Brenda Mª Oliveira da Silva
Bruna Deretti de Moura
Daiane Pereira Tavares
Marcella Leandra Costa de Souza

ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM A DEPRESSÃO

Jaraguá do Sul
2023

Brenda Mª Oliveira da Silva
Bruna Deretti de Moura
Daiane Pereira Tavares
Marcella Leandra Costa de Souza

ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM A DEPRESSÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Sociedade Educacional de Santa Catarina (Unisociesc) como parte dos requisitos para obtenção do grau de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.ª Dra. Vivian Binder Neis

Co- Orientadora: Prof.ª Dra. Lara Almida Zimmermann

Jaraguá do Sul
2023

RESUMO

Introdução: A microbiota intestinal é essencial para o bom funcionamento do organismo, atuando no controle da proliferação das bactérias patogênicas, fortalecendo o sistema imunológico e colaborando para um bom funcionamento do Sistema Nervoso Central (SNC). Estudos mostram que alterações na microbiota intestinal estão relacionadas com diversas doenças que acometem o SNC, dentre elas a depressão mencionada em muitos estudos como transtorno depressivo maior (TDM). **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo analisar estudos clínicos e pré-clínicos sobre a microbiota intestinal e a sua relação com o TDM, através de uma revisão integrativa. **Metodologia:** Procedeu-se a busca de estudos científicos publicados nas bases eletrônicas de dados: Google Acadêmico, Scielo e PubMed, MedLine, utilizando as palavras chaves "microbiota", "microbiota intestinal", "intestino-cérebro", "depressão", "gut microbiota" e "depression". Selecionou-se artigos publicados no período de 2013 até 2023 que analisaram pacientes com TDM. **Resultados e discussão:** Do total de 223 artigos que foram encontrados nas diferentes bases de dados, foram selecionados 10 artigos. Esses estudos abordam alterações na microbiota em pacientes com TDM, mostrando desta forma que pacientes com TDM possuem alterações na microbiota intestinal, interferindo na produção de neurotransmissores, afetando diretamente a saúde mental deste paciente.
Palavras-chave: Disbiose; Microbiota; Intestino-cérebro; Depressão;

ABSTRACT

Introduction: The intestinal microbiota is essential for the proper functioning of the body, controlling the proliferation of pathogenic bacteria, strengthening the immune system and collaborating for the proper functioning of the Central Nervous System (CNS). Studies show that changes in the intestinal microbiota are related to several diseases that affect the CNS, including depression mentioned in many studies as major depressive disorder (MDD). **Objective:** The present study aimed to analyze clinical and preclinical studies on the intestinal microbiota and its relationship with MDD, through an integrative review. **Methodology:** A search was carried out for scientific studies published in electronic databases: Google Scholar, Scielo and PubMed, MedLine, using the keywords "microbiota", "intestinal microbiota", "intestine-brain", "depression", " gut" and "depression". Articles published from 2013 to 2023 that analyzed patients with MDD were selected. **Results and discussion:** From the total of 223 articles that were found in different databases, 10 articles were selected. These studies address changes in the microbiota in patients with MDD, thus showing that patients with the disorder have changes in the intestinal microbiota, interfering with the production of neurotransmitters, directly affecting the mental health of this patient.
Keywords: Dysbiosis; Microbiota; Intestine-brain; Depression;

RESUMEN

Introducción: La microbiota intestinal es fundamental para el buen funcionamiento del organismo, controlando la proliferación de bacterias patógenas, fortaleciendo el sistema inmunológico y colaborando para el buen funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC). Los estudios muestran que los cambios en la microbiota intestinal están relacionados con varias enfermedades que afectan el SNC, incluida la depresión mencionada en muchos estudios como trastorno depresivo mayor (TDM). **Objetivo:** El presente estudio tuvo como objetivo analizar estudios clínicos y preclínicos sobre la microbiota intestinal y su relación con el TDM, a través de una revisión integradora. **Metodología:** Se realizó una búsqueda de estudios científicos publicados en bases de datos electrónicas: Google Scholar, Scielo y PubMed, MedLine, utilizando las palabras clave "microbiota", "intestinal microbiota", "intestine-brain", "depression", "gut" y "depresión". Se seleccionaron artículos publicados entre 2013 y 2023 que analizaron pacientes con TDM. **Resultados y discusión:** Del total de 223 artículos que se encontraron en diferentes bases de datos, se seleccionaron 10 artículos. Estos estudios abordan cambios en la microbiota en pacientes con TDM, demostrando así que los pacientes con el trastorno tienen cambios en la microbiota intestinal, interfiriendo en la producción de neurotransmisores, afectando directamente la salud mental de este paciente.
Palabras llave: Disbiosis; microbiota; intestino-cerebro; Depresión;

INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal refere-se ao conjunto de microrganismos vivos presentes no trato gastrointestinal (TGI), em sua maioria anaeróbios, que são recebidos ainda no momento do parto. O corpo humano possui cerca de 1.000 bactérias distintas, que estão divididas entre microbiota nativa e/ou transitória, sendo composto por, aproximadamente, 100 trilhões de bactérias nos adultos.[1] Desse total, cerca de 80% habitam o intestino e tem como objetivo a proteção do organismo por invasores patogênicos que possam ocasionar algum desequilíbrio.[2]

A medicina contemporânea chama o desequilíbrio da microbiota intestinal de "disbiose", que resulta na diminuição de microrganismos e aumento de patógenos. Por outro lado, a "eubiose" representa o estado de equilíbrio saudável da microbiota intestinal. As culturas probióticas são essenciais para restabelecer a eubiose quando ocorre desequilíbrio devido a fatores adversos.[3] A relação entre Firmicutes e Bacteroidetes é utilizada como parâmetro nos distúrbios da microbiota e considera-se uma microbiota saudável aquela com grande presença de Bifidobacterium e Lactobacillus.[1]

Essa diversidade de bactérias desempenha funções importantes, como a produção de vitaminas, digestão de alimentos e o fortalecimento do sistema imunológico. Os maus hábitos como dieta inadequada, alterações no sono, estresse, uso excessivo de antibióticos, fumo, falta de atividade física e problemas psicossociais causam o desequilíbrio da microbiota, fazendo com que ocorram resultados prejudiciais à ela.[4]

A microbiota age de forma simultânea com as células do organismo, executando tarefas de grande importância no seu hospedeiro, tais como a metabolização de partículas alimentares, proteção intestinal, e contribuição na formação da barreira epitelial intestinal, atuando na comunicação entre o Sistema Nervoso Central (SNC), pelo eixo intestino-cérebro.[5]

Muito se estuda sobre a interação entre a Microbiota Intestinal, o SNC e a influência dessa relação no humor, na função cerebral e no comportamento humano. Essa interação entre a microbiota e o SNC ocorre por diversas vias, como as redes de sinais neurais que atuam como rotas de resposta rápida e que incluem nervo vago, nervos espinhais e o sistema entérico, conhecido como segundo cérebro. O intestino forma uma rede de encontro entre neurônios, microrganismos, células imunológicas e nervos que se comunicam com sistema nervoso periférico e central, formando assim o eixo intestino-cérebro.[5] O nervo vago propicia a ligação mais direta entre a microbiota e o córtex, sendo capaz de detectar e enviar sinais até a microbiota por suas fibras aferentes (cerca de 80%) e eferentes (20%) e sendo capaz de modular a disbiose intestinal[6], levando até a neuroinflamação.[7]

Estudos apontam a disbiose como principal causadora da fisiopatologia da depressão. A depressão, ou transtorno depressivo maior (TDM) representa um grave problema na saúde pública e vem crescendo a cada ano, modificando a qualidade de vida dos pacientes afetados, é uma síndrome psiquiátrica altamente prevalente na população mundial.[7] De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS)[8], pelo menos 350 milhões de pessoas vivem com depressão, decorrente de fatores genéticos, psicológicos, familiares e sociais e para muitos pacientes a depressão é crônica e recorrente. A modificação da microbiota intestinal é um dos fatores que desencadeiam os sintomas do transtorno depressivo, como humor depressivo, retardo motor, hipersonia, insônia, diminuição no apetite, baixa na libido, dores e outros sintomas físicos.[7]

Baixos níveis de serotonina estão frequentemente associados à depressão e acredita-se que a diminuição da disponibilidade de serotonina no cérebro possa afetar negativamente o humor e consequentemente levar a sintomas depressivos.[9] Alguns

mecanismos propostos para essa relação do SNC com o TGI incluem a produção de neurotransmissores no intestino, como serotonina, dopamina e ácido gama-aminobutírico (GABA), que desempenham um papel importante na regulação do humor. A microbiota intestinal também pode modular a resposta do sistema imunológico, que está ligada à inflamação e à saúde mental.[9]

Há estudos demonstrando que a modulação da composição da microbiota intestinal seria capaz de reduzir a progressão de quadros depressivos em pacientes, a partir da alimentação e utilização de prebióticos e/ou probióticos, que são capazes de melhorar o trânsito e o ambiente intestinal, controlando a disponibilidade de substratos para o crescimento microbiano, além disso, pode apresentar alterações na composição e na diversidade dessa microbiota.[9]

Alterações na microbiota intestinal, como um desequilíbrio entre bactérias benéficas e prejudiciais, podem contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da depressão. Além disso, fatores como dieta, estresse, uso de antibióticos e outros medicamentos também podem afetar negativamente a microbiota intestinal e consequentemente, a saúde mental.[9]

Estudos indicaram consistentemente que a microbiota intestinal de adultos com TDM é diferente de um indivíduo saudável, embora diferenças específicas tenham variado entre os estudos. Alguns estudos descobriram que o filo Bacteroidetes está sub-representado em indivíduos com depressão, enquanto os Firmicutes são muito representados.[9] Outros estudos mostraram diferenças na composição da microbiota intestinal em pessoas com depressão em comparação com indivíduos saudáveis. Por exemplo, foi observada uma redução na diversidade de espécies bacterianas conforme o grau do quadro depressivo se agrava. Além disso, certas bactérias específicas, como as do gênero Bacteroidetes e as do grupo Clostridium, foram associadas a sintomas depressivos.[9]

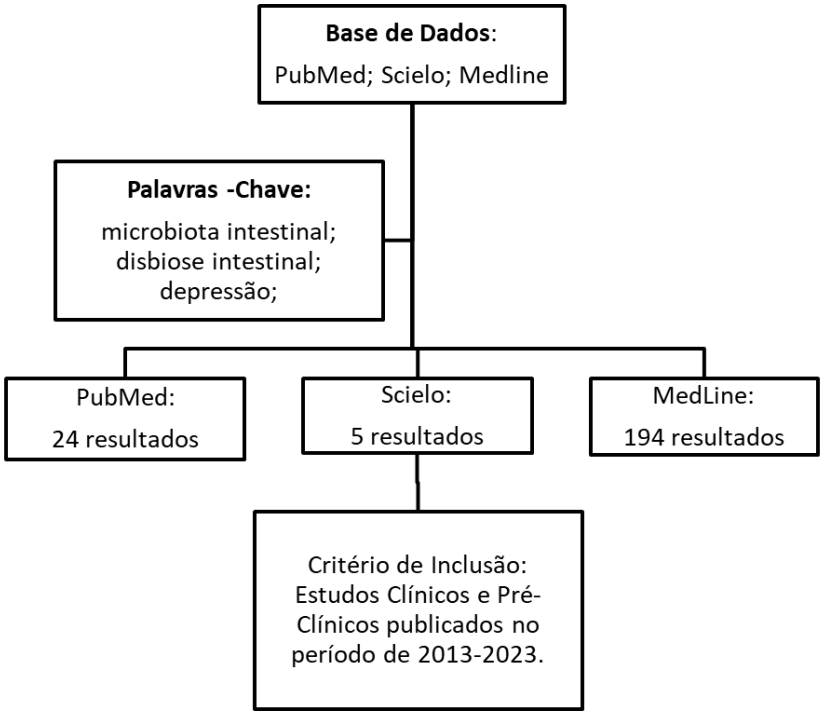
Considerando a importância da microbiota intestinal para o funcionamento do organismo e sua relação com a depressão, um transtorno de humor altamente incapacitante que vem aumentando consideravelmente no mundo e no Brasil, o objetivo deste trabalho foi analisar a relação entre alterações na microbiota intestinal de humanos e animais e quadros depressivos.

MÉTODO

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, metodologia que possibilita o levantamento bibliográfico, agrupando e resumindo pesquisas disponíveis sobre determinado tema para se estabelecer conclusões sobre o tema proposto. Para a elaboração dessa revisão foram definidas seis etapas: Escolha do tema comentado, busca ativa na literatura sobre o tema microbiota intestinal e depressão, coleta de dados com seleção de assuntos válidos e análises dos estudos selecionados, discussão dos resultados e apresentação dos resultados.[10]

A busca se deu pela questão norteadora "qual a relação das bactérias do nosso intestino com a depressão?". Foram selecionados artigos científicos publicados sobre o tema nas seguintes bases de dados: Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed), Biblioteca Eletrônica Científica Online (SciELO), Sistema Online de Busca e Análises de Literatura Médica (MedLine), e foram utilizadas palavras chaves como, “microbiota intestinal”, "disbiose intestinal", "depressão", "eixo cérebro intestino", e as palavras em inglês, “depression” e “gut microbiota”. O período das buscas se deu entre janeiro e maio de 2023 como representado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da busca e seleção dos artigos.



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram encontrados 24 textos na base de pesquisa de dados PubMed, 194 no MedLine e 5 artigos na base de pesquisa Scielo. Desses, foram selecionados 10 artigos originais publicados (Quadro 1) a partir do ano de 2013 até 2023 sobre o tema proposto, podendo ser produções em inglês ou português. Foram excluídos da pesquisa os artigos de revisão de literatura.

Quadro 1. Estudos mostram a relação entre alterações na microbiota e a depressão.

TÍTULO	AUTOR	TIPO DE ESTUDO	RESULTADO	LOCAL
O estudo avaliando o efeito da suplementação probiótica no estado mental, inflamação e barreira intestinal em pacientes com transtorno depressivo maior usando dieta sem glúten ou contendo glúten (estudo SANGUT): um protocolo de estudo clínico de 12 semanas, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Hanna Karakula-Juchnowicz et al.[11] (2019)	Protocolo de estudo clínico, randomizado, duplo- cego e controlado por placebo.	120 pacientes ambulatoriais divididos em 4 grupos (PRO-GFD; PLA-GFD; PRO-GD; PLA-GD). Houve suplementação de probióticos, com ou sem a ingestão de glúten. Os resultados foram satisfatórios, apontando que a relação entre o baixo consumo de glúten e a suplementação probiótica resulta em melhoria nos traços psiquiátricos.	Polônia

A suplementação de probióticos melhora a função cognitiva e o humor com alterações na microbiota intestinal na comunidade Idosos residentes: um estudo randomizado, duplo-cego, Estudo Multicêntrico Controlado por Placebo.	Chong-Su Kim et al.[12] (2020)	Estudo randomizado, duplo-cego, Estudo Multicêntrico Controlado por Placebo	Estudo de 12 semanas com 107 pacientes idosos (> 70 anos) divididos em dois grupos: placebo e probiótico. O grupo probiótico obteve bons resultados quanto à flexibilidade mental e diminuição no escore de estresse. Não mostrando melhora no quadro depressivo.	Coreia
Um estudo randomizado controlado de melhora dietética para adultos com depressão maior (Estudo SMILES)	Felice N. Jacka et al.[13] (2017)	Estudo Randomizado Controlado	166 pacientes distribuídos em grupos de apoio dietético e social, por 12 semanas. Estudo apontou melhora significativa no grupo com intervenções dietéticas, fornecendo estratégia eficaz no manejo de transtornos mentais.	Austrália
Uma intervenção dietética de estilo mediterrâneo suplementada com óleo de peixe melhora a qualidade da dieta e a saúde mental em pessoas com depressão: um estudo controlado randomizado (estudo HELFIMED)	Natalie Parletta et al[14] (2017)	Estudo Randomizado Controlado	O estudo aponta melhora no quadro depressivo de pacientes dos dois grupos (social e MedDiet), com uma melhora de 45% no grupo MedDiet e de 26,8% no grupo Social que estão correlacionadas à mudança na dieta e no cotidiano.	Austrália
Composição alterada da microbiota fecal em pacientes com transtorno depressivo maior.	Haiyin Jiang et al. [15] (2015)	Protocolo de Estudo Clínico	Análise de 76 amostras fecais (46 pacientes com depressão e 30 pacientes saudáveis). Pacientes com diagnóstico de depressão mostraram níveis aumentados de Enterobactérias e reduzidos de Faecalibacterium em comparação com pacientes saudáveis.	China
Reduções nas bactérias intestinais anti-inflamatórias estão associadas à depressão em uma amostra de adultos jovens.	Richard T Liu et al.[9] (2020)	Ensaio Clínico Randomizado, coorte	Avaliação da microbiota intestinal de 90 pacientes (43 com TDM e 47 saudáveis). Pacientes com TDM apresentam baixos níveis de Firmicutes e altos de Bacteroidetes.	Estados Unidos

O transplante de microbiota fecal de doadores de camundongos com estresse leve crônico e imprevisível afeta o comportamento do tipo ansiedade e depressão em camundongos receptores por meio do eixo microbiota intestinal-inflamação-cérebro	Nanan Li et al.[16] (2019)	Ensaio Clínico	Camundongos com microbiota previamente esgotada por antibióticos passam por Transplante Fecal (TF) de camundongos expostos a estresse leve crônico. Camundongos recebedores do TF tem elevação de interferon e no fator de necrose tumoral alfa, sugerindo a modulação de citocinas pró inflamatórias pela microbiota intestinal.	China
Alterações da microbiota intestinal refletem a gravidade do transtorno depressivo maior: um estudo transversal	Xi Hu et al.[17] (2023)	Estudo Transversal	Foram analisadas amostras de fezes de pacientes com TDM (138 pacientes, divididos em grupos como Leve, Moderado e Graves) e 155 pacientes saudáveis. Os resultados mostraram abundância das bacteroidetes em TDM e a diminuição de Ruminococcus em comparação com pacientes saudáveis.	China
Aproveitando o microbioma para entender a heterogeneidade clínica na depressão: descobertas do estudo T-RAD.	Cherise R. Chin Fatt et al.[18] (2023)	Estudo Randomizado Controlado	Análise de genes de 179 pacientes com TDM mostraram baixo valor de 3 espécies de bactérias, Ruminococcus,Firmicutes e Christensonella. Elas seriam responsáveis pela produção de butirato, e seu déficit está associado aos diagnósticos de TDM.	Estados Unidos
Efeitos clínicos, microbianos intestinais e neurais de uma terapia complementar de probióticos em pacientes deprimidos: um estudo controlado randomizado.	Anna - Chiara Schaub et al.[19] (2022)	Estudo Controlado Randomizado	Estudo realizado com 47 indivíduos divididos em grupos Probióticos (21) e Placebo (26). Houve aumento de Lactobacillus no grupo probiótico, indicando a eficácia na suplementação, o aumento de Lactobacillus está associado à melhora nos sintomas de TDM.	Suíça

O estudo de Karakula e colaboradores[11] avaliou 120 pacientes com diagnóstico de depressão. Os pacientes foram alocados em grupos: 1. suplementação + dieta sem glúten. 2. placebo + dieta sem glúten. 3. suplementação + consumo de glúten. 4. placebo + consumo

de glúten. Foram 12 semanas do experimento e no decorrer do estudo os pacientes do grupo 1 e 3 receberam suplementação com probióticos em cápsulas contendo Lactobacillus helveticus, Bifidobacterium longum e excipientes, enquanto o grupo 2 e 4 receberam o placebo contendo amido de milho, obedecendo também a dieta condizente com seu respectivo grupo. A escala Montgomery- Asberg Depression Rating Scale (MADRS) foi usada como parâmetro para verificar a gravidade do quadro depressivo e a resposta à intervenção realizada. Como forma de comprovar resultados, foram analisados o soro sanguíneo, as fezes e foi realizado um eletroencefalograma (EEG), para avaliar a atividade neuronal de cada paciente. Os resultados comprovaram que a suplementação de probióticos somada à dieta isenta de glúten é capaz de inibir a cascata imune-inflamatória associada ao quadro de TDM.

O estudo de Kim e colaboradores[12] foi realizado com 107 idosos com mais de 70 anos divididos em Grupo Placebo (31) e Probiótico (32) por 12 semanas. Não houve mudança alimentar por parte dos pacientes, apenas a ingestão do probiótico em cápsula contendo Bifidobacterium bifidum e Bifidobacterium longum, enquanto as cápsulas de placebo continham 500mg de óleo de soja. Os pacientes responderam a uma versão coreana da Escala de Depressão Geriátrica (GDS-K) e a Escala de Afeto Positivo Negativo (PANAS). Para obter-se os resultados primários, foram realizados testes de função cognitiva e humor, coleta de soro sanguíneo e fezes. Os resultados mostraram que houve queda de Eubacterium e Clostridiales, que são bactérias que causam inflamação e os resultados finais foram promissores para o grupo probiótico que teve melhora na função cognitiva e queda drástica no nível de estresse, mas não houve mudança significativa nos escores para a depressão nos dois grupos.

No estudo realizado por Jacka et al.[13], 67 indivíduos em diferentes estágios da depressão foram separados em grupo de suporte de dieta (n=31) e um de suporte social (n=25), onde foi estabelecido um protocolo de ‘amizade’ entre os assistentes de pesquisa e o paciente, com reuniões para discutir temas neutros, realizar atividade alternativas, como jogos, estabelecendo confiança. O estudo durou 12 semanas e buscou demonstrar que a adoção de uma dieta mediterrânea bem estabelecida seria superior em resultados benéficos para o quadro de TDM, comparado com a aplicação de relações sociais. Uma nutricionista clínica acompanhou os pacientes do grupo de suporte dietético, com foco em aumentar a qualidade da dieta, recomendando a ingestão de grãos integrais, leguminosas, vegetais, frutas, laticínios com baixo teor de gordura sem açúcar, nozes cruas e sem sal e o azeite. A recomendação era seguir com quantidades que os satisfizesse, lembrando que o objetivo não era a perda de peso. O grupo de suporte social passou por reuniões com orientadores, seguindo uma cartilha de assuntos neutros como: esportes, notícias ou música e ainda encorajar atividades alternativas como cartas ou jogos de tabuleiros, ainda houve a entrega de ingressos para cinema reforçando a relação de ‘amizade’ a ser estabelecida. Seguindo a Escala de Avaliação de Depressão Montgomery-Asberg (MADRS), o grupo de suporte dietético apresentou melhora significativa nos escores de MADRS, sendo superior ao grupo de suporte social desde o início do estudo. A escala de Melhoria de Impressões Clínicas Globais (CGI), que avalia gravidade e melhora em doenças psiquiátricas, foi utilizada no desfecho primário e também observou bons resultados no grupo de suporte dietético, reforçando que a incorporação da dieta mediterrânea ao protocolo de tratamento de pacientes com depressão pode ser de grande valor e de baixo custo.

O estudo realizado por Parletta et al[14] investigou a associação da Dieta Mediterrânea e a suplementação com óleo de peixe com resultados positivos na melhoria da saúde mental em adultos. O estudo iniciou com 152 adultos (105 mulheres e 47 homens) e 85 pacientes completaram os 6 meses de testes. Os pacientes foram separados em dois grupos: MedDiet e o Grupo Social (sem dieta padrão, utilizando de interação social para obter

resultados). Os pacientes do grupo MedDiet receberam o suplemento de óleo de peixe em cápsulas (de 450mg DHA e 100 mg EPA) suficientes para 3 meses fazendo a ingestão 2 vezes ao dia, além de orientações sobre a preparação de refeições práticas e saudáveis, oficinas culinárias e uma cesta contendo alimentos que já haviam cozinhado como forma de encorajar a continuação. Os dois grupos foram agendados quinzenalmente para participarem de reuniões com seu respectivo grupo. O grupo social recebia petiscos durante as reuniões (queijos, molhos, café/chá, suco, biscoitos) e realizavam atividades sociais como: clube do livro, conversas, jogos e fatos sobre a vida pessoal, sendo orientados a não conversar sobre sintomas depressivos. Como forma de diagnóstico e resultados primários, foram usadas a Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS) e o escore de Avaliação da Qualidade de Vida (AQoL), enquanto as medidas secundárias incluíram a Escala de Afeto Positivo e Negativo (PANAS), o Questionário Dietético Simples e o questionário de dieta mediterrânea. Ao fim dos 6 meses de testes, ambos os grupos relataram melhora no quadro de saúde mental. O grupo MedDiet teve melhora de 45 % no quadro de saúde mental, contra 26,8% do grupo social.

Um estudo com amostras fecais foi realizado por Jiang et al[15] com 46 pacientes com diagnóstico de depressão e 30 indivíduos controle. Os pacientes responderam à Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) e à Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e as amostras fecais foram analisadas pelo programa Naïve Bayesian Classifier, do Centro Universitário de Michigan, para que fossem identificados os filotipos dos grupos. Os resultados mostraram uma variedade maior no grupo de pacientes depressivos (resultado inesperado), com três grupos dominantes: Firmicutes, Bacteroidetes e Proteobacteria. Além disso, os níveis de Enterobactérias estavam elevados, enquanto os de Ruminococcaceae diminuídos, assim como em outros estudos publicados.

Liu et al.[9] realizou um estudo com 90 adultos jovens americanos entre 18 e 25 anos, separados em grupo controle (47) e grupo TDM (43). Os participantes responderam ao questionário de Sistema de Informação de Medição de Resultados Relatados pelo Paciente (PROMIS) de depressão, avaliando humor, autocríticas, solidão, a perda de interesses, entre outros, em um total de 8 itens a serem avaliados com dados dos últimos sete dias, e conforme o escore, seriam direcionados ao seu grupo. Além do questionário PROMIS, os pacientes de ambos os grupos entregaram amostras fecais para extração de DNA. Os resultados mostraram que indivíduos deprimidos tinham níveis mais baixos de Firmicutes e níveis altos de Bacteroidetes, além disso, os níveis de Ruminococcaceae e Faecalibacterium também eram baixos e isso se intensificava com o grau da depressão e os sintomas. Esse resultado sustenta a teoria de estado inflamatório e a produção de butirato por pacientes com TDM.

O estudo de Li et al.[16] randomizou 32 camundongos machos com 8 semanas de idade, após o procedimento de Transplante Fecal (TF) entre camundongos estressados e camundongos livres de germes. Os camundongos foram divididos em grupos: grupo controle submetidos a nenhum estresse (CON), grupo modelo de depressão expostos ao estresse leve crônico imprevisível (CUMS), grupo de doadores submetidos a nenhum estresse (CON-D), grupo de doadores submetidos ao CUMS (CUMS-D). Foram realizados testes comportamentais e amostras foram coletadas e armazenadas do ceco de cada camundongo. Houve mudanças na composição da microbiota dos camundongos que vivenciaram o CUMS, como a abundância de Verrucomicrobia e Proteobacteria. Lactobacillus e Bifidobacterium, que são bactérias benéficas, estavam em menor número comparado ao grupo CON. Ainda assim, a diversidade da microbiota dos camundongos CUMS se mostrou superior, e o índice Chao mostrou a diminuição e reestruturação após a ingestão de antibióticos. O estudo comprova que a presença de estresse causa a diminuição de Lactobacilos, que é associado ao aumento de dopamina e serotonina no corpo estriado. O TF comprovou a possibilidade de

induzir mudanças no comportamento emocional e também no perfil patológico do SNC, o que fortalece as evidências do eixo intestino-cérebro.

No estudo randomizado de Hu et al.[17] 138 pacientes com TDM foram avaliados em comparação com 155 indivíduos 'controle'. Os pacientes com TDM foram divididos em grupos conforme a gravidade apresentada após o preenchimento da escala HAM-D e forneceram amostras fecais para análise metagenômica. A análise de espécies da microbiota de cada grupo foi avaliada e descobriu-se que a riqueza da microbiota estava interligada com a gravidade do TDM, os quadros moderados e graves tinham uma diversidade menor que os demais grupos. Em comparação com o grupo controle, Faecalibacterium e Escherichia estavam em baixa no grupo moderado, enquanto Ruminococcus e Eubacterium diminuíram apenas no grupo grave, além disso houve o enriquecimento de Bacteroidetes. Essa baixa na diversidade da microbiota pode estar associada à saúde da microbiota do indivíduo.

Fatt et al.[18] utilizou de bioinformática para analisar a microbiota de 179 pacientes adultos (124 do sexo feminino) com TDM no que foi chamado de Texas Resilience Against Depression Study (T-RAD). 50% dos pacientes selecionados apresentavam grau moderado ou grave de depressão. Foram realizadas avaliações clínicas como o Questionário de Saúde do Paciente (PHQ), Transtorno de Ansiedade Geral (GAD), a Escala Dimensional de Avaliação de Anedonia (DARS), coleta de fezes nas visitas pessoais para análise de rRNA 16s, para mapear o microbioma dos paciente. O estudo identificou um padrão de bactérias como a família Ruminococcaceae, Christencenellaceae e Clostridiales Vadin, em baixas quantidades, estando associadas aos sintomas de pacientes depressivos e indicando altos índices inflamatórios.

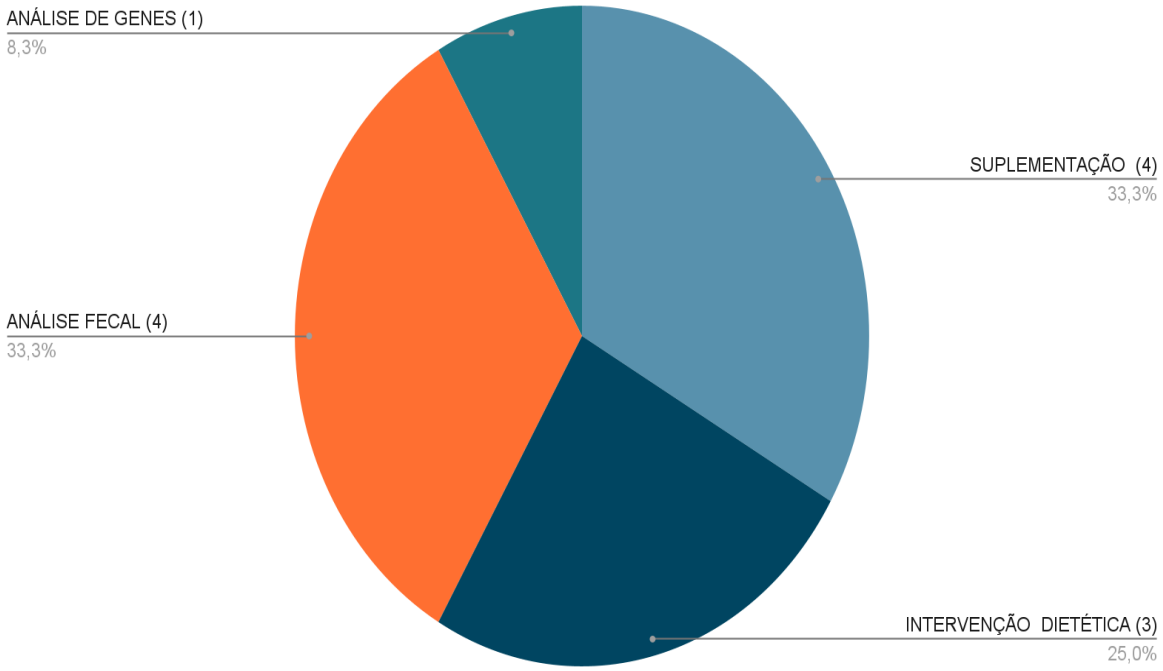
Schaub et al.[19] realizou um estudo randomizado duplo-cedo com 47 pacientes (suplementação probiótica = 21 e placebo = 26), começando pelas avaliações clínicas como a HAM-D. O grupo probiótico ingeriu uma cápsula contendo 8 cepas de bactérias: *Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium lactis, Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus paracasei, Lactobacillus helveticus,* contendo 900 bilhões CFU/dia. O grupo placebo recebeu cápsulas de maltose. A intervenção durou 4 semanas e os pacientes passaram por testes clínicos antes do início do teste, 4 semanas após o início e 4 semanas após a finalização. Foram coletadas também amostras de fezes e congeladas para extração do DNA e evidenciou espécies da família Faecalibacterium, Bacteroides e Blautia. Não houve diferença aparente entre os grupos Placebo e Probiótico nas medidas clínicas iniciais, na HAM-D houve baixa na pontuação para pacientes probióticos com o aumento de Lactobacillus na microbiota, significando melhora no quadro depressivo após a suplementação do probiótico.

Dos estudos selecionados, quatro deles foram baseados na suplementação probiótica e tiveram resultados positivos, comprovando a possibilidade de modular a microbiota intestinal. Três dos estudos tiveram intervenções dietéticas, sendo duas baseadas na Dieta Mediterrânea, que somadas à suplementação ou não, também mostraram resultados promissores. Quatro estudos com transplante fecal evidenciaram as famílias de bactérias presentes na microbiota de indivíduos com TDM e suas diferenças para os indivíduos controle, como foi evidenciado na Figura 2. Escalas de depressão como MADRS, HAMD-S, foram usadas em resultados primários e secundários para obter parâmetro sobre o grau de depressão dos indivíduos randomizados, a fim de documentar os progressos de cada paciente em seu respectivo estudo, e buscando comprovar os benefícios de suas intervenções.

De um modo geral, os estudos mostraram a presença de bactérias inflamatórias em pacientes com TDM e que isso pode variar conforme o grau do quadro depressivo, sendo que as Bacteroidetes e as Enterobactérias são associadas ao diagnóstico de depressão. Há também a diminuição de bactérias imunológicas associadas ao TDM, como as Firmicutes,

Ruminococcus e Christensonella. A suplementação de probióticos e a intervenção dietética contribui para a melhora nos sintomas da depressão, mas não é possível afirmar que apenas essas ações seriam suficientes para a remissão completa do TDM.

Figura 2. Gráfico demonstrando estudos selecionados e seu nicho.



Além disso, os estudos apresentam diferenças demográficas e hábitos diferentes para cada população, como no caso de estudos realizados na China e nos Estados Unidos, que têm dietas diferentes e por isso podem apresentar um padrão da microbiota distintos. Optou-se por incluir pesquisas de diversas abordagens para ilustrar a relação entre a microbiota e a depressão, obtendo resultados variados. Mesmo com resultados promissores evidenciados nos estudos, todos citam a importância de mais pesquisas e de aprofundamento nessa teoria para que a relação intestino-cérebro em diagnósticos de doenças mentais seja desvendada por completo.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os estudos mostram a existência de alterações na microbiota intestinal em pacientes com TDM. Essas alterações podem estar relacionadas a influências de neurotransmissores como a serotonina, dopamina e o GABA, uma vez que o intestino é o maior produtor de serotonina e o desequilíbrio nos níveis desses neurotransmissores pode interferir de forma negativa a comunicação entre as células nervosas. Desse modo, a microbiota intestinal pode contribuir para o equilíbrio desses neurotransmissores, devido à variedade dos microrganismos. Essas substâncias químicas desempenham um papel crucial na regulação do humor, do sono, do apetite e de outras funções cerebrais.

Embora as pesquisas não indiquem o mecanismo preciso, mostraram que os potenciais efeitos na função cerebral no elo entre o intestino e o cérebro podem ser preservados pelos efeitos dos probióticos, prebióticos e dietas restritivas em diversas funções psicológicas. É importante enfatizar que o uso de probióticos, prebióticos, e transplante fecal para melhorar a saúde do intestino não podem ser analisados isoladamente, uma vez que requer hábitos de vida saudáveis e nutrição mais abrangente.

REFERÊNCIAS

1. Andrade AMDS de A. Microflora Intestinal: uma Barreira Imunológica Desconhecida. 2011 [citado 9 de junho de 2023]; Disponível em: https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/52784
2. Paixão L, Castro F. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. Universitas: Ciências da Saúde, Brasília, v. 14, n. 1, p. 85-96, jan./jun. 2016. Disponível em: https://doi.org/10.5102/ucs.v14i1.3629
3. Dos Santos, Taides Tavares, Varallo, Maurilio. A importância de probióticos para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal. **Revista científica do ITPAC**, v. 4, n. 1, p. 40-49, 2011.
4. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, et al. Microbiota medicine: towards clinical revolution. J Transl Med [Internet]. 2022;20(1):111. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s12967-022-03296-9
5. Saúde mental em perspetiva – o papel da nutrição e da microbiota intestinal. Acta Port Nutr [Internet]. 2021;27. Disponível em: http://dx.doi.org/10.21011/apn.2021.2710
6. Tan C, Yan Q, Ma Y, Fang J, Yang Y. Recognizing the role of the vagus nerve in depression from microbiota-gut brain axis. Front Neurol [Internet]. 2022;13:1015175. Disponível em: http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2022.1015175
7. Evrensel A, Ünsalver BÖ, Ceylan ME. Neuroinflammation, gut-brain axis and depression. Psychiatry Investig [Internet]. 2020;17(1):2–8. Disponível em: http://dx.doi.org/10.30773/pi.2019.08.09
8. Ministério da Saúde. Saúde e Vigilância Sanitária. O que significa ter saúde? Publicado em: 07 de Agosto de 2020. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-quero-me-exercitar/noticias/2021/o-que-significa-ter-saude.

9. Liu RT, Rowan-Nash AD, Sheehan AE, Walsh RFL, Sanzari CM, Korry BJ, et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. Brain Behav Immun [Internet]. 2020;88:308–24. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.026
10. Souza M, Silva M, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. Revisão integrativa: o que é e como fazer, São Paulo, p. 102-106, 8 maio 2010.
11. Karakula-Juchnowicz H, Rog J, Juchnowicz D, Łoniewski I, Skonieczna-Żydecka K, Krukow P, et al. O estudo avaliando o efeito da suplementação probiótica no estado mental, inflamação e barreira intestinal em pacientes com transtorno depressivo maior usando dieta sem glúten ou contendo glúten (estudo SANGUT): um estudo de 12 semanas, randomizado, duplo-cego e placebo protocolo de estudo clínico controlado. Nutri J [Internet]. 2019;18(1):50. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s12937-019-0475-x
12. Kim CS, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, et al. A suplementação de probióticos melhora a função cognitiva e o humor com alterações na microbiota intestinal em idosos residentes na comunidade: um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. J Gerontol A Biol Sci Med Sci [Internet]. 2021;76(1):32–40. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glaa090
13. Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. Um estudo randomizado controlado de melhora dietética para adultos com depressão maior (o estudo "SMILES"). BMC Med [Internet]. 2017;15(1):23. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0791-y
14. Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A, et al. Uma intervenção dietética de estilo mediterrâneo suplementada com óleo de peixe melhora a qualidade da dieta e a saúde mental em pessoas com depressão: um estudo controlado randomizado (HELFIMED). Nutr Neurosci [Internet]. 2019;22(7):474–87. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1080/1028415X.2017.1411320
15. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. Brain Behav Immun [Internet]. 2015;48:186–94. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016
16. Li N, Wang Q, Wang Y, Sun A, Lin Y, Jin Y, et al. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis. Stress [Internet]. 2019;22(5):592–602. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1080/10253890.2019.1617267
17. Hu X, Li Y, Wu J, Zhang H, Huang Y, Tan X, et al. Changes of gut microbiota reflect the severity of major depressive disorder: a cross sectional study. Transl Psychiatry [Internet]. 2023;13(1):137. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/s41398-023-02436-z
18. Chin Fatt CR, Asbury S, Jha MK, Minhajuddin A, Sethuram S, Mayes T, et al. Leveraging the microbiome to understand clinical heterogeneity in depression: findings from the T-RAD study. Transl Psychiatry [Internet]. 2023;13(1):139. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/s41398-023-02416-3
19. Schaub A-C, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK, et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. Transl Psychiatry [Internet]. 2022;12(1):227. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z

ANEXO I

A submissão desta revisão deve acontecer na *Revista Interdisciplinar de Promoção da Saúde/ Interdisciplinary Journal of Health Promotion – RIPS* seguindo as devidas orientações de edição evidenciadas no Quadro 2.

Quadro 2. Orientações de estruturação para envio da revisão.

Tipos de Artigos	Revisão
Descrição e escopo	Habitualmente encomendados pelo Editor a autores com experiência comprovada na área. A RIPS encoraja, entretanto, que se envie material não encomendado, desde que expresse a experiência publicada do(a) autor(a) e não reflita, apenas, uma revisão da literatura. Artigos de revisão deverão abordar temas específicos com o objetivo de atualizar os menos familiarizados com assuntos. O Conselho Editorial avaliará a qualidade do artigo, a relevância do tema escolhido e o comprovado destaque dos autores na área específica abordada.
Número máximo de páginas (máximo de palavras)	16 (8.000)
Número máximo de tabelas e figuras	8
Número máximo de referências	30
Página Título	(1) o título do artigo; (2) nomes completos dos autores; (3) instituição (ões) de origem, com cidade, estado e país; (4) nome do autor correspondente, com

	endereço completo e e-mail.
Resumo (opcional se artigo em inglês)	(1) resumo de até 300 palavras, estruturado de forma a conter: objetivo, método, resultados e considerações finais; (2) três a cinco palavras-chave, que constem obrigatoriamente no Medical Subject Headings, do Index Medicus (http://www.nlm.nih.gov/mesh/) ou nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).
Introdução	Deve conter (1) justificativa objetiva para o estudo, com referências pertinentes ao assunto, sem realizar uma revisão extensa; (2) ao final da introdução, o objetivo do artigo.
Método	Conforme método do tipo de trabalho escolhido
Resultados	(1) apresentação dos resultados em sequência lógica, em forma de texto, tabelas e ilustrações; evitar repetição excessiva de dados em Tabelas ou ilustrações e no texto; (2) enfatizar somente observações importantes.
Discussão (opcional se Resultados e Discussão agrupados)	(1) ênfase nos aspectos originais e importantes do estudo, evitando repetir em detalhes dados já apresentados na Introdução e nos Resultados; (2) relevância e limitações dos achados, confrontando com os dados da literatura, incluindo implicações para futuros estudos; (3) ligação das conclusões com os objetivos do estudo.
Conclusões	Essa seção deve ser bem sucinta e sem referências, sumarizando as conclusões que podem ser tiradas a partir do estudo; recomendações podem ser incluídas, quando relevantes.
Referências	Devem ser numeradas na sequência em que aparecem no texto. As referências citadas somente em legendas de tabelas ou figuras devem ser numeradas de acordo com uma sequência estabelecida pela primeira menção da tabela ou da figura no texto.
Modelo de template para o texto	Clique aqui para baixar o modelo de template para o texto
Modelo de folha de rosto	Clique aqui para baixar o modelo de folha de rosto.