



A influência do eixo cérebro-intestino-microbiota no transtorno depressivo maior

The influence of the brain-gut-microbiota axis in major depressive disorder

La influencia del eje cerebro-intestino-microbiota en el trastorno depresivo mayor

Ana Luísa Terra Lasmar¹, Clara Comarela Paiva¹, Gabriel Jancik Rey Rodrigues¹, Giovanna Ribeiro de Carvalho¹, Hanna Bretas Cortes Amaral¹, Júlia Guimarães Antunes Rodrigues¹, Julia Wanderley Rennó¹, Marcella Xavier², Maria Fernanda Pontes Pereira dos Santos¹, Rafael Leal da Mota¹.

RESUMO

Objetivo: Descrever os princípios fundamentais da microbiota intestinal, sua contribuição no eixo intestino-cérebro e sua possível função na fisiopatologia da depressão. **Revisão bibliográfica:** O desequilíbrio da relação entre cérebro-intestino-microbiota pode trazer consequências para as funções psíquicas dos pacientes, trazendo impacto na prevalência do Transtorno Depressivo Maior. Tendo em vista que há um papel causal da disbiose na patogênese de doenças psiquiátricas, sendo capaz de alterar o comportamento dos indivíduos. Isso porque o microbioma intestinal tem a capacidade de afetar a função cerebral através da modulação de neurotransmissores, influenciando nas funções cerebrais. **Considerações finais:** A patogênese da depressão é multicausal e pouco compreendida, sendo de suma importância que os impactos positivos na terapia e prevenção desse transtorno sejam mais abordados. Sendo necessários maiores estudos sobre o tema devido à possibilidade de inclusão de uma alimentação equilibrada, probióticos e mudança de estilo de vida, para melhor saúde intestinal, como pilar de tratamento do transtorno depressivo maior.

Palavras-chave: Microbioma gastrointestinal, Depressão, Sistema digestório.

ABSTRACT

Objective: To describe the fundamental principles of the gut microbiota, its contribution to the gut-brain axis, and its possible role in the pathophysiology of depression. **Literature review:** The imbalance in the relationship between brain-intestine-microbiota can have consequences for the psychic functions of patients, impacting the prevalence of Major Depressive Disorder. Considering that there is a causal role of dysbiosis in the pathogenesis of psychiatric diseases, being able to alter the behavior of individuals. That's because the gut microbiome has the ability to affect brain function through the modulation of neurotransmitters, influencing brain functions. **Final considerations:** The pathogenesis of depression is multicausal and poorly understood, and it is of paramount importance that the positive impacts on the therapy and prevention of this disorder are further addressed. Further studies on the subject are needed due to the possibility of including a balanced diet, probiotics and lifestyle change, for better intestinal health, as a pillar of treatment of major depressive disorder.

Keywords: Gastrointestinal Microbiome, Depression, Digestive System.

¹ Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, campus Betim (PUC Minas, Betim), Betim - MG.

² Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, campus Contagem (PUC Minas, Contagem), Contagem - MG.

RESUMEN

Objetivo: Describir los principios fundamentales de la microbiota intestinal, su contribución al eje intestino-cerebro y su posible papel en la fisiopatología de la depresión. **Revisión bibliográfica:** El desequilibrio en la relación cerebro-intestino-microbiota puede tener consecuencias en las funciones psíquicas de los pacientes, impactando la prevalencia del Trastorno Depresivo Mayor. Considerando que existe un papel causal de la disbiosis en la patogénesis de las enfermedades psiquiátricas, pudiendo alterar el comportamiento de los individuos. Esto se debe a que el microbioma intestinal tiene la capacidad de afectar la función cerebral a través de la modulación de los neurotransmisores, lo que influye en las funciones cerebrales. **Consideraciones finales:** La patogénesis de la depresión es multicausal y poco conocida, y es de suma importancia que se aborden más a fondo los impactos positivos en la terapia y la prevención de este trastorno. Se necesitan más estudios sobre el tema debido a la posibilidad de incluir una dieta equilibrada, probióticos y cambio de estilo de vida, para una mejor salud intestinal, como pilar del tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Palabras clave: Microbioma gastrointestinal, Depresión, Sistema digestivo.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior envolve principalmente a disfunção do cérebro, o sistema imunológico, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o eixo intestino-cérebro. Dessa forma, as anormalidades cerebrais são retratadas no desequilíbrio dos neurotransmisores, na anormalidade dos circuitos neurais e no prejuízo da neuroplasticidade. As alterações na imunidade são entendidas como inflamação crônica. Já a disfunção do eixo HPA, ocorre devido a um desajuste do feedback negativo e a disfunção do intestino-cérebro está relacionada a anormalidades da microbiota e a distúrbios gastrointestinais. Devido aos resultados insatisfatórios com os métodos de tratamento atuais desses distúrbios mentais, novos mecanismos têm sido estudados, incluindo essa disfunção do eixo cérebro-intestino-microbiota (LIANG S, et al., 2018; TRZECIAK P e HERBET M, 2021).

Um dos principais mecanismos da microbiota intestinal é estabelecer uma relação de equilíbrio com o hospedeiro, proporcionando benefícios mútuos. Sendo assim, quando ocorre uma perturbação nessa interação, pode acarretar em diversas alterações na saúde do paciente. Com isso, o cérebro e o intestino trabalham de maneira bidirecional, sendo capaz de afetar funções uns dos outros e gerar consequências, como estresse, ansiedade, depressão e cognição (BUTLER MI, et al., 2019; LIMBANA T, et al., 2020; MEDEIROS CI e TÉRCIO PC, 2020).

O conceito do eixo cérebro-intestino foi alterado ao incluir a contribuição do microbioma, alterando para cérebro-intestino-microbiota. Esse eixo inclui a sinalização hormonal do sistema endócrino do trato gastrointestinal, regulação imunológica, microbiota e efeitos metabólicos. O equilíbrio é fundamental para a manutenção do estado de saúde do indivíduo, incluindo saúde mental. Atribuindo-se a isso, sabe-se da alta prevalência de distúrbios mentais em pacientes com doença inflamatória intestinal e síndrome do intestino irritável (CHANG L, et al., 2022; SOUZEDO FB, et al., 2020).

O microbioma intestinal pode afetar a função cerebral modulando neurotransmisores, envolvendo a serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamato e GABA. Dessa maneira, apresenta alta influência nas funções cerebrais e no estado psicológico do seu hospedeiro, podendo ser associado a várias doenças mentais quando ocorre uma disbiose intestinal. O transtorno depressivo maior é um exemplo, sendo caracterizado por sintomas como humor deprimido, fadiga, ansiedade, irritabilidade, insônia, apetite alterado e ideação suicida (SOCAIA K, et al., 2021; SUDA K e KAZUNORI M, 2022).

Neste estudo o objetivo foi descrever os princípios fundamentais da microbiota intestinal, sua contribuição no eixo intestino-cérebro e a sua possível função na fisiopatologia da depressão.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O Transtorno Depressivo Maior

A depressão ou transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença de alta prevalência, havendo uma maior frequência nos países altamente desenvolvidos. A prevalência média ao longo da vida, fica em torno de 11% a 15%. Mundialmente, cerca de 300 milhões de pessoas sofrem de depressão. Mas com a pandemia do Covid-19, a prevalência em alguns países teve seu número duplicado ou até mesmo triplicado. Desses casos, a maioria possui pensamentos suicidas e 15 a 40% praticaram a tentativa de suicídio. Ter a doença aumenta em até 20 vezes o risco de suicídio e cerca de 800.000 pessoas com depressão morrem por suicídio anualmente (DALGALARRONDO P, 2019; LIANG S, et al., 2018; RADJABZADEH D, et al, 2022; TRZECIAK P e HERBET M, 2021).

Dentre as diversas doenças, a depressão se destaca por ser o principal motivo de incapacidade global e causar um impacto na saúde física, mental, social e assim, na qualidade de vida das pessoas. Do ponto de vista sintomático, as doenças depressivas têm como característica o humor depressivo e o desânimo na esfera volitiva. Também incluem sinais e sintomas afetivos, instintivos, neurovegetativos, ideativos, cognitivos. Além de envolver a autovalorização e a psicomotricidade (CHEUNG S, et al., 2019; DALGALARRONDO P, 2019).

A patogênese da depressão ainda é pouco compreendida por ser multicausal. Acredita-se que a sua fisiopatologia envolva principalmente quatro eixos: a disfunção do cérebro, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), o sistema imunológico e o eixo intestino-cérebro. As disfunções do cérebro são vistas principalmente nos neurotransmissores desequilibrados, na neuroplasticidade prejudicada e nos circuitos neurais anormais. Já as mudanças no eixo HPA destacam-se os desajustes dos mecanismos de feedback negativo. Em relação às alterações imunes, são vistas principalmente como uma inflamação crônica. E a disfunção do eixo intestino-cérebro inclui principalmente distúrbios gastrointestinais com destaque para as doenças inflamatórias e anormalidades da microbiota intestinal. Vale ressaltar que os estudos têm demonstrado associação de 37% a 48% de herdabilidade para o transtorno depressivo maior (LIANG S, et al., 2018; RADJABZADEH D, et al, 2022).

Os tratamentos para depressão têm como alvo o cérebro, com diferentes medicamentos e/ou psicoterapia. Dentre os medicamentos usados, em sua maioria apenas aliviam os sintomas da doença e muitas vezes são ineficazes e sobrecarregados com inúmeros efeitos colaterais. Em decorrência dos resultados insatisfatórios com os métodos atuais de tratamento, novos mecanismos relacionados a sua fisiopatologia têm sido estudados, visando buscar novos medicamentos e estratégias terapêuticas. E dentre as pesquisas atuais, estudos indicam que alterações na microbiota intestinal podem ser uma causa direta para esse distúrbio (LIANG S, et al., 2018; TRZECIAK P e HERBET M, 2021).

Estudos têm demonstrado que a depressão ocorre menos em adultos com padrões alimentares saudáveis e com uma dieta que inclui grande número de frutas e vegetais. Em contrapartida, mostrou-se uma relação significativa entre maus hábitos alimentares e uma maior predisposição à depressão. Além dessas relações, há uma alta associação entre distúrbios gastrointestinais inflamatórios com a depressão, como por exemplo, 49% das pessoas com doença inflamatória intestinal sofrem de sintomas depressivos. Regularizar a microbiota intestinal e melhorar a função do eixo microbiota-intestino-cérebro provavelmente trará benefícios de longo alcance para uma possível terapia e prevenção da depressão (CHEUNG S, et al., 2019; TRZECIAK P e HERBET M, 2021).

O papel da microbiota intestinal e da alimentação

O trato gastrointestinal (TGI) apresenta um ecossistema bacteriano que é chamado de microbiota intestinal. Esses microrganismos colonizam, logo após o nascimento, principalmente a porção inferior do

TGI através de uma relação mutualística onde lá eles crescem, proliferam e permanecem ao longo da vida. Deste modo, infere-se que a microbiota sofre modificações de fatores genéticos, ambientais, dietéticos e etários (SILVA CB, et al., 2019).

A microbiota intestinal possui ações importantes como estímulo à angiogênese, barreira ativa contra bactérias patogênicas, produção de vitaminas e fermentação de alimentos. O desequilíbrio da microbiota, que é conhecido como disbiose, altera o ecossistema podendo desempenhar um papel causal na patogênese de infecções oportunistas, possíveis cânceres intestinais e doenças psiquiátricas, como a depressão. Sugere-se que a exposição a antibióticos, como penicilina e quinolonas, está associada a um risco maior de depressão e ansiedade. Assim, comportamentos psíquicos dentro de um quadro de depressão e ansiedade, podem ser induzidos pela microbiota intestinal prejudicada (CAPUCO A, et al., 2020; SILVA CB, et al., 2019; SOCAIA K, et al., 2021).

A alimentação influencia intimamente as funções e a composição da microbiota intestinal, melhorando o comportamento e a cognição. O consumo de lipídios em excesso, por exemplo, pode gerar comportamentos semelhantes à doença psiquiátrica, pois eles causam efeitos inflamatórios na microbiota. Já a quantidade alterada de proteínas traz como consequência alteração na resposta imune inflamatória e na regulação metabólica intestinal. As dietas saudáveis aumentam a diversidade e a estabilidade da microbiota intestinal e melhoram a saúde e o bem-estar. A dieta mediterrânea, por exemplo, reduz o número de bactérias patogênicas e aumenta as principais bactérias comensais, como *Bifidobacteria* e *Faecalibacterium prausnitzii*, e os metabólitos microbianos (CHANG L, et al., 2022; SILVA CB, et al., 2019; TRACEY LK, et al., 2020)

Em contrapartida, a redução da ingestão de glúten, cevada e aveia, que são alimentos considerados com maiores potenciais alergênicos, gera um maior equilíbrio da microbiota intestinal resultando na diminuição considerável de futuras doenças psiquiátricas. Logo, infere-se que uma alimentação balanceada, escolhida com cautela e com a ajuda de um profissional, ajuda a manter um equilíbrio da microbiota intestinal reduzindo assim, possíveis doenças psiquiátricas, infecções oportunistas e cânceres intestinais (CHANG L, et al., 2022; SILVA CB, et al., 2019).

Diversos estudos avaliam os benefícios dos probióticos e prebióticos nas pessoas com transtornos psiquiátricos, incluindo a depressão. Os probióticos são microrganismos vivos, havendo como principais cepas os *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*. Já os prebióticos são substratos utilizados por microrganismos hospedeiros que conferem benefício à saúde destes. Os efeitos envolvem todo o eixo microbiota-intestino-cérebro, denominando como psicobióticos, pela capacidade de alterar o comportamento e proporcionar um bem-estar mental aos indivíduos (CHUDZIK A, et al, 2021; LIANG S, et al., 2018; SOCAIA K, et al., 2021).

Pesquisas demonstram que os psicobióticos cooperam alterando níveis de neurotransmissores, proteínas cerebrais, citocinas, cortisol. Dessa maneira, esses suplementos aliviam sintomas, podendo alcançar efeitos semelhantes aos das terapias antidepressivas tradicionais. Ademais, revisões e estudos recentes sobre os efeitos dos psicobióticos para a depressão identificam diferentes cepas que contribuem com a saúde mental, no entanto ainda existem dados limitados sobre seus efeitos (CHUDZIK A, et al, 2021; LIANG S, et al., 2018; SOCAIA K, et al., 2021).

Relação da microbiota, a depressão e os neurotransmissores

A microbiota intestinal pode modular neurotransmissores, envolvendo a serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamato, acetilcolina e ácido γ -aminobutírico (GABA) e assim, afetando a função cerebral. Ela influencia na metabolização e produção de substâncias neuroativas, podendo neurotransmissores como produto de seus metabólitos. Os neurotransmissores monoaminérgicos (serotonina, norepinefrina e/ou dopamina) estão relacionados com a felicidade, e a deficiência desses relacionam-se com os sintomas da depressão. Dessa maneira, níveis adequados desses agentes químicos possuem efeito antidepressivo. Além desses, outros mecanismos também estão envolvidos na depressão, como o sistema glutamatérgico e o sistema acetilcolina que são hiperativados, enquanto o sistema ácido gama-aminobutírico (GABA) é inibido (MEDEIROS CI e TÉRCIO PC, 2020; LIANG S, et al., 2018; SOCAIA K, et al., 2021).

Em indivíduos saudáveis, a microbiota intestinal possui várias funções. Incluindo a autoregulação do sistema nervoso central e a influência no comportamento humano. Isso deve-se às informações que são compartilhadas entre o intestino-cérebro que pode afetar a fisiopatologia das doenças mentais (MEDEIROS

CI e TÉRCIO PC, 2020; MOHAJERI MH, et al., 2018). O microbioma possui conexões com o sistema nervoso entérico, havendo repercussão no sistema nervoso central e também nas vias neurais de conexão por meio do eixo intestino-cérebro. Essas comunicações têm grande influência nas informações do sistema endócrino e imunológico intercelular. Assim, os neuro-hormônios que são formados no sistema endócrino da microbiota possuem ação no sistema fisiológico do indivíduo, podendo alterar a homeostase e a cognição. Logo, como a microbiota possui receptores de elevada sensibilidade a neurotransmissores cerebrais, a sua fisiologia pode ser alterada em resposta a um estímulo do organismo (BUTLER MI, et al., 2019; MEDEIROS CI e TÉRCIO PC, 2020).

Como esse tema é novo, os estudos ainda não sabem ao certo como esses metabólitos influenciam na função cerebral. Os mecanismos de feedback e a presença da barreira hematoencefálica impedem o acesso direto ao cérebro, com exceção do GABA que possui transportadores presentes na barreira hematoencefálica. Dessa forma, estudos sugerem que a microbiota envia sinais ao cérebro por meio das vias neuroimunes e neuroendócrinas, mantendo assim, a integração e a homeostase. Aproximadamente 80% das fibras do nervo vago são aferentes, ocorrendo transmissão direta de informações sensoriais das vísceras ao cérebro. E a transmissão indireta acontece através de células enteroendócrinas e fatores hormonais (CHUDZIK A, et al., 2021; MOHAJERI MH, et al., 2018; SOCAŁA K, et al., 2021; WINTER G, et al., 2018).

Alguns microbianos como *Candida*, *Escherichia*, *Enterococcus* e *Streptococcus* pertencem aos produtores de serotonina. Já os *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* geram GABA. *Lactobacillus* produzem acetilcolina. A dopamina, por exemplo, é produzida por *Bacillus*, *Serratia*, *Lactobacillus*, *Klebsiella*, *Morganella* e *Escherichia coli*. Enquanto *Escherichia* e *Saccharomyces* estão envolvidos na síntese da norepinefrina. Outrossim, o aumento de *Bacillus*, *Enterococcus*, *Escherichia*, *Saccharomyces* ou *Streptococcus* podem estar relacionados a elevação de noradrenalina. Com isso, esses neurotransmissores produzidos podem influenciar diretamente e indiretamente através do Sistema Nervoso Entérico (SNE) (AVERINA OV, et al., 2020; SOCAŁA K, et al., 2021).

O GABA é importante para a inibição de diversos circuitos cerebrais, além de modular ações fisiológicas e psicológicas, e propiciar um pH adequado para as bactérias intestinais sobreviverem. Disfunções nesse sistema, estão correlacionadas com transtornos do humor. Dessa maneira, a desregulação deste neurotransmissor pode gerar no indivíduo ansiedade e depressão (CHUDZIK A, et al., 2021; MEDEIROS CI e TÉRCIO PC, 2020).

Em relação à serotonina (5-HT), a microbiota intestinal possui enzimas que controlam as vias metabólicas do triptofano, substrato para a síntese da serotonina, quinurenina ou derivados de indol. A serotonina está estreitamente relacionada com o humor, apetite, comportamento e também com o ciclo circadiano. Algumas bactérias são aptas a produzir ou induzir o organismo a secretar esse hormônio. Assim, ao influenciar na quantidade de triptofano, a microbiota influencia na serotonina no cérebro. Mais de 90% da quantidade total de 5-HT no corpo humano é produzida no intestino. Outro modo de alterar os níveis de tal neurotransmissor no intestino é secretando butirato, conhecido por estimular a síntese de 5-HT através das células enterocromafins intestinais (AVERINA OV, et al., 2020; SOCAŁA K, et al., 2021).

Já a dopamina e a epinefrina, possuem relação com o estresse e podem aumentar mais de seis vezes o desenvolvimento de microbiota patogênica. Além de possuírem papel na locomoção, cognição, secreção hormonal e emoção (MEDEIROS CI e TÉRCIO PC, 2020; SOCAŁA K, et al., 2021).

Outrossim, o SNE faz parte do sistema nervoso autônomo e possui inervação na parede do trato gastrointestinal. Apesar do SNE estar conectado ao sistema nervoso central, ele pode atuar independente da medula espinhal e do cérebro. E também, o nervo vago tem sua importância na comunicação de informações do intestino para o cérebro (MOHAJERI MH, et al., 2018).

Estudos recentes evidenciaram que espécies bacterianas podem interagir com uma variedade específica de populações neuronais. O *Lactobacillus helveticus* pode afetar o funcionamento dos neurônios do sistema nervoso central no hipocampo e na amígdala, o *Lactobacillus reuteri* possui relação com o funcionamento de neurônios nociceptivos viscerais do intestino e o *Lactococcus lactis subsp cremoris* modula atividade dos

neurônios auditivos do tronco cerebral. Dessa forma, SNE tem a capacidade de responder às alterações das populações microbianas no trato gastrointestinal, seja por meio da adaptação na fisiologia neural ou na alteração da expressão dos genes. Logo, como os neurônios sensoriais no SNE estão conectados ao cérebro por meio do nervo vago, é possível haver comunicação das informações sobre o conteúdo bacteriano intestinal com o cérebro (AVERINA OV, et al., 2020; MOHAJERI MH, et al., 2018).

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) é responsável por regular a resposta do corpo ao estresse e também é uma rota de comunicação do intestino com o cérebro. Essa interação ocorre por meio do hipotálamo, hipófise e das glândulas supra-renais. Ademais, o eixo HPA é controlado pela atividade neural de forma direta e indireta no prosencéfalo e no tronco cerebral. Dessa forma, ele controla a reação do corpo ao estresse e além de estar envolvido no controle da digestão, do sistema imunológico, do humor, do armazenamento e gasto de energia e na sexualidade. Logo, a desregulação da ação do HPA está relacionada com distúrbios mentais, como a depressão (MOHAJERI MH, et al., 2018; TRZECIAK P e HERBET M, 2021).

Em indivíduos com depressão o eixo HPA está desregulado, levando a altos níveis de fatores liberadores de corticotropina e cortisol. Além disso, são encontradas altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias nesses pacientes. Segundo estudos experimentais, foi possível avaliar que camundongos livres de germes possuem um eixo HPA extremamente responsivo e essa resposta pode ser reduzida pela suplementação desses camundongos com a *Bifidobacterium infantis*. Além disso, também foi possível analisar que animais tratados com *Lactobacillus rhamnosus*, tinham um nível menor de ansiedade e depressão e concomitantemente houve alterações na expressão dos receptores GABA. Essas alterações neuroquímicas e no comportamento não foram encontradas em camundongos com vagotomia. Isso reafirma a via modeladora do nervo vago, entre o cérebro e o intestino (BUTLER MI, et al., 2019; MOHAJERI MH, et al., 2018).

O eixo cérebro-intestino-microbiota

Em 1980, o conceito de um eixo intestino-cérebro nasceu inesperadamente devido a descobertas de pesquisas sobre sinalização hormonal do sistema endócrino gastrointestinal em neurônios e células cerebrais. O eixo intestino-cérebro é um sistema complexo de vias do sistema nervoso central, sistema nervoso periférico, sistema nervoso entérico e o sistema nervoso autônomo. Depois, o conceito incluiu a contribuição do microbioma, alterando para cérebro-intestino-microbiota. Esse eixo, inclui as interações entre o sistema nervoso central (SNC), sistema de sinalização química endócrina, regulação imunológica, microbiota e efeitos metabólicos. Estabelecendo assim, relações neuroquímicas importantes na saúde do indivíduo e a sua desregulação pode gerar doenças mentais, distúrbios de dor, inflamações crônicas, disfunções psicossociais, transtornos alimentares e distúrbios gastrointestinais. A coordenação é importante para a manutenção do estado de saúde de um indivíduo (CHANG L, et al., 2022; TRZECIAK P e HERBET M, 2021; MEDEIROS CI e TÉRCIO PC, 2020).

Ao longo do tempo, evidências sugerem que o eixo microbioma-intestino-cérebro participa da fisiopatologia da depressão. A pesquisa sobre esse eixo iniciou-se com a percepção de que há uma alta prevalência de ansiedade e depressão em indivíduos com doença inflamatória intestinal e síndrome do intestino irritável. Outra observação é de que a composição da microbiota intestinal em indivíduos com depressão difere-se daquela em indivíduos saudáveis (SOUZEDO FB, et al., 2020).

Como já citado, os principais mecanismos que medeiam os efeitos do eixo levam a produtos bacterianos que participam da estimulação de receptores centrais e de mediadores neurais, endócrinos, imunológicos. Participam também da regulação epigenética da acetilação de histonas e metilação do DNA, que estão implicados na depressão (SOUZEDO FB, et al., 2020; MOHAJERI MH, et al., 2018).

Ao comprometer a estrutura do trato gastrointestinal, a funcionalidade da barreira protetora do Sistema Nervoso Entérico fica prejudicada e conseqüentemente, leva ao aumento da permeabilidade intestinal com passagem de substâncias que alteram as funções. Com isso, ativa a resposta imune inata, a qual resulta em altos níveis de mediadores inflamatórios que podem desencadear doenças. Além disso, sugere-se que os distúrbios neurológicos, a disbiose e a inflamação crônica estão relacionados. Pacientes com transtorno

bipolar, transtorno depressivo maior (TDM) e esquizofrenia possuem altos níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias, indutores de inflamação, sensores ativados, aumento níveis de proteínas de fase aguda (por exemplo, proteína C-reativa) e moléculas de adesão no sangue e líquido cefalorraquidiano (CHANG L, et al., 2022; GENEROSO JS, et al., 2021).

Como um dos mecanismos proposto do TDM, a disbiose intestinal e a inflamação resultante da liberação de citocinas é um mecanismo potencial. Desse modo, sabe-se o impacto da disbiose intestinal nas vias de sinalização neuroendócrina e neuroimune no eixo intestino-cérebro-microbiota ao perceber o papel importante no desenvolvimento de um fenótipo depressivo. Esses pacientes, apresentam maior diversidade de microbiota intestinal com níveis aumentados de *Enterobacteriaceae* e *Alistipes* e níveis reduzidos de *Faecalibacterium* quando comparados com pessoas sem a doença. Inclusive, alguns estudos mostram uma correlação entre *Faecalibacterium* e a gravidade dos sintomas depressivos. Porém são necessários mais estudos complexos (CAPUCO A, et al., 2020; RUTSCH A, et al., 2020).

O transplante de microbiota intestinal é realizado em várias pesquisas para avaliar os comportamentos emocionais. Amostras de microbiota fecal de provedores com depressão foram transplantadas para camundongos com comportamentos semelhantes, descobrindo que os camundongos receptores deprimidos apresentavam mais sintomas. Posteriormente, transplantaram a microbiota fecal de pacientes deprimidos para ratos que haviam recebido um coquetel de antibióticos, e assim os receptores apresentaram sintomas como anedonia, ansiedade e distúrbios do metabolismo do triptofano. Ambos os estudos mostram que os sintomas psicológicos e fisiológicos da depressão podem ser transferidos e induzidos através do intestino, evidenciando a influência da microbiota intestinal (CHANG L, et al., 2022; LIANG S, et al., 2018; WINTER G, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A depressão é uma doença de alta prevalência que causa impacto na saúde física, mental e social, sendo assim, uma melhor compreensão do papel da sua fisiopatologia irá fornecer melhores abordagens para apoiar a saúde mental e diminuir os impactos que ela gera na qualidade de vida da população. A microbiota, de forma indireta e direta, pode afetar e modular o funcionamento dos neurotransmissores. Com isso, entende-se que o eixo cérebro-intestino-microbiota está envolvido na fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior e que a microbiota intestinal influencia o comportamento e a mente das pessoas. Além disso, os efeitos benéficos da alimentação e de psicobióticos no contexto do eixo cérebro-intestino-microbiota estão relatados em estudos, sendo uma possível estratégia para o manejo. Portanto, necessita-se de maiores estudos sobre o papel do eixo cérebro-intestino-microbiota, para que possa impactar na terapia e prevenção desse transtorno.

REFERÊNCIAS

1. AVERINA OV, et al. Bacterial Metabolites of Human Gut Microbiota Correlating with Depression. *International Journal Of Molecular Sciences*, 2020; 21(23): 9234.
2. BUTLER MI, et al. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le Microbiote Intestinal Et La Santé Mentale : Que Devrions-Nous Dire à Nos Patients?. *Canadian Journal of Psychiatry*, 2019; 64(11): 747-60.
3. CAPUCO A, et al. Current Perspectives on Gut Microbiome Dysbiosis and Depression. *Advances In Therapy*, [S.L.] Springer Science and Business Media LLC., 2020; 37(4): 1328-1346
4. CHANG L, et al. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Res Bull*, 2022; 182:44-56.
5. CHEUNG S, et al. Systematic Review of Gut Microbiota and Major Depression. *Front. Psychiatry*, 2019; 10: 34
6. CHUDZIK A, et al. Probiotics, Prebiotics and Postbiotics on Mitigation of Depression Symptoms: modulation of the brain gut microbiome axis. *Biomolecules*, 2021; 11(7): 1000.

7. DALGALARRONDO P. Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais [recurso eletrônico]. Porto Alegre: Artmed, 2019. 611-627p.
8. GENEROSO JS, et al. O papel do eixo microbiota-intestino-cérebro em distúrbios neuropsiquiátricos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2021; 43(3): 293-305.
9. LIANG S, et al. Recognizing Depression from the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci*, 2018 ; 19(6): 1592.
10. LIMBANA T, et al. "Gut Microbiome and Depression: How Microbes Affect the Way We Think." *Curēus (Palo Alto, CA)*, 2020; 12(8): E9966.
11. MEDEIROS CI e TÉRCIO PC. Repercussão Da Microbiota Intestinal Na Modulação Do Sistema Nervoso Central E Sua Relação Com Doenças Neurológicas. *Revista Ciências Médicas E Biológicas*, 2020; 19(2): 342.
12. MOHAJERI MH, et al. Relationship between the gut microbiome and brain function. *Nutrition Reviews*, 2018; 76(7): 481–496.
13. RADJABZADEH D, et al. Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nat Commun*, 2022; 13: 7128.
14. RUTSCH A, et al. The Gut-Brain Axis: how microbiota and host inflammasome influence brain physiology and pathology. *Frontiers In Immunology*, [S.L.], 2020; 11(1): 1-24.
15. SILVA CB, et al. A influência da microbiota intestinal na modulação de doenças psiquiátricas. *Revista Educação na Saúde, Anápolis*, 2019; 7(2): 166-172.
16. SOCAIA K, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research*, [S.L.] Elsevier BV, 2021; 172: 105840.
17. SOUZEDO FB, et al. O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. *J bras psiquiatr*, 2020; 69(4): 269–76.
18. SUDA K e KAZUNORI M. How Microbes Affect Depression: Underlying Mechanisms via the Gut-Brain Axis and the Modulating Role of Probiotics. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23(3): 1172.
19. TRACEY LK, et al. O Papel da Microbiota Intestinal em Intervenções Dietéticas para Depressão e Ansiedade. *Avanços em Nutrição*, 2020; 11(4): 890–907
20. TRZECIAK P e HERBET M. Role of the Intestinal Microbiome, Intestinal Barrier and Psychobiotics in Depression. *Nutrients*, 2021; 13(3): 927.
21. WINTER G, et al. Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Reviews In The Neurosciences*, 2018; 29(6): 629-643.