

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO ACADÊMICO DE VITÓRIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

DALTON EMANUEL MIRO NUNES SILVA

**DEPRESSÃO E SUA ASSOCIAÇÃO COM A DISBIOSE INTESTINAL:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Vitória de Santo Antão
2022

DALTON EMANUEL MIRO NUNES SILVA

**DEPRESSÃO E SUA ASSOCIAÇÃO COM A DISBIOSE INTESTINAL:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Graduação em Nutrição do Centro Acadêmico de Vitória da Universidade Federal de Pernambuco, orientado pela professora Dra. Eduila Maria Couto Santos, em cumprimento a requisito parcial para obtenção do grau de bacharel em Nutrição.

Vitória de Santo Antão

2022

Catálogo na Fonte

Sistema Integrado de Bibliotecas da UFPE. Biblioteca Setorial do CAV.
Bibliotecária Ana Ligia F. dos Santos, CRB-4/2005

S586d Silva, Dalton Emanuel Miro Nunes.

Depressão e sua associação com a disbiose intestinal: uma revisão integrativa da literatura/ Dalton Emanuel Miro Nunes Silva. - Vitória de Santo Antão, 2022.

37 f.

Orientadora: Eduila Maria Couto Santos.

TCC (Nutrição) - Universidade Federal de Pernambuco, CAV, Bacharelado em Nutrição, 2022.

Inclui referências.

1. Depressão. 2. Microbioma Gastrointestinal. 3. Transtorno Depressivo Maior. 4. Prebióticos. 5. Probióticos. I. Santos, Eduila Maria Couto (Orientadora). II. Título.

616.8527 CDD (23. ed.)

BIBCAV/UFPE - 107/2022

Dalton Emanuel Miro Nunes Silva

**Depressão e sua associação com a disbiose intestinal:
uma revisão integrativa da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Colegiado do Curso de
Graduação em Nutrição do Centro
Acadêmico de Vitória da Universidade
Federal de Pernambuco em cumprimento
a requisito parcial para obtenção do grau
de Bacharel em Nutrição

Aprovado em: 17/05/2022.

Banca Examinadora

Eduila Maria Couto Santos (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Luciana Gonçalves de Orange (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Michelle Figueiredo Carvalho (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a minha mãe Simone Nunes Silva e ao meu pai Ivaldo Miro da Silva, por terem investido em minha formação intelectual às custas de muitos sacrifícios. Também gostaria de agradecer à professora Eduila Maria Couto Santos, pela oportunidade e disponibilidade de me orientar neste trabalho.

Agradeço também à Valquíria Maria Firmo Barbosa, Mariana Mendes da Silva e Mauricy Francisco da Silva Júnior, por terem me auxiliado durante a graduação, tornando-a menos árdua e à Paulo César Barbosa de Brito Filho.

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior, conhecido popularmente como “depressão”, é uma das doenças mais prevalentes e incapacitantes do mundo. Trata-se de uma doença cuja gravidade dos sintomas está associada a inúmeros fatores, sendo a disbiose intestinal um deles. A microbiota intestinal é responsável pela integridade da barreira intestinal, pela seleção de microrganismos benéficos e pela síntese de neurotransmissores. Probióticos e prebióticos podem ser utilizados para aumentar a população de bactérias benéficas no intestino, incluindo aquelas capazes de melhorar os sintomas depressivos. O objetivo desse estudo foi determinar a relação entre microbiota intestinal e depressão, bem como os efeitos do uso de prebióticos e probióticos nos sintomas depressivos, por meio de uma revisão integrativa. A base de dados utilizada foi a Pubmed e a Science Direct. Os critérios de inclusão foram: artigos presentes nas bases de dados escolhidas, sendo a busca realizada nos idiomas inglês e português, considerando os estudos publicados nos últimos 5 anos e que atenderam ao objetivo da pesquisa. Foram selecionados 19 artigos, os quais evidenciaram em sua maioria que a microbiota intestinal parece estar relacionada com a gravidade dos sintomas depressivos e que prebióticos e probióticos específicos podem ser utilizados como coadjuvantes no tratamento. Pôde-se concluir que o profissional nutricionista pode auxiliar no tratamento do Transtorno Depressivo Maior por meio da prescrição de prebióticos e probióticos e da manutenção da microbiota intestinal.

Palavras-chave: depressão; microbiota intestinal; disbiose intestinal; transtorno depressivo maior; prebióticos; probióticos.

ABSTRACT

The Major Disorder Depressive, popularly known as “depression”, is one of the most prevalent and incapacitating diseases in the world. It is a disease whose severity of symptoms is associated with numerous factors, as intestinal dysbiosis being one of them. The intestinal microbiota is responsible for the integrity of the intestinal barrier, the selection of beneficial microorganisms and the synthesis of neurotransmitters. Probiotics and prebiotics can be used to increase the population of beneficial bacteria in the gut, including those capable of improving depressive symptoms. The aim of this study was to determine the relationship between gut microbiota and depression, as well as the effects of prebiotics and probiotics on depressive symptoms, through an integrative review. The database used was Pubmed and Science Direct. The inclusion criteria were: articles present in the chosen databases, the search being carried out in English and Portuguese, considering the studies published in the last 5 years and which met the research objective. After all researches, 19 articles were selected. They revealed that the gut microbiota is related to the severity of depressive symptoms and that specific prebiotics and probiotics can be used as adjuncts in treatment. It can be concluded that the nutritionist can help in the treatment of Major Depressive Disorder by prescribing prebiotics and probiotics and maintaining the intestinal microbiota.

Keywords: depression; gut microbiota; intestinal dysbiosis; major depressive disorder; prebiotics; probiotics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	10
2.1 Geral	10
2.2 Especifico	10
3 JUSTIFICATIVA	11
4 REVISÃO DA LITERATURA	12
4.1 Fisiopatologia	12
4.1.1 <i>Epidemiologia</i>	14
4.2. Microbiota intestinal	14
4.2.1 <i>Funções da microbiota intestinal</i>	15
4.3 Disbiose intestinal	16
4.4 Possível relação da disbiose intestinal e a depressão	16
5 MATERIAL E MÉTODOS	18
6 RESULTADOS	21
7 DISCUSSÃO	26
7.1 Estudos com prebióticos e/ou probióticos	26
7.2 Estudos que correlacionaram a microbiota com os sintomas depressivos	28
8 CONCLUSÕES	32
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) se trata de uma condição na qual há sentimento de humor consternado, vazio ou irritável, com alterações físicas e cognitivas, com poder de prejudicar a capacidade de pensar, concentrar-se ou tomar decisões. O TDM é caracterizado por manifestações de sintomas com pelo menos 14 dias de duração envolvendo alterações afetivas e cognitivas (DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais)). Há cerca de 3 décadas, muitos autores consideram que a depressão é uma consequência direta da menor concentração de neurotransmissores do tipo aminas biogênicas, como serotonina, noradrenalina e dopamina (ALMADA; BORGES; MACHADO, 2014).

Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde, 2020), mais de 300 milhões de pessoas vivem com depressão no mundo. No Brasil, 5,8% da população é afetada, o que resulta em aproximadamente 11,5 milhões de pessoas (GONÇALVES *et al.*, 2017). De acordo com a Global Burden of Disease Study, em 2017, a depressão ocupava o terceiro lugar como doença mais incapacitante no mundo. Além disso, a própria OMS considera, a depressão como a maior impulsionadora do suicídio, com cerca de 800 mil mortes causadas por ano. Ainda de acordo com este órgão, o suicídio é a segunda maior causa de morte entre pessoas de 15 a 29 anos de idade.

Os estudos indicam que indivíduos depressivos adotam hábitos de vida não saudáveis, como dieta desequilibrada, sedentarismo, fumo, abuso de álcool e obesidade (RAHE *et al.*, 2016). Esse estilo de vida, sobretudo o sedentarismo e a dieta desbalanceada, junto ao estresse e à ingestão de medicamentos, favorecem o desequilíbrio da microbiota intestinal (USEROS, 2020).

O intestino humano é um importante órgão, dada a especificidade de suas funções, como a digestão, absorção de nutrientes e síntese de vitaminas, sendo esta realizada devido a existência de espécies bacterianas que habitam o interior do órgão. Foi determinado que o trato intestinal possui a maior diversidade de população de bactérias do organismo humano (VIEIRA, 2020).

A população de bactérias intestinais tem função metabólica, trófica e protetora (VIEIRA, 2020). Ela também atua na produção de ácidos graxos de cadeia curta e no metabolismo dos sais biliares, além de produzir neurotransmissores e metabolizar

compostos estranhos ao organismo, os chamados xenobióticos (JAMESON, *et al.*, 2020). A existência da microbiota comensal impede o estabelecimento de microrganismos exógenos. Quando há desequilíbrio entre a microbiota comensal e os microrganismos exógenos, há um estado de disbiose no hospedeiro (VIEIRA, 2020).

Caso a população bacteriana intestinal normal esteja reduzida, as bactérias patogênicas podem colonizar o intestino. As toxinas produzidas por elas e a sua consequente reação inflamatória podem aumentar a permeabilidade intestinal. Uma das bactérias do gênero *Clostridium*, por exemplo, produz uma enterotoxina que prejudica a barreira epitelial danificando os filamentos de actina responsáveis pela junção celular. Um processo como esse favorece a translocação bacteriana através da barreira intestinal até o tecido linfóide do órgão. Uma maior exposição do sistema nervoso entérico (SNE), ou de células imunológicas, a bactérias pode levar a um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias e isso pode modular a atividade do sistema nervoso central (SNC) e entérico (YARANDI, 2016). Uma vez no cérebro, essa resposta inflamatória pode alterar as vias que regulam o comportamento, incluindo as que são responsáveis por controlar o humor (MILLER, 2016).

A maioria da produção de serotonina no corpo humano é feita no intestino. As células enteroendócrinas a produzem e secretam mais que os neurônios serotoninérgicos centrais ou periféricos. Assim, a serotonina secretada por essas células intestinais podem ser liberadas para o trato gastrointestinal e para a corrente sanguínea, o que pode modular a emoção transmitida ao SNC. As bactérias intestinais da microbiota podem secretar vários neurotransmissores, como a serotonina, produzida por *Escherichia* spp., *Streptococcus* spp. e *Enterococcus* spp., e a dopamina e a noradrenalina produzidas pela *Bacillus* spp (VIEIRA, 2020).

Em vista disso, este estudo tem como objetivo compreender a relação da disbiose intestinal com a depressão e, assim, discorrer sobre possíveis formas alternativas de tratamento que coadunem com a função do nutricionista.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Analisar a relação entre disbiose intestinal e depressão, por meio de uma revisão integrativa

2.2 Especifico

- Relacionar a microbiota intestinal com o sistema nervoso;
- Descrever sobre o papel da disbiose intestinal como possível fator de risco para depressão;
- Determinar a utilização provável de probióticos e/ou prebióticos como tratamento adjuvante para a depressão;

3 JUSTIFICATIVA

Dado que a depressão ocupa, junto com a doença arterial coronariana, o topo das doenças mais prevalentes no mundo, é de suma importância para a área da saúde que os mecanismos nela envolvidos sejam constantemente estudados, em vista de alcançar novas abordagens terapêuticas. Outrossim, a microbiota intestinal é um campo vasto de estudos, pois pode estar envolvida em diversas rotas metabólicas de importância não só nutricional, como também associadas à depressão. Além disso, levando-se em consideração que o estilo de vida influencia a integridade da microbiota, os estudos acerca dela são de suma importância para o estabelecimento de relações entre o prejuízo à população bacteriana benéfica e os efeitos deletérios disso no organismo humano.

Destaca-se ainda que a possível relação entre disbiose intestinal e depressão promoveria um aumento na participação do profissional nutricionista no combate a esta doença. Essa participação seria o estabelecimento de novos protocolos de intervenção nutricional, como a prescrição de prebióticos e probióticos.

Para as pessoas com depressão, os novos estudos na área são relevantes, especialmente àquelas que não respondem aos tratamentos convencionais, necessitando de vias alternativas.

4 REVISÃO DA LITERATURA

A depressão, na designação atual, engloba três principais características: cansaço, despersonalização e baixa realização pessoal, que, em conjunto, podem levar à tristeza, prejudicando a vida dos acometidos, bem como das pessoas próximas (CRUZ, 2022). Além disso, as alterações no consumo alimentar, no peso corporal, no sono, bem como desinteresse em atividades, ausência de energia, sensação de inutilidade e pensamentos persistentes com a temática de morte ou suicídio são os principais sinais de depressão, ou Transtorno Depressivo Maior (HUO, 2021). No ambiente laboral, a depressão gera problemas interpessoais, fadiga, ausência de foco, introversão, impaciência e desmotivação. Além disso, indivíduos deprimidos têm uma tendência maior a consumir álcool de maneira abusiva. Mais da metade dos acometidos pela depressão não recebem diagnóstico ou tratamento, aumentando o risco de suicídio entre essas pessoas (CRUZ, 2022).

Os episódios depressivos podem ser do tipo unipolar, no qual o humor varia entre eutimia (serenidade) e depressão, ou bipolar, quando o humor tem “picos”, denominados hipomania e mania, além de transitar entre eutimia e depressão. Pacientes com Transtorno Depressivo Maior apresentam alterações em várias funções, como sono, apetite, atividade psicomotora, cognição e humor (BEUREL, 2020).

4.1 Fisiopatologia

Estudos sobre a fisiopatologia da depressão revelam que há uma diminuição das monoaminas. As monoaminas são um grupo de neurotransmissores que incluem: serotonina, dopamina, noradrenalina, entre outros (PERITO, 2012). Logo, a depressão foi entendida como uma deficiência na função dos transmissores de monoaminas em certos locais do cérebro. No entanto, essa teoria não explica toda a fisiologia da depressão, especialmente a sua origem. Por isso, há ainda as teorias da via da quinurerinas, da via do BNDF, da via do glutamato e a teoria neuroimunoendócrina (GOMES, 2018).

Teoria das Quinurerinas: Normalmente, quase 100% do triptofano é metabolizado pela triptofano 2,3-dioxigenase (RÉUS, 2015). Em casos de inflamação, mais de 90% desse aminoácido é metabolizado pela Indoleamina 2,3-dioxigenase,

gerando quinurerina (OXENKRUG, 2007). Essa via gera ácido quinolínico e picolínico, que geram radicais livres capazes de destruir áreas cerebrais (GOMES, 2018).

Teoria do BDNF: O BDNF é uma neurotrophina, ou seja, faz parte de uma família de proteínas que promovem a diferenciação e sobrevivência de neurônios e também participam na modulação da transmissão e plasticidade sináptica. As neurotrofinas controlam diversas funções celulares através da ativação de receptores, incluindo a expressão dos genes responsáveis pela regulação da neuroplasticidade e saúde celular. A neuroplasticidade envolve diferentes processos, como formação dendrítica, remodelação sináptica, desenvolvimento axonal, e neurogênese, tornando o cérebro capaz de se adaptar e responder perante vários estímulos. O estresse crônico pode diminuir a expressão de BDNF (PERITO, 2012). Embora não haja associação direta com depressão, o alelo Met do BDNF aumenta a vulnerabilidade para desenvolver depressão em indivíduos expostos a estresse ou trauma no início da vida (GOMES, 2018).

Teoria do Glutamato: O glutamato tem ligação com a fisiopatologia da depressão porque este neurotransmissor liga as áreas corticais ao sistema límbico, regulando a neurotransmissão de algumas moléculas. Ele regula a neurotransmissão noradrenérgica no locus coeruleus, a neurotransmissão serotoninérgica nos núcleos da rafe e a dopaminérgica na substância negra e área tegmentar ventral. Estas áreas são as principais envolvidas na depressão. O estresse crônico provoca uma desregulação na via glutamatérgica, devido à hiperatividade desta, e conseqüentemente, há retardo do crescimento neuronal, devido à excitotoxicidade desse neurotransmissor (GOMES, 2018).

Teoria Neuroimunoendócrina: O eixo-hipotalâmico-hipofisário-adrenal tem sua regulação prejudicada. Com isso, o nível de cortisol se encontra elevado. O cortisol liberado pelas glândulas suprarrenais se liga no cérebro com mais afinidade aos receptores mineralocorticóides, ao passo que se liga com menor afinidade aos receptores de glicocorticóides. Os receptores de glicocorticóides estão distribuídos amplamente por todo o cérebro, enquanto os mineralocorticóides estão mais concentrados no hipocampo. Além disso, elementos responsivos a glicocorticóides são encontrados nas regiões reguladoras de muitos genes no cérebro. O cortisol exerce sua modulação predominantemente no hipocampo, enquanto as ações de retroalimentação no nível da hipófise e das áreas ativadas do cérebro, como a amígdala, são mediadas por receptores de glicocorticóides. O desenvolvimento do

Transtorno Depressivo Maior foi postulado para refletir uma desregulação desses receptores dentro do sistema hipotálamo-hipófise-adrenal. (KELLER, 2017). Com isso, o hipercortisolismo, associado ao aumento de glicocorticoides e mineralocorticoides promove danos graves. Eles afetam severamente o hipocampo, promovendo perda de memória. Isso faz com que citocinas sejam recrutadas após o dano cerebral, e elas destroem ainda mais as estruturas neuronais, causando a depressão. A exposição prolongada aos glicocorticoides no locus coeruleus aumenta as chances de surgir um episódio depressivo (GOMES, 2018).

Além destas teorias, as recentes descobertas indicam que a microbiota intestinal também influencia no comportamento e na saúde mental (TARUTANI, 2022). Esta revisão pretende estudar a relação da microbiota intestinal com o Transtorno Depressivo Maior.

4.1.1 Epidemiologia

Segundo a Global Burden of Disease Study 2017, a depressão é um problema severo, com cerca de 264 milhões de pessoas afetadas ao redor do mundo, sendo a terceira doença mais incapacitante do mundo. No Brasil, 5,8% da população já foi diagnosticada com depressão, estando, portanto, acima da média global, que é de 4,4%. É o país mais afetado na América Latina e o segundo mais afetado nas Américas em geral, perdendo apenas para os Estados Unidos (SILVA, 2021).

4.2. Microbiota intestinal

O termo microbiota intestinal refere-se a uma variedade de micro-organismos vivos, especialmente bactérias anaeróbias, que habitam o intestino humano logo após o nascimento, sendo considerado como um dos ecossistemas mais complexos. A fonte inicial de microrganismos para a colonização do trato gastrointestinal (TGI) é o parto, especialmente o normal, pelo fato de o recém-nascido ter contato direto com a microbiota fecal da mãe. O ambiente e amamentação são os outros fatores. A colonização do TGI infantil completa é benéfica para a saúde do bebê e, posteriormente, para a fase adulta. A sua instalação e manutenção pode reduzir a proliferação e disseminação de bactérias multirresistentes. As bactérias entéricas apresentam funções importantes para o hospedeiro como a função antibacteriana,

imunomoduladora e sintetizadora de metabólicos nutricionais. As principais bactérias que compõem a microbiota entérica são as benéficas ou probióticas e as nocivas. Como exemplo de probióticas, temos as Bifidobactérias e Lactobacilos (*Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*). Já as nocivas são a Enterobacteriaceae e a Clostridium spp. (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

Os probióticos são micro-organismos vivos que, ao serem administrados em quantidades adequadas, oferecem vantagens para a saúde do hospedeiro. A ação desses produtos deve variar de acordo com a cepa. Entre seus efeitos, destacam-se normalização da microbiota, diminuição da permeabilidade intestinal, proteção contra invasores patogênicos, auxílio nos reestabelecimentos pós anticancerígenos e estimulação do sistema imunológico (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

4.2.1 Funções da microbiota intestinal

Entre as principais funções da comunidade bacteriana destacam-se: a de proteção, a imunomoduladora, a nutricional e a metabólica. Ao longo do TGI, bactérias fazem a barreira de proteção natural, por meio de sítios de ligação definidos pela genética (PAIXÃO; CASTRO, 2016). Essas bactérias autóctones impedem a adesão de outros microrganismos maléficos, além de produzirem substâncias antimicrobianas, como as bacteriocinas, protegendo, assim, o hospedeiro (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

Já a função nutricional e metabólica decorre dos substratos do hospedeiro que não foram digeridos e chegam ao lúmen do cólon, principalmente os carboidratos, que são fermentados e formam ácidos absorvidos pela mucosa. Este processo forma os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato e propionato, que são a principal fonte nutritiva das células do intestino grosso e apresentam efeito trófico neste epitélio. Estudos indicam que o butirato diminui as chances de câncer de cólon e a produção de citocinas pró-inflamatórias (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

A função imunomoduladora está relacionada ao tecido linfóide presente no intestino. Ele reconhece as espécies de antígenos que são benéficas, cumprindo papel de tolerância imunológica. A resposta imunológica é ativada por meio da modulação antigênica, que mantém o sistema imune intestinal preparado para uma resposta ágil e específica contra bactérias não benéficas. Assim, após reconhecimento e ativação do mecanismo de defesa, a imunoglobulina IgA secretada

impede as bactérias de se aderirem à mucosa intestinal. Em seguida, há a ação dos macrófagos e neutrófilos que as fagocitam. Os anticorpos são coadjuvantes na destruição das bactérias e também podem ligar-se a toxinas por elas produzidas, neutralizando-as. Em síntese, a microbiota normal minimiza a resposta para certos antígenos, estimulando células repressoras, levando à imunoestimulação contra bactérias não benéficas e à imunoaceitação da própria microbiota (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

4.3 Disbiose intestinal

A disbiose intestinal consiste no desequilíbrio da microbiota intestinal, que pode levar a doenças inflamatórias. Em uma microbiota anormal, há uma inadequação na quebra dos peptídeos e na reabsorção de toxinas do lúmen intestinal, favorecendo o surgimento de patologias pelo não funcionamento adequado da microbiota intestinal. Fatores internos também podem causar disbiose intestinal. Caso não ocorra uma interação simbiótica entre os microrganismos, as células epiteliais e os tecidos linfoides intestinais, as modulações da imunidade adaptativa não ocorrerão no ambiente microbiano, levando o hospedeiro a desenvolver patologias (PAIXÃO; CASTRO, 2016). Um dos fatores que tem importante contribuição para o desequilíbrio da microbiota intestinal é a má digestão, em que o estômago produz ácido suficiente para extinguir as bactérias patogênicas ingeridas na maioria das vezes com alimentos. Além disso, outros fatores são: o abuso do laxante, o consumo excessivo de alimentos crus, exposição com frequência a toxinas ambientais, disponibilidade de material fermentável e o estado imunológico do hospedeiro. Há também o uso prolongado de antibióticos como sendo um grande fator responsável pela disbiose. O efeito de alguns antibióticos produz uma seleção dos microrganismos, proporcionando a perda da microbiota comensal e a propagação de bactérias mais adaptadas (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

4.4 Possível relação da disbiose intestinal e a depressão

A comunicação bidirecional entre cérebro e intestino pelo sistema nervoso autônomo (SNA), sistema nervoso entérico (SNE), sistemas neuroendócrino e imunológico revela a importância da microbiota intestinal para a função do sistema

nervoso central (SNC). Essa relação integra as sinalizações hormonais, neuronais e imunológicas entre os metabólitos produzidos pela microbiota intestinal e o cérebro, permitindo que este controle as funções gastrintestinais e imunológicas (MARESE, 2019).

A inflamação gerada por padrões moleculares induzidos pelo estresse (DAMPs) e a gerada por padrões moleculares associados a microrganismos (PAMPs), comuns em quadros de disbiose intestinal, são um exemplo de como a disbiose pode afetar imunologicamente o ser humano. Além disso, uma permeabilidade intestinal aumentada possibilita a penetração de antígenos e produtos bacterianos, causando uma reação inflamatória acentuada característica de pacientes com depressão: aumento de citocinas pró-inflamatórias, reagentes de fase aguda, quimiocinas e moléculas de adesão no sangue e líquido cefalorraquidiano (MARESE, 2019).

O aumento da permeabilidade do epitélio intestinal é o ponto chave da interação entre a microbiota, o próprio intestino e o cérebro. Quando há alteração na permeabilidade, os lipopolissacarídeos (LPS) e os peptídeos neuroativos entram em contato com o SNE, com a corrente sanguínea, com o sistema imunológico e com outras vias. O LPS pode interagir com os receptores da micróglia e causar liberação de citocinas inflamatórias no SNC ou sua liberação no trato gastrintestinal. Quando as imunoglobulinas IgA e IgM atuam contra esses LPS, há uma possível relação com a depressão, pois pacientes deprimidos apresentam essas mesmas imunoglobulinas (MARESE, 2019).

Portanto, devido às propriedades imunomoduladoras da microbiota intestinal, diversas vias metabólicas associadas à ela desencadeiam processos inflamatórios em uma situação de disbiose intestinal. O impacto no cérebro é observado pela ativação desregulada da micróglia e de citocinas inflamatórias, situação que em uma situação de eubiose (microbiota regular), não ocorre (FUNG; OSOLON; HSIAO, 2017).

5 MATERIAL E MÉTODOS

Para este trabalho, adotou-se a revisão integrativa da literatura. Esta favorece a sistematização e a análise dos resultados obtidos, elucidando a compreensão do tema estudado, utilizando outros estudos independentes. Este método estabelece critérios bem definidos acerca de como se dão a coleta de dados, a análise e a apresentação dos resultados desde o princípio do trabalho, seguindo um protocolo de pesquisa previamente elaborado e validado (LANZONI; MEIRELLES, 2011).

Há seis etapas a serem seguidas para a elaboração da revisão integrativa da literatura, sendo estas: 1) seleção da pergunta norteadora da pesquisa; 2) definição dos critérios para inclusão de estudos e seleção destes; 3) representação dos estudos selecionados; 4) análise crítica dos dados; 5) interpretação dos resultados e 6) apresentação dos resultados (LANZONI; MEIRELLES, 2011).

1º ETAPA: Seleção da pergunta norteadora da pesquisa

Essa pesquisa foi motivada, a princípio, para a realização do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) do curso de bacharelado em Nutrição na Universidade Federal de Pernambuco, no Centro Acadêmico de Vitória. Dada a alarmante prevalência da depressão no mundo, essa pesquisa teve inspiração na relação entre microbiota intestinal e sistema nervoso, bem como na busca por tratamentos alternativos para o Transtorno Depressivo Maior.

Diante deste contexto, elaboraram-se as seguintes perguntas norteadoras: “A disbiose intestinal pode ser considerada um fator de risco para a depressão? O tratamento com probióticos melhora os sintomas da depressão causados por disbiose intestinal?”.

2º FASE: Definição dos critérios para inclusão de estudos e seleção destes

A busca de artigos será realizada nas bases de dados PubMed e Science Direct, utilizando as seguintes palavras-chaves:

- Disbiose intestinal (Gut dysbiosis)
- Microbiota intestinal (Gut microbiota)

- Depressão (Depression)
- Probióticos (Probiotics)

Será utilizada a seguinte forma de descritores combinados e acrescidos do operador booleano “and”:

Disbiose intestinal e depressão (gut dysbiosis and depression); microbiota intestinal e depressão (gut microbiota and depression); depressão e probióticos (depression and probiotics).

Para critérios de inclusão, foram utilizados os artigos presentes nas bases de dados escolhidas, sendo a busca realizada nos idiomas inglês e português, considerando os estudos publicados nos últimos 5 anos, isto é, entre os anos de 2017 e 2022, que atenderam ao objetivo da pesquisa, que estiveram disponíveis virtualmente na íntegra ou que pudessem ser acessados pela fonte original, artigos cuja a metodologia descreveu a relação da disbiose intestinal com a depressão e o uso de probióticos como alternativa de tratamento do Transtorno Depressivo Maior.

Os critérios de exclusão foram: artigos que incluíram Nutrição Pediátrica; estudos cujos objetivos não se relacionaram com o objetivo do trabalho, artigos repetidos nas bases de dados, artigos de revisão, meta análises, estudos com animais, publicações que trataram de doenças metabólicas crônicas e comorbidades não relacionadas diretamente ao microbioma intestinal e à depressão. Os levantamentos nas bases de dados descritas foram realizados no período de fevereiro de 2022.

3° FASE: Representação dos estudos selecionados

É necessário organizar os dados para garantir que os dados relevantes sejam extraídos e evitar erros de transcrição. Para a seleção dos artigos, realizou-se uma leitura minuciosa do título e resumo de cada estudo, a fim de verificar se há adequação com as perguntas norteadoras estabelecidas na primeira fase. Para tanto fez-se uso de um quadro contendo os itens: título da publicação, autor(es), base de dados, ano de publicação e objetivo do estudo.

4° FASE: Análise crítica dos dados

Esta fase necessita de uma organização em sua abordagem, no intuito de arrazoar o rigor e as particularidades de cada estudo. Já a Prática Baseada em Evidências considera sistemas de classificação de evidências estabelecidos de maneira hierárquica. Para facilitar a escolha da evidência que melhor se adequa, propõe-se esse modelo de hierarquia de evidências, de acordo com o delineamento da pesquisa, que é considerado nessa fase (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

5° FASE: Interpretação dos resultados

Nesta etapa, a partir da reunião e interpretação dos resultados, estabelece-se uma relação de comparação entre os dados encontrados na análise dos estudos e o referencial teórico previamente adotado. Com essa fase, é possível identificar lacunas de conhecimento na área e estabelecer quais são as prioridades para estudos futuros. No entanto, o pesquisador deve deixar claras suas conclusões e inferências e também os vieses (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

6° FASE: Apresentação da revisão integrativa

6 RESULTADOS

Com a busca das palavras chave, foram encontrados 2902 artigos, dentre os quais, 16 foram selecionados. A pesquisa na Pubmed resultou em 86 artigos, onde 18 artigos foram selecionados pelo título e, destes, 7 foram selecionados após a leitura dos resumos. Já a pesquisa no Science Direct resultou em 2816 títulos, onde 31 artigos foram selecionados pelo título e, destes, 9 foram selecionados após leitura do resumo. Assim, 43,75% dos artigos foram oriundos da Pubmed e 56,25% do Science Direct.

Quanto à distribuição dos artigos por data de publicação, 1 foi publicado este ano, isto é 2022, 5 foram publicados no último ano, isto é, 2021, 2 em 2020, 3 em 2019, 3 em 2018 e 2 em 2017. Todos os artigos se encontram disponíveis na Língua Inglesa. O quadro a seguir apresenta informações sobre os 16 artigos, isto é, os autores, o título, o resumo da metodologia e os principais achados.

Quadro 1 - Descrição dos artigos selecionados

Autor(es)	Título	Metodologia	Achados
TARUTANI <i>et al.</i> , 2022	Efeitos da 4G-beta-D-galactosilacarose em pacientes com depressão: Um estudo comparativo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Estudo do tipo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, grupo paralelo, comparativo de local único, com duração de 24 semanas, comparando pacientes que receberam uma dose de 4G-beta-D-galactosilacarose (LS) ou placebo, em adição ao seu tratamento convencional.	O prebiótico pode ajudar no tratamento da depressão, desde que de maneira não isolada, ou seja, como tratamento coadjuvante.
LIYKIEWICZ <i>et al.</i> , 2021	Análise da microbiota intestinal e marcadores de integridade intestinal de pacientes internados com Transtorno Depressivo Maior	Dezesseis pacientes internados (50% mulheres) sendo tratados com escitalopram (5-20 mg por dia) em condições padronizadas foram incluídos no estudo. A composição da microbiota fecal foi avaliada na linha de base e no ponto final usando o sequenciamento de 16S rRNA	Os resultados sugerem que a microbiota em diferentes níveis taxonômicos está associada à gravidade dos sintomas depressivos.
KAZEMI <i>et al.</i> , 2019	Efeito da suplementação de prebióticos e probióticos nas citocinas pró-inflamatórias	Estudo do tipo duplo-cego, controlado por placebo, de centro único e paralelo. Os participantes randomizados (n = 110) receberam o probiótico, prebiótico ou	Os probióticos diminuíram os sintomas depressivos. Os prebióticos não tiveram efeito nos sintomas de depressão

	circulantes e níveis de cortisol urinário em pacientes com transtorno depressivo maior: um ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo	placebo por 8 semanas em sachês. Foram monitorados quanto à ingesta alimentar, atividade física, bem como acerca dos efeitos adversos do produto ingerido. Dos 110 selecionados, 81 concluíram.	nem nos níveis de marcadores Inflamatórios.
THOMPSON <i>et al.</i> , 2021.	A microbiota intestinal está associada ao suicídio? Achado não significativo entre uma grande coorte de indivíduos psiquiátricos hospitalizados com doença mental grave	100 pacientes psiquiátricos internados foram selecionados e amostras fecais foram colhidas com um swab. Os pacientes foram avaliados por um questionário acerca de pensamentos suicidas em dois momentos: antes da admissão e depois da alta.	Não houve relação significativa entre ideação suicida e microbiota intestinal
CHEN <i>et al.</i> , 2021	Disbiose da microbiota intestinal em mulheres deprimidas: a associação da gravidade dos sintomas e da função da microbiota	Amostras de fezes de 62 pacientes do sexo feminino com Transtorno Depressivo Maior (TDM) e 46 controles saudáveis (Con) foram analisadas por sequenciamento do gene 16S rRNA. Vinte amostras fecais do grupo de pacientes e 21 amostras fecais do grupo de controle foram ainda analisadas por sequenciamento metagenômico shotgun. Sintomas psiquiátricos e funcionamento psicológico, social e profissional também foram avaliados.	Os filos Bacteroidetes, Proteobacteria e Fusobacteria tiveram em alta em pacientes com TDM, enquanto os filos Firmicutes e Actinobacteria predominaram no controle. O microbioma intestinal e suas funções relacionadas estão alteradas em mulheres com TDM.
CHUNG <i>et al.</i> , 2019	Exploração de alvos da microbiota para transtorno depressivo maior e traços relacionados ao humor	Foram recrutados 36 pacientes com TDM e 37 controles saudáveis para sequenciamento do gene 16S rRNA. Avaliou-se o conteúdo de nutrientes usando questionário de frequência alimentar e fenótipos relacionados ao humor, incluindo gravidade depressiva, ansiedade e estresse percebido.	23 táxons foram associados à depressão. Os filos Actinobacteria e Firmicutes estiveram presentes no TDM. Os gêneros, Bifidobacterium (7%) e Blautia (8%) tiveram abundância relativamente alta entre os pacientes com TDM.
GLASER <i>et al.</i> , 2021	A reação intestinal aos problemas de relacionamento dos casais: um caminho para a disbiose intestinal por meio de mudanças nos sintomas depressivos	Este estudo longitudinal abordou o impacto da qualidade conjugal (avaliada pelo Índice de Satisfação de Casais) nas mudanças nos sintomas depressivos e na diversidade, riqueza e permeabilidade intestinal. Em duas ocasiões, com um	Houve aumento dos sintomas depressivos em conjunto com a diminuição da diversidade da microbiota intestinal, com translocação de endotoxina bacteriana e aumento da inflamação,

		intervalo médio de 90 dias, 162 pessoas forneceram amostras de fezes e sangue e preencheram questionários.	refletindo em menor satisfação conjugal.
LIN <i>et al.</i> , 2017	As proporções de <i>Prevotella</i> e <i>Klebsiella</i> em comunidades microbianas fecais são parâmetros característicos potenciais para pacientes com transtorno depressivo maior	Sessenta pacientes com TDM foram recrutados neste estudo e outras 60 pessoas foram selecionadas como controle. A região V3–V4 do gene 16S rRNA foi extraída das comunidades microbianas fecais em pacientes com TDM, amplificada por PCR e sequenciada na plataforma Illumina Miseq. Neste estudo houveram três visitas ocorridas no dia 1, dia 15 e dia 29. Em cada visita, além dos sinais vitais e outros exames físicos e bioquímicos regulares, uma avaliação HAM-D revisada foi usada para avaliar o estado mental de cada paciente e as amostras fecais foram selecionadas no mesmo dia.	Mais filo Firmicutes, menos Bacteroidetes e mais gêneros <i>Prevotella</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Streptococcus</i> e <i>Clostridium</i> XI foram encontrados em pacientes com TDM. As mudanças na proporção de <i>Prevotella</i> e <i>Klebsiella</i> foram consistentes com a escala de classificação de depressão de Hamilton.
LIU <i>et al.</i> , 2020	Reduções nas bactérias intestinais anti-inflamatórias estão associadas à depressão em uma amostra de adultos jovens	Avaliou-se a microbiota intestinal de 90 adultos jovens americanos, comparando 43 participantes com transtorno depressivo maior (TDM) e 47 controles saudáveis	Houve diferença de táxons entre o grupo com TDM e o controle. O grupo com TDM apresentou uma menor diversidade de bactérias anti-inflamatórias produtoras de butirato.
CHAHWAN <i>et al.</i> , 2019	Sentimentos intestinais: um estudo randomizado, triplo-cego e controlado por placebo de probióticos para sintomas depressivos	71 participantes foram colocados aleatoriamente em 2 grupos: probiótico ou placebo. O probiótico foi consumido diariamente ao longo de oito semanas. Medidas pré e pós-intervenção de sintomas e marcadores de vulnerabilidade de depressão, bem como a composição da microbiota intestinal foram comparadas. Os participantes do ensaio clínico também foram comparados em variáveis psicológicas e composição da microbiota intestinal a um grupo não deprimido (n = 20).	Todos os participantes do ensaio clínico apresentaram melhoras. Os probióticos não alteraram significativamente a microbiota de indivíduos deprimidos.
ROMIJN <i>et al.</i> , 2017.	Um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado por placebo	79 participantes que não tomavam medicamentos psicotrópicos regularmente e	Não houve evidência que a fórmula com probióticos fosse efetiva no

	acerca do <i>Lactobacillus helveticus</i> e <i>Bifidobacterium longum</i> nos sintomas depressivos.	que tiveram scores, pelo menos, medianos, na escala de autoavaliação do humor, foram designados aleatoriamente a tomarem uma fórmula com probióticos ou um placebo em um ensaio duplo-cego por 8 semanas.	tratamento para sintomas depressivos.
RUDZKI <i>et al.</i> , 2018.	Probiótico <i>Lactobacillus plantarum</i> 299v diminui a concentração de quinurenina e aumenta as funções cognitivas em pacientes com Transtorno Depressivo Maior: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo.	79 pacientes com TDM foram postos em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os pacientes receberam um inibidor seletivo da recaptção de serotonina e o probiótico (LP299v) ou o fármaco e um placebo. Os sintomas depressivos foram avaliados principalmente pela escala de Hamilton e a cognição, pelo teste de Atenção e Percepção. O triptofano, quinurerina, fator de necrose tumoral e interleucinas foram avaliados por exames bioquímicos. O estudo durou 8 semanas e 60 participantes terminaram-no.	A concentração de quinurerina foi menor no grupo com LP299v, bem como aumento da capacidade cognitiva deste grupo. Não houve diferença significativa entre os marcadores inflamatórios.
REITER <i>et al.</i> , 2020.	Expressão genética de interleucina-6 muda depois da ingestão de várias espécies de probióticos durante 4 semanas em pacientes com Transtorno Depressivo Maior-resultados preliminares de um estudo PROVIT.	Amostras de sangue de 61 pacientes foram analisadas antes e depois de 4 semanas de ingestão de probióticos ou de placebo. O nível de interleucina-6 foi avaliado.	O nível de interleucina 6 diminuiu no grupo com probióticos.
CHEN, H. M. <i>et al.</i> , 2021.	Efeitos fisiológicos do <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 em pacientes com Transtorno Depressivo Maior: Um estudo aberto de 8 semanas.	11 pacientes foram recrutados e suplementados com PS128 por 8 semanas. Os sintomas depressivos, marcadores inflamatórios, permeabilidade intestinal e microbiota intestinal foram analisados antes e depois do estudo.	Depois de 8 semanas, os sintomas depressivos diminuíram. Não houve diferença entre os marcadores inflamatórios.
KAZEMI <i>et al.</i> , 2018.	Efeito do probiótico e prebiótico vs placebo na fisiologia de pacientes com Transtorno Depressivo Maior: um estudo randomizado	110 pacientes foram selecionados para tomarem probióticos (<i>Lactobacillus helveticus</i> e <i>Bifidobacterium longum</i>), prebiótico (galactoligosacarídeo) ou placebo por 8 semanas. BCAA, triptofano e quinurerina foram avaliados. Um total de 81 pacientes	Diminuição da razão quinurerina/triptofano. A razão triptofano/isoleucina aumentou no grupo com probiótico

		completaram o ensaio, 28 no grupo do probiótico, 27 no prebiótico, e 26 no placebo.	
MIYAOKA <i>et al.</i> , 2018.	<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588 como auxiliar na terapia do Transtorno Depressivo Maior Resistente.	Estudo aberto, com 8 semanas de duração, que avaliou a eficácia do <i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588 como auxiliar no tratamento para o transtorno depressivo maior resistente. 40 pacientes foram incluídos, 20 com o probiótico e 20 no grupo de controle.	O probiótico, em conjunto com os antidepressivos, melhoraram significativamente os sintomas da depressão

rRNA (RNA ribossomal), HAM-D (Escala de Depressão de Hamilton), PCR (Polimerase Chain Reaction).

Fonte: O autor (2022).

Em sua maioria, os artigos abordam a relação entre pacientes com depressão e a ingestão de probióticos ou prebióticos comparada com um grupo controle, a fim de avaliar o efeito destes no quadro depressivo dos pacientes. Já alguns pesquisadores avaliaram a gravidade dos sintomas depressivos, associando-os à microbiota e a diferença entre a composição da microbiota de pacientes deprimidos e a de um grupo controle.

7 DISCUSSÃO

Esta revisão buscou pesquisar e apresentar estudos em que se pudesse estabelecer uma conexão entre microbiota intestinal e depressão, além do uso de prebióticos e probióticos em pacientes depressivos. Dentre os artigos consultados, os estudos de Tarutani *et al.* (2022), Kazemi *et al.* (2018, 2019), Chahwan *et al.* (2019), Romijn *et al.* (2017), Rudzki *et al.* (2018), Reiter *et al.* (2020), Chen *et al.* (2021) e Miyaoka *et al.* (2018), de uma maneira geral, analisaram os efeitos de prebióticos e/ou probióticos nos sintomas depressivos, comparando-os com um grupo placebo. A maior parte dos estudos com probióticos foi realizada com os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. A única divergência foi o estudo de Miyaoka *et al.* (2018), que estudou o gênero *Clostridium*. Apenas Tarutani *et al.* (2022) e Kazemi *et al.* (2019) introduziram prebióticos em seus estudos, sendo eles a 4G-beta-D-galactosilsacarose e o galactoligsacarídeo, respectivamente.

Os demais estudos focaram em identificar a composição da microbiota de pacientes e sua relação com os sintomas ou a gravidade da depressão. Apenas a pesquisa de Thompson *et al.* (2021) não apresentou a mesma correspondência que os demais, isto é, não houve relação entre microbiota e intenção suicida.

7.1 Estudos com prebióticos e/ou probióticos

Segundo Tarutani *et al.* (2022) o tratamento com o prebiótico 4G-beta-D-galactosilsacarose pode auxiliar na diminuição dos sintomas depressivos em pacientes em tratamento com antidepressivos. Os pacientes avaliados que ingeriram 7g de 4G-beta-D-galactosilsacarose (LS) tiveram, em geral, uma diminuição nos escores das escalas que avaliavam a depressão e um aumento nos escores das escalas que indicavam melhor qualidade de vida. O estudo também revelou que não houve mudança significativa na presença de *Bifidobacterium* entre os grupos. Isto indica que a ingestão deste prebiótico pode auxiliar no tratamento da depressão, ainda que mais estudos, com diferentes metodologias e tamanhos de amostra, sejam necessários. Este foi o único estudo que analisou exclusivamente um prebiótico.

Além dele, apenas os estudos de Kazemi *et al.* (2018, 2019) avaliaram outro prebiótico, ainda que, paralelamente, tenham sido analisados também dois

probióticos. Em ambos estudos, os pacientes receberam galactosilsacarídeo ou *L. helveticus* e *B. longum*. No estudo de 2018, triptofano e quinurerina foram avaliados. Os sintomas depressivos foram menores no grupo dos probióticos em relação ao placebo e prebiótico. O grupo probiótico apresentou diminuição da razão quinurerina/triptofano. A razão triptofano/isoleucina aumentou no grupo com probiótico. Neste estudo, o efeito do prebiótico não melhorou significativamente os sintomas depressivos. Os resultados corroboram a eficácia dos probióticos e indica que o galactoligosacarídeo é ineficaz na diminuição dos níveis de quinurerina. Conforme Gomes (2018), a presença de quinurerina indica também a geração de ácido quinolínico e picolínico, que são capazes de destruir áreas cerebrais. Isto significa que pessoas cuja depressão foi originada pela via da quinurerina podem ser beneficiadas ao receberem este tipo de probiótico. Já no estudo de 2019, observou-se uma diminuição dos níveis de cortisol urinário acompanhada de uma melhora clínica significativa nos grupos probióticos e prebióticos em relação ao placebo. Conforme descrito por Keller (2017), o excesso de cortisol pode aumentar a área de inflamação no cérebro, com constante destruição de neurônios e consequente piora no quadro depressivo. Os achados deste estudo demonstram o benefício do uso do galactosilsacarídeo e dos probióticos para aqueles pacientes cuja depressão se originou ou estava sendo agravada pelo estresse, indicando que eles podem ser utilizados como coadjuvantes no tratamento da depressão.

O probiótico analisado por Rudzki *et al.* (2018) foi *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299V). O estudo seguiu o mesmo padrão dos demais, ou seja, apresentou um grupo placebo e um que recebeu o probiótico. Ambos fizeram tratamento com um inibidor seletivo da recaptação de serotonina. A concentração de quinurerina foi menor no grupo com LP299v, bem como aumento da capacidade cognitiva deste grupo.

Reiter *et al.* (2020) diversificou nas espécies de probióticos em relação aos outros estudos, visto que os pacientes que receberam probióticos ingeriram *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus paracasei* W20, *Bifidobacterium lactis* W51, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus plantarum* W62, *Bifidobacterium bifidum* W23. Essa ingestão combinada resultou na diminuição do nível de interleucina 6, indicando que estas espécies em conjunto podem diminuir o caráter inflamatório da doença e, assim, melhorar os sintomas.

Assim como Rudzki *et al.* (2018), no estudo de Chen *et al.* (2021), os pacientes foram suplementados com *Lactobacillus plantarum*. No entanto, Chen utilizou a cepa PS128. Depois de 8 semanas, os sintomas depressivos diminuíram, indicando que mais de uma cepa desse probiótico se mostrou eficaz.

Diferente dos demais, Miyaoka *et al.* (2018) avaliou a eficácia do *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 como auxiliar no tratamento para o transtorno depressivo maior resistente. O probiótico, em conjunto com os antidepressivos, melhoraram significativamente os sintomas da depressão. Este ensaio revela que não somente os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* podem ser utilizados no tratamento para depressão.

Já o estudo de Chahwan *et al.* (2019) contou com os probióticos: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 e *Lactococcus lactis* W58. Todos os participantes do ensaio clínico apresentaram melhoras, ou seja, tanto o grupo que recebeu placebo quanto o grupo que recebeu este grupo de probióticos. Isto indica que essa classe de probióticos, por si só, parece não melhorar significativamente os sintomas depressivos, visto que a melhora observada foi semelhante em ambos os grupos.

Romijn *et al.* (2017) pesquisaram os efeitos do *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* nos sintomas depressivos. Não houve evidência que a fórmula com probióticos fosse efetiva no tratamento para sintomas depressivos, mesmo que outros estudos com essas espécies de probióticos tivessem a mesma duração (8 semanas) e quantidade semelhante de participantes. Este resultado indica que a cepa usada nesse estudo foi diferente daquelas utilizadas pelos outros pesquisadores, visto que utilizaram *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175.

7.2 Estudos que correlacionaram a microbiota com os sintomas depressivos

Dentre os pesquisadores que avaliaram a microbiota e a relacionaram com a depressão, LIYKIEWICZ *et al.*, 2021 analisou a microbiota de pacientes com depressão que faziam uso de escitalopram, bem como a integridade intestinal destes e relacionou esses parâmetros com a gravidade dos sintomas depressivos. A proteína

de ligação de ácidos graxos intestinais no plasma (I-FBAP), o lipopolissacarídeo sérico (LPS) e o Fator de Necrose Tumoral (TNF) serviram como marcadores da inflamação. 50% dos pacientes na sexta semana apresentaram melhora precoce, indicada pela redução de 20% na pontuação da HDRS24. Os indicadores da integridade intestinal, não sofreram alteração no começo e no final do estudo. No entanto, a proteína I-FBAP está associada a uma maior redução dos sintomas depressivos medidos pelo HDRS24. Houve também uma correlação positiva entre a redução do marcador inflamatório gastrointestinal calprotectina e a diminuição dos sintomas depressivos. Nesse estudo, não houve correlação entre os sintomas da depressão e o TNF e o LPS. Houveram correlações significativas entre HDRS24 na linha de base e abundância bacteriana em diferentes níveis taxonômicos: gênero, ordem, classe e filo. Houve correlação forte e positiva com a abundância do gênero *Paraprevotella*, e uma correlação forte e negativa com a ordem Clostridiales na classe Clostridia, bem como a ordem RF32 na classe Alphaproteobacteria. Assim, a composição da microbiota intestinal pode contribuir não apenas para o aumento da suscetibilidade ao TDM, mas também para sua gravidade.

Chen *et al.* (2021) inovou na sua pesquisa ao utilizar apenas pacientes mulheres. Ele pesquisou os efeitos da disbiose intestinal nos sintomas depressivos, encontrando que os filos Bacteroidetes, Verrucomicrobia e Fusobacteria estiveram muito presentes no grupo com TDM, enquanto o filo Firmicutes foi consistentemente presente no grupo de controle. No entanto, houve maior abundância de Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Eubacteriaceae e Lactobacillaceae no grupo controle, enquanto Rikenellaceae, Porphyromonadaceae, Oscillospiraceae e Corynebacteriaceae foram enriquecidas no grupo TDM em nível de família. Foram também encontradas 23 diferenças significativas entre os gêneros nos dois grupos e 45 diferenças em nível de espécie. Isto indica que há diferença na composição da microbiota entre pacientes com TDM e indivíduos saudáveis. Consequentemente, a biossíntese de antibióticos, ácidos graxos insaturados, tirosina e triptofano e o metabolismo de glicerolípídeos e glicerofosfolípídeos estiveram aumentados no grupo de controle. Já o metabolismo de glicerolípídios e glicerofosfolípídios e a biossíntese de ácidos graxos insaturados foram negativamente correlacionados com os níveis de Bacteroidetes, que está presente em maior abundância no grupo TDM. Além disso, o grupo com TDM teve maior síntese de hormônios esteróides, indicando que estes hormônios se correlacionam com a patogênese da TDM.

O estudo de Chung *et al.* (2019) avaliou as relações entre a abundância da microbiota alvo e características clínicas. Em termos de características clínicas, os pacientes com TDM apresentaram depressão e ansiedade mais graves. Associados à depressão, 4 filos foram reportados: Actinobacteria, Bacteroidetes, Firmicutes e Proteobacteria, além de 7 famílias: Alcaligenaceae, Bifidobacteriaceae, Lachnospiraceae, Peptostreptococcaceae, Porphyromonadaceae, Prevotellaceae e Streptococcaceae e 12 gêneros: *Adlercreutzia*, *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Clostridium XI*, *Eggerthella*, *Holdemania*, *Meganomas*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Ruminococcus*, *Streptococcus* e *Sutterella*. Assim, os alvos de microbiota identificados foram examinados por suas correlações com a depressão, o estresse e os índices de ansiedade. A família Peptostreptococcaceae apresentou correlação moderada com as pontuações do BDI. Os gêneros *Blautia*, *Stturella*, *Eggerthella* apresentaram correlação moderada com a pontuação do BDI. Segundo o autor, a nível de família, vários táxons mostraram a mesma tendência de abundância em pacientes com TDM, tanto nesse estudo e quanto em estudos anteriores, incluindo Streptococcaceae e Bifidobacteriaceae. Essa diferença de microbiota entre os grupos não é a mesma em todos os estudos, indicando que outros estudos com maior tamanho de amostra são necessários para estabelecer os alvos da microbiota e as vias metabólicas associadas à depressão.

O estudo de Glaser *et al.* (2021) difere dos demais estudos desta revisão, pois ela inovou ao associar a disbiose, sintomas depressivos e uma implicação prática disso no cotidiano, que, neste caso, foram os problemas relacionados aos casais. Nesse estudo, a satisfação conjugal (CSI), foi significativamente associada negativamente à depressão em cada momento, ou seja, quanto maior a depressão, menor a satisfação. Também foi possível notar o aumento dos sintomas depressivos acompanhado da redução da diversidade e da riqueza bacteriana no intestino. Esse estudo exemplificou como a composição da microbiota pode interferir nas relações pessoais ao influenciar os sintomas da doença.

O estudo de Lin *et al.* (2017) também buscou diferenças na composição da microbiota intestinal de pacientes com TDM e indivíduos saudáveis. Com isso, ele encontrou uma maior proporção do filo Firmicutes, menor proporção do filo Bacteroidetes e mais gêneros *Prevotella*, *Klebsiella*, *Streptococcus* e *Clostridium XI* em pacientes com TDM. As mudanças na proporção de *Prevotella* e *Klebsiella* foram consistentes com a escala de classificação de depressão de Hamilton. A *Klebsiella* é

um patógeno respiratório, porém, por ser uma bactéria gram negativa, a translocação de *Klebsiella* com respostas imunes pode desempenhar um papel na fisiopatologia do TDM.

Liu *et al.* (2020) foi mais um pesquisador a identificar a diferença de microbiota intestinal entre pacientes com TDM e controles. Ele encontrou, uma menor diversidade na microbiota intestinal de indivíduos com TDM. Também notou-se que a diversidade estava inversamente relacionada com a gravidade dos sintomas depressivos, ou seja, quanto menor a diversidade, maior os sintomas depressivos. No nível filo, o grupo controle foi enriquecido com Firmicutes e o grupo com TDM foi enriquecido com Bacteroides. A classe Clostridia e ordem Clostridiales estiveram mais presentes no controle, enquanto a classe Bacteroidia e ordem Bacteroidales estiveram mais presentes no grupo com TDM. O filo Firmicutes, classe Clostridia, ordem Clostridiales foram mais reduzidos em indivíduos com sintomas mais graves, enquanto o filo Bacteroidetes, a classe Bacteroidia, a ordem Bacteroides foram mais abundantes em pacientes com sintomas mais graves. Isto pode indicar que, de acordo com a composição da microbiota, os sintomas depressivos podem ser mais pronunciados ou não. Esses resultados são semelhantes aos de outros estudos aqui analisados, como o de Lin *et al.* (2017), Chung *et al.* (2019) e Chen *et al.* (2021). Entretanto, a maior inovação desse estudo é a diversidade de etnias, visto que os anteriores eram majoritariamente feitos com chineses.

A pesquisa de Thompson *et al.* (2021) foi a única com resultados negativos. Ele tentou estabelecer uma relação entre a microbiota intestinal e a ideação suicida em pacientes. No entanto, não houve associação significativa entre a composição da microbiota intestinal e a ideia suicida, tanto no início quanto no final do estudo.

8 CONCLUSÕES

O Transtorno Depressivo Maior pode ser causado por diversos fatores. Neste trabalho, sugere-se que a composição da microbiota intestinal possui relação com a depressão e com a gravidade dos sintomas. Em adição, foi demonstrado que o prebiótico 4G-beta-D-galactosilsacarose e os probióticos compostos pelos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Clostridium* parecem melhorar os sintomas depressivos, podendo ser utilizados como coadjuvantes no tratamento convencional da doença.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o avanço do Transtorno Depressivo Maior no mundo, é imprescindível que os profissionais da saúde estejam constantemente atualizados a respeito das inovações terapêuticas. Nesse sentido, o profissional nutricionista pode se munir das descobertas acerca dos benefícios do uso de prebióticos e/ou probióticos nos sintomas depressivos. Também é válido pontuar que mais estudos são necessários para que se possa chegar a uma dose terapêutica e a um tempo de uso necessário desses produtos, a fim de se criar um protocolo de tratamento coadjuvante para a doença.

REFERÊNCIAS

- ALMADA, L. F.; BORGES, M. F.; MACHADO, S. E. C. Considerações neurobiológicas sobre a depressão maior: um histórico neurocientífico. **Encontro: Revista de Psicologia**, Uberlândia, v. 17, n. 26, p. 111-124, 2014.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Transtornos depressivos. *In*: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5.ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p.155-188.
- BEUREL, E.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C. B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**, Cambridge-EUA, v. 107, n. 2, p. 234-256.
- CHAHWAN, Bahia *et al.* Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. **Journal of affective disorders**, Amsterdam, v. 253, p. 317-326, 2019.
- CHEN, Hui-Mei *et al.* Psychophysiological Effects of Lactobacillus plantarum PS128 in Patients with Major Depressive Disorder: A Preliminary 8-Week Open Trial. **Nutrients**, Basel-SWI, v. 13, n. 11, p. 3731, 2021.
- CHEN, Yi-huan *et al.* Gut microbiota dysbiosis in depressed women: The association of symptom severity and microbiota function. **Journal of Affective Disorders**, Amsterdam, v. 282, p. 391-400, 2021.
- CHUNG, Yu-Chu Ella *et al.* Exploration of microbiota targets for major depressive disorder and mood related traits. **Journal of psychiatric research**, Oxford, v. 111, p. 74-82, 2019.
- CRUZ, D. A. *et al.* Aspectos da ocorrência de depressão e risco de suicídio em profissionais da saúde: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, Vargem Grande Paulista-SP, v. 11, n. 3, p. 1-10.
- FUNG, Thomas C.; OLSON, Christine A.; HSIAO, Elaine Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease. **Nature neuroscience**, London, v. 20, n. 2, p. 145-155, 2017.
- GOMES, J. P.; GASPARGAS, D. M. A origem da depressão: Teorias sobre o desconhecido. *In*: SIMPÓSIO DE PESQUISA EM CIÊNCIAS MÉDICAS, 4., 2018, Fortaleza, **Anais [...]**. Fortaleza: UFC, 2018. p. 01-06
- GONÇALVES, A. M. C. *et al.* Prevalência de depressão e fatores associados em mulheres atendidas pela Estratégia de Saúde da Família. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 101-109.
- HUO, L. *et al.* Burnout and Its Relationship With Depressive Symptoms in Medical Staff During the COVID-19 Epidemic in China. **Frontiers in Psychology**, Pully-SWI, v. 12, p. 1-09, 2021.
- INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. **Findings from the Global Burden of Disease Study 2017**. Seattle: IHME, 2018.

JAMESON, K. G. Toward Understanding Microbiome-Neuronal Signaling. **Molecular Cell**, Cambridge-EUA, v. 78, p. 577-581, 2020.

KAZEMI, Asma *et al.* Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. **Clinical Nutrition**, Oxford, v. 38, n. 2, p. 522-528, 2019.

KAZEMI, Asma *et al.* Effect of prebiotic and probiotic supplementation on circulating pro-inflammatory cytokines and urinary cortisol levels in patients with major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. **Journal of Functional Foods**, [s. l.], v. 52, p. 596-602, 2019.

KELLER, J. *et al.* HPA Axis in Major Depression: Cortisol, Clinical Symptomatology, and Genetic Variation Predict Cognition. **Molecular Psychiatry**, Palo Alto, v. 22, n. 4, p. 527-536.

KIECOLT-GLASER, Janice K. *et al.* The gut reaction to couples' relationship troubles: A route to gut dysbiosis through changes in depressive symptoms. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford, v. 125, p. 105132, 2021.

LANZONI, G. M. M.; MEIRELLES, B. H. S. Liderança do enfermeiro: uma revisão integrativa da literatura. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Florianópolis, v. 19, n. 3, p 1-8, 2011.

LELIS, K. C. de. *et al.* Sintomas de depressão, ansiedade e uso de medicamentos em universitários. **Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental**, Montes Claros, n. 23, p. 09-14, 2020.

LIN, Ping *et al.* Prevotella and Klebsiella proportions in fecal microbial communities are potential characteristic parameters for patients with major depressive disorder. **Journal of affective disorders**, Amsterdam, v. 207, p. 300-304, 2017.

LIŚKIEWICZ, Paweł *et al.* Analysis of gut microbiota and intestinal integrity markers of inpatients with major depressive disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [s. l.], v. 106, p. 110076, 2021

LIU, Richard T. *et al.* Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. **Brain, behavior, and immunity**, Amsterdam, v. 88, p. 308-324, 2020.

MARESE, A. C. M. *et al.* Genetic and Hormonal Regulation of Tryptophan–Kynurenine Metabolism Implications for Vascular Cognitive Impairment, Major Depressive Disorder, and Aging. **New York Academy of Sciences**, Boston, v. 2007, n. 1122, p. 35-49.

MILLER, A. H.; RAISON, C. H. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. **Nature Reviews Immunology**, Lodon, v. 16, n. 1, p. 22-34, 2016.

MIYAOKA, Tsuyoshi *et al.* Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as adjunctive therapy for treatment-resistant major depressive disorder: a prospective open-label trial. **Clinical neuropharmacology**, Hagerstown-EUA, v. 41, n. 5, p. 151-155, 2018.

PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. S. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde, Brasília**, Brasília, v. 14, n. 1, p. 85-96.

PRINCIPAIS mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da depressão. **FAG JOURNAL OF HEALTH**, Cascavel, v. 1, n. 3, p. 232-239.

PERITO, M. E. S.; FORTUNATO, J. J. Marcadores Biológicos da Depressão: Uma Revisão Sobre a Expressão de Fatores Neurotróficos. **Revista Neurociências**, Tubarão, v. 20, n. 4, p. 597-603.

RAHE, C. *et al.* Impact of major depressive disorder, distinct subtypes, and symptom Severity on lifestyle in the BiDirect Study. **Psychiatry research**, Limerick, v. 30, n. 245, p.165-171, 2016.

REITER, Alexandra *et al.* Interleukin-6 gene expression changes after a 4-week intake of a multispecies probiotic in major depressive disorder—Preliminary Results of the PROVIT Study. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 9, p. 2575, 2020.

ROMIJN, Amy R. *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, London, v. 51, n. 8, p. 810-821, 2017.

RUDZKI, Leszek *et al.* Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. **Psychoneuroendocrinology**, Oxford, v. 100, p. 213-222, 2019.

SILVA, B. S, *et al.* O uso da ayahuasca como terapia alternativa na depressão: efeitos farmacológicos e adversos. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, São Paulo, v. 4, n. 2, p. 01-06.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer?. **EINSTEIN**, São Paulo, v.8, n.1, p. 102-106, 2009.

TARUTANI, Seiichiro *et al.* Effects of 4G-beta-D-Galactosylsucrose in patients with depression: A randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group comparative study. **Journal of psychiatric research**, Oxford, v. 148, p. 110-120, 2022.

THOMPSON, Dominique S. *et al.* Is the gut microbiota associated with suicidality? Non-significant finding among a large cohort of psychiatrically hospitalized individuals with serious mental illness. **Journal of Affective Disorders Reports**, Amsterdam, v. 6, p. 100266, 2021.

USEROS, N. R. *et al.* Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet. **Nutrients**, Basel, v. 12, n. 1776, p. 1-47, 2020.

VIEIRA, G. C. **Aspectos fisiopatológicos da disbiose intestinal em estudantes de uma instituição de ensino privada do distrito federal**. 2020. 25 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 25 jun. 2021.

YARANDI, S. S. *et al.* Modulatory Effects of Gut Microbiota on the Central Nervous system: How Gut Could Play a Role in Neuropsychiatric Health and Diseases. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, Seoul, v. 22, n. 2, p. 201-212, 2020.