tratamento da depressão.

Mais pesquisas com humanos podem elucidar o entendimento da microbiota intestinal humana e sua composição, bem como, seus mecanismos de alteração, e, sucessivamente, vias

de comunicação do eixo. Também, revisões futuras podem incluir maior diversidade metodológica dos estudos revisados, ampliando as discussões sobre a temática.

Referências

Almeida, L. B., Marinho, C. B., Souza, C. S., & Cheib, V. B. P. (2009). Disbiose intestinal. *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, 24(1), 58-65. Recuperado de [file:///C:/Users/admin/Downloads/Disbiose%20intestinal%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/admin/Downloads/Disbiose%20intestinal%20(3).pdf)

Associação Americana de Psiquiatria (2014). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. (5a ed.). Porto Alegre: Artmed.

Backhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L, Peterson, D. A., & Gordon, J. I. (2005). Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science*, 307(5717), 1915-1920. Recuperado de <file:///C:/Users/admin/Downloads/HostbacterialmutualismreviewScience2005.pdf>. doi: 10.1126/science.1104816

Bravo J. A., Forsytheb P., Chewb M. V., Escaravageb, E., Savignaca, H. M., Dinan, T. G., Bienenstockb, J., & Cryana, J. F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 16050–16055. Recuperado de <https://www.pnas.org/content/pnas/108/38/16050.full.pdf>. doi: 10.1073/pnas.1102999108

Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O'Connor, E. M., Cusack, S., Harris, H. M. B., Coakley, M., Lakshminarayanan, B., O'Sullivan, O., Fitzgerald, G. F., Deane, J., O'Connor, M., Harnedy, N., O'Connor, K., O'Mahony, D., Sinderen, D. V., Wallace, M., Brennan, L., Stanton, C., Marchesi, J. R., Fitzgerald, A. P., Shanahan, F., Hill, C., Ross, R. P., & O'Toole P.W. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488(7410), 178-185. Recuperado de <file:///C:/Users/admin/Downloads/Nature2012ClaessonMJ.pdf>. doi:10.1038/nature11319

Collins, S. M., Surette, M., & Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology*, 10(11), 735-742. Recuperado de <https://www.nature.com/articles/nrmicro2876>. doi:10.1038/nrmicro2876

Everard A., & Cani P. D. (2014). Gut microbiota and GLP-1. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 15(3), 189-196. Recuperado de file:///C:/Users/admin/Downloads/Gut_microbiota_and_GLP-1.pdf. doi: 10.1007/s11154-014-9288-6

Flowers, S. A., & Ellingrod, V. L. (2015). The Microbiome in Mental Health: Potential Contribution of Gut Microbiota in Disease and Pharmacotherapy Management. *Pharmacotherapy*, 35(10), 910-916. Recuperado de file:///C:/Users/admin/Downloads/Flowers_et_al-2015-Pharmacotherapy__The_Journal_of_Human_Pharmacology_and_Drug_Therapy.pdf. doi: 10.1002/phar.1640

Fung, T. C., Olson, C. A., & Hsiao, E. Y. (2017). Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. *Nature Neurosci*, 20(2), 145-155. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6960010/pdf/nihms-1054591.pdf>. doi: 10.1038/nn.4476

Guida, F., Turco, F., Iannotta, M., Gregorio, D., Palumbo, I., Sarnelli, G., Furiano, A., Napolitano, F., Boccella, S., Luongo, L., Mazzitelli, M., Usiello, A., Filippis, F., Iannotti, F. A., Piscitelli, F., Ercolini, D., Novellis, V., Marzo, V. D., Cuomo, R., & Maione, S. (2018). Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 67, 230–245. Retrieved from [file:///C:/Users/admin/Downloads/Guidaetal.2018%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/admin/Downloads/Guidaetal.2018%20(1).pdf). doi: 10.1016/j.bbi.2017.09.001

Guimarães, L. C., Werpp, M., & Santos, L. A. (2017). Eficácia de intervenções comportamentais no tratamento de pacientes com diagnóstico de transtorno depressivo maior. *Psicologia.pt*. Recuperado de <https://www.psicologia.pt/artigos/textos/A1082.pdf>

Guo, Y., Xie, J., Li, X., Yuan, Y., Zhang, L., Hu, W., Luo, H., Yu, H., & Zhang, R. (2018). Antidepressant Effects of Rosemary Extracts Associate With Anti-inflammatory Effect and

Rebalance of Gut Microbiota. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1-13. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192164/pdf/fphar-09-01126.pdf>. doi: 10.3389/fphar.2018.01126

Jameson, K. G., & Hsiao, E. Y. (2018). Linking the gut microbiota to a brain neurotransmitter. *Trends Neurosciences*, 41(7), 413-414. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7004240/pdf/nihms-1069043.pdf>. doi: 10.1016/j.tins.2018.04.001

Jones, M. L., Ganopolsky, J. G., Martoni, C. J., Labbé, A., & Prakash, S. (2014). Emerging science of the human microbiome. *Gut Microbes*, 5(4), 446-457. Recuperado de <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/gmic.29810?needAccess=true>. doi: 10.4161/gmic.29810

Lv, W., Wu, X., Chen, W., Li, Y., Zhang, G., Chao, L., Zhou, J., Guo, A., Liu, C., Guo, S. (2019). The Gut Microbiome Modulates the Changes in Liver Metabolism and in Inflammatory Processes in the Brain of Chronic Unpredictable Mild Stress Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1-14. Recuperado de <http://downloads.hindawi.com/journals/omcl/2019/7902874.pdf>. doi: 10.1155/2019/7902874

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. Santa Maria, RS: UFSM, NTE. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1

Sadock, B. J, Sadock, V. A., & Ruiz P. (2017). *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. (11a ed.). Porto Alegre: Artmed.

Saraiva, F. R. S., Carvalho, L. M. F., & Landim, L. A. S.R. (2019). Depressão e disbiose. *Nutrição Brasil*, 18(3), 175-81. Recuperado de <http://www.portalatlanticaeditora.com.br/index.php/nutricaoBrasil/article/view/3522>. doi: <https://doi.org/10.33233/nb.v18i3.3522>

Saulnier, D. M., Ringel, Y., Heyman, M. B., Foster, J. A., Bercik, P., Shulman, R. J., Versalovic, J., Verdu, E. F., Dinan, T. G., Hecht, G., & Guarner, F. (2013). The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes*, 4(1), 17-27. Recuperado de <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/gmic.22973?needAccess=true>. doi: 10.4161/gmic.22973

Sen, T., Cawthon, C. R., Ihde, B. T., Hajnal, A., DiLorenzo, P. M., La Serre, C.B., & Czaja, K. (2017). Diet-driven microbiota dysbiosis is associated with vagal remodeling and obesity. *Physiology Behavior*, 173, 305-317. Recuperado de <file:///C:/Users/admin/Downloads/1-s2.0-S0031938416309489-mainfinalcopyPAB.pdf>. doi: 10.1016/j.physbeh.2017.02.027

Sezini, A. M., & Gil, C. S. G. C. (2014). Nutrientes e depressão. *Vita et Sanitas*, 8, 39-57. Recuperado de <file:///C:/Users/User/Downloads/29-Texto%20do%20artigo-92-1-10-20170206.pdf>

Souza, M. T., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1 Pt 1):102-6. Recuperado de https://www.scielo.br/pdf/eins/v8n1/pt_1679-4508-eins-8-1-0102.pdf

Stilling, R. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014). Microbial genes, brain & behaviour – epigenetic regulation of the gut–brain axis. *Genes, Brain and Behavior*, 13(1), 69-86. Retrieved from <file:///C:/Users/admin/Downloads/gbb.12109.pdf>. doi: 10.1111/gbb.12109

Sun, L., Zhang, H., Cao, Y., Wang, C., Zhao, C., Wang, H., Cui, G., Wang, M., Pan, Y., Shi, Y., & Nie, Y. (2019). Fluoxetine ameliorates dysbiosis in a depression model induced by chronic unpredicted mild stress in mice. *International Journal of Medical Sciences*, 16(9), 1260-1270. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6775263/pdf/ijmsv16p1260.pdf>. doi: 10.7150/ijms.37322

Takajo, T., Tomita, K., Tsuchihashi, H., Enomoto, S., Tanichi, M., Toda, H., Okada, Y., Furuhashi, H., Sugihara, N., Wada, A., Horiuchi, K., Inaba, K., Hanawa, Y., Shibuy, N., Shirakabe, K., Higashiyama, M., Kurihara, C., Watanabe, C., Komoto, S., Nagao, S., Kimura, K., Miura, S., Shimizu, K., & Hokari, R. (2019). Depression Promotes the Onset of Irritable Bowel Syndrome through Unique Dysbiosis in Rats. *Gut and Liver*, 13(3), 325-332

Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529174/pdf/gnl-13-325.pdf>
doi: 10.5009/gnl18296.

Teodoro, W. L. G. (2009). *Depressão: corpo, mente e alma*. Uberlândia. Recuperado de <http://www.ebooksbrasil.org/adobeebook/depressaocma.pdf>

Tillmann, S., Abildgaard, A., Winther, G., & Wegener, G. (2019). Altered fecal microbiota composition in the Flinders sensitive line rat model of depression. *Psychopharmacology*, 236(5), 1445-1457. Recuperado de https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6599185/pdf/213_2018_Article_5094.pdf. doi: 10.1007/s00213-018-5094-2

Tung, T., Tung, Y., Lin, I., Shih, C., Nguyen, N. T. K., Shabrina, A., & Huang, S. (2019). Fish Oil, but Not Olive Oil, Ameliorates Depressive-Like Behavior and Gut Microbiota Dysbiosis in Rats under Chronic Mild Stress. *Biomolecules*, 9(10), 516. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6843453/pdf/biomolecules-09-00516.pdf>.
doi: 10.3390/biom9100516

Vaughn, A. C., Cooper¹, E. M., DiLorenzo, P. M., O'Loughlin, L. J, Konkell, M. E., Peters, J. H., Hajnal, A., Sen, T., Lee, S. H., La Serre, C. B., & Czaja, K. (2017). Energy-dense diet triggers changes in gut microbiota, reorganization of gut-brain vagal communication and increases body fat accumulation. *Acta Neurobiologiae experimentalis*, 77(1), 18-30. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5382806/pdf/nihms850592.pdf>. doi: 10.21307/ane-2017-033

Zheng, P., Zeng, B., Zhou¹, C., Liu, M., Fang¹, Z., Xu, X., Zeng, L., Chen, J., Fan, S., Du, X., Zhang, X., Yang, D., Yang, Y., Meng, H., Li W., Melgiri, N. D., Licinio, J., Wei, H., & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 786-796. Recuperado de <file:///C:/Users/admin/Downloads/201602MP.pdf>. doi: 10.1038/mp.2016.44

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Josiell Raysel da Rosa - 40%

Mauro Celso de Souza - 40%

Michele Zanella - 20%