



## Influência da microbiota intestinal e vitamina D sobre a depressão

Influence of gut microbiota and vitamin D on depression

Influencia de la microbiota intestinal y la vitamina D en la depresión

Andressa Nunes Vasconcelos<sup>1</sup>, Patrícia Kelly Alves de Sousa<sup>1</sup>, Wermerson Assunção Barroso<sup>1</sup>, Mariana Barreto Serra<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar os principais artigos científicos da literatura médica sobre a influência da microbiota intestinal e vitamina D sobre a depressão. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura por meio de buscas, nos últimos 5 anos (2019 – 2024), realizadas nas bases de dados: Scielo, PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe (LILACS) e MEDLINE indexadas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os seguintes operadores booleanos: “microbiota intestinal” AND “depressão”, “vitamina D” AND “depressão” e “microbiota intestinal” AND “vitamina D”. **Resultados:** A amostra final foi de 26 artigos, todos encontrados na plataforma PubMed; 13 artigos abordaram sobre microbiota intestinal e depressão, 8 artigos sobre microbiota intestinal e vitamina D e 5 artigos sobre vitamina D e depressão. **Considerações finais:** As pesquisas analisadas destacaram a complexa relação entre microbiota intestinal e vitamina D na depressão. A compreensão dos mecanismos existentes nessa relação oferece novas estratégias para o tratamento desse transtorno debilitante além dos sintomas emocionais.

**Palavras-chave:** Microbiota intestinal, Vitamina D, Depressão.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the main scientific articles in the medical literature on the influence of gut microbiota and vitamin D on depression. **Methods:** Integrative literature review through searches, in the last 5 years (2019 – 2024), carried out in the databases: Scielo, PubMed, Latin American and Caribbean Literature (LILACS) and MEDLINE indexed in the Virtual Health Library (VHL). The following Boolean operators were used: “gut microbiota” AND “depression”, “vitamin D” AND “depression” and “gut microbiota” AND “vitamin D”. **Results:** The final sample was 26, all from PubMed, 13 articles addressed gut microbiota and depression, 8 articles on gut microbiota and vitamin D and 5 articles on vitamin D and depression. **Final considerations:** The research analyzed highlighted the complex relationship between gut microbiota and vitamin D in depression. Understanding the mechanisms that exist in this relationship offers new strategies for treating this debilitating disorder beyond emotional symptoms.

**Keywords:** Gut microbiota, Vitamin D, Depression.

<sup>1</sup> Faculdade de Ciências Médicas de Santa Inês (AFYA), Santa Inês - MA.

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar los principales artículos científicos de la literatura médica sobre la influencia de la microbiota intestinal y la vitamina D en la depresión. **Métodos:** Revisión integrativa de la literatura mediante búsquedas, en los últimos 5 años (2019 – 2024), realizadas en las bases de datos: Scielo, PubMed, Literatura Latinoamericana y del Caribe (LILACS) y MEDLINE indexadas en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS). Se utilizaron los siguientes operadores booleanos: “microbiota intestinal” Y “depresión”, “vitamina D” Y “depresión” y “microbiota intestinal” Y “vitamina D”. **Resultados:** Mostramos en el foro final 26, todos de PubMed, 13 artículos abordan microbiota intestinal y depresión, 8 artículos sobre microbiota intestinal y vitamina D y 5 artículos sobre vitamina D y depresión. **Consideraciones finales:** La investigación analizada destacó la compleja relación entre la microbiota intestinal y la vitamina D en la depresión. Comprender los mecanismos que existen en esta relación ofrece nuevas estrategias para tratar este trastorno debilitante más allá de los síntomas emocionales.

**Palabras clave:** Microbiota intestinal, Vitamina D, Depresión.

## INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental debilitante, que está associado a uma das principais causas de incapacidade e suicídio em todo o mundo. Nos casos mais graves, o transtorno representa uma redução de esperança de vida, e além de levar ao suicídio, leva a um risco acentuado de distúrbios médicos, como: diabetes, doenças cardiovasculares e autoimunes (BEUREL E, et al., 2020; DUDEK KA, et al., 2021). Os mecanismos que envolvem a depressão não estão totalmente definidos, sabe-se que a patogênese envolve os sistemas neuroendócrinos, imunológicos e metabólicos. Contudo, mais recentemente, a microbiota intestinal e a vitamina D estão sendo associados a possíveis fatores etiológicos, os quais podem ser responsáveis pela depressão (CRUZ-PEREIRA JS, 2020).

A influência entre a microbiota na comunicação bidirecional entre o eixo intestino-cérebro é um aspecto fundamental na modulação do comportamento do organismo. O eixo cérebro-microbiota-intestino se comunica de forma bidirecional, antagônica e sinérgica, dentro do Sistema Nervoso Autônomo (SNA). Dessa forma, respostas à dor e estresse, por exemplo, são fornecidas pelo SNA ao intestino, levando a bruscas mudanças na fisiologia intestinal (CAI Y, 2022).

Nesse contexto, também se entende que a vitamina D possa regular a diversidade das bactérias intestinais e que a microbiota intestinal tem um papel fundamental na modulação da imunidade sistêmica. Visto que, a resposta imune periférica exagerada em pacientes com transtornos depressivos pode levar a alterações na microbiota, formando, assim, essa relação intrínseca (SANADA K, et al., 2020).

Devido a isso, este trabalho por meio de uma revisão integrativa da literatura, objetiva analisar os principais artigos da literatura médica sobre a influência da microbiota intestinal e vitamina D sobre a depressão. Contudo, ainda não está clara a relação entre disbiose intestinal e deficiência de vitamina D no transtorno depressivo, prevalecendo as teorias que explicam o quadro a partir dos processos inflamatórios e desregulação neuronal. Dessa forma, entender sobre tal mecanismo é essencial para buscar novas formas terapêuticas para esse transtorno.

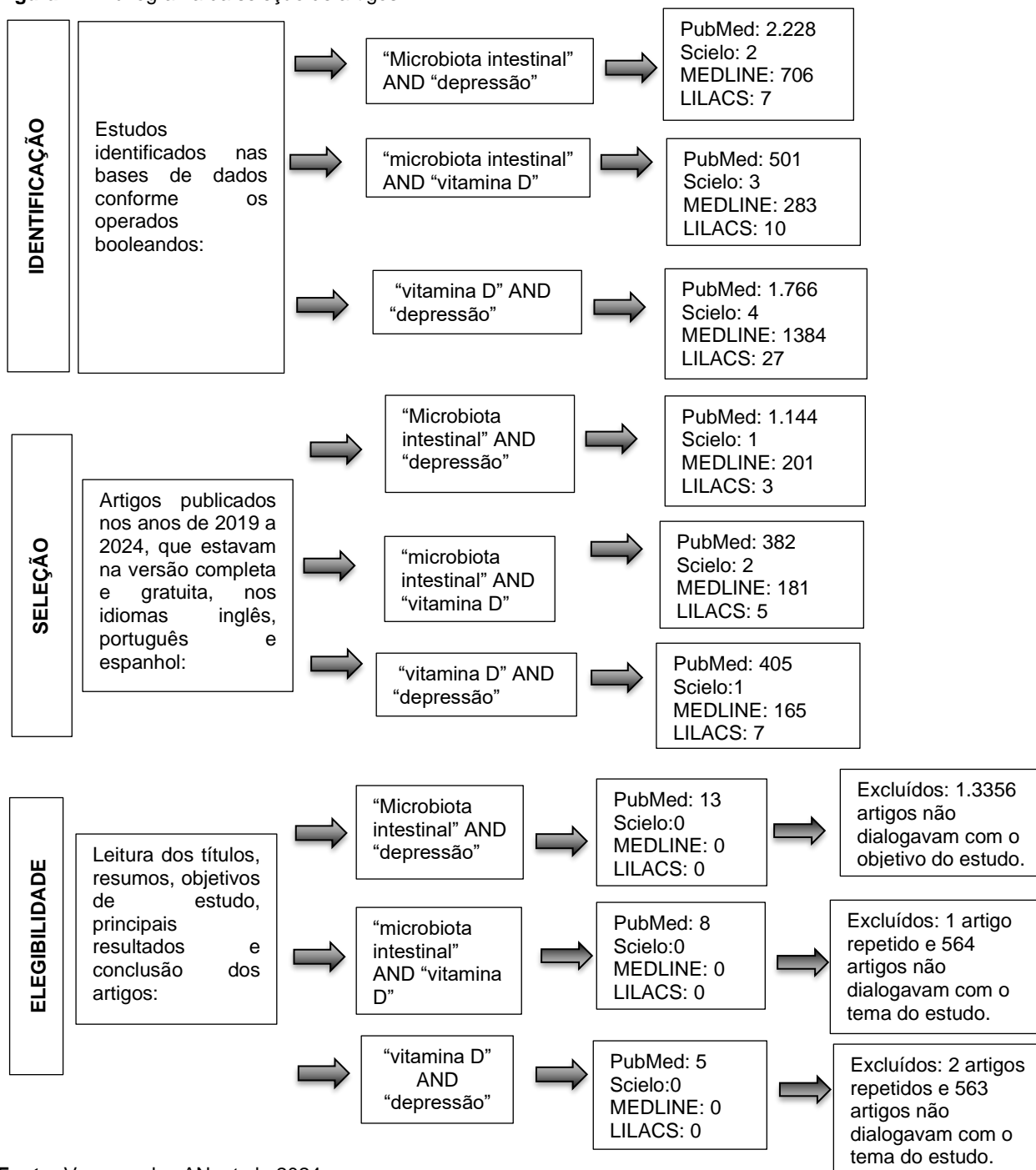
## MÉTODOS

Esta pesquisa é um estudo bibliográfico, do tipo revisão integrativa, que analisou a relação entre a microbiota intestinal e a vitamina D sobre a depressão. Para isso, foram realizadas buscas nas bases de dados: Scielo, PubMed, Literatura Latino Americana e do Caribe (LILACS) e MEDLINE indexadas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram utilizados os seguintes operadores booleanos: “microbiota intestinal” AND “depressão”, “vitamina D” AND “depressão” e “microbiota intestinal” AND “vitamina D”. Em seguida, foram colocados filtros de acordo com os critérios de inclusão: artigos publicados nos anos de 2019 a 2024, que estavam na versão completa e gratuita, nos idiomas inglês, português e espanhol. Quanto aos

critérios de exclusão, foram artigos que não estavam no intervalo de anos determinados e que não estavam disponíveis de forma completa e gratuita. Além disso, foram selecionados somente os artigos que se adequaram a finalidade da pesquisa e dialogavam com o tema pesquisado.

A seleção de artigos é mostrada na **Figura 1**:

**Figura 1** – Fluxograma da seleção de artigos.



Fonte: Vasconcelos AN, et al., 2024.

## RESULTADOS

A busca na base de dados revelou 6.923 artigos, sendo 4.497 na PubMed, 9 na Scielo, 2.373 na MEDLINE e 44 na LILACS. Após realizar a busca com os critérios de inclusão e exclusão, foram localizados 2.497

artigos. Destes, 26 artigos foram selecionados para a discussão, todos da PubMed. 13 artigos abordaram sobre microbiota intestinal e depressão, 8 artigos sobre microbiota intestinal e vitamina D e 5 artigos sobre vitamina D e depressão.

2.471 artigos foram excluídos por discutirem doenças e/ou condições não correlacionadas à depressão, como câncer, menopausa, Alzheimer, esquizofrenia, obesidade, hipertensão etc. Também tiveram artigos que falavam de uma população específica no estudo (mulheres, crianças, idosos etc.). No **Quadro 1** estão disponíveis informações resumidas dos artigos selecionados na amostra final.

**Quadro 1** – Artigos incluídos na amostra final para esta revisão integrativa.

N	Autor e ano	Objetivo da pesquisa	Principais Resultados
1	Beurel E, et al. (2020)	Descrever as causas das respostas inflamatórias desreguladas em pessoas com depressão	Identificou que a inflamação cria uma suscetibilidade para depressão e o controle da inflamação pode ter benefício terapêutico. Independente se for secundária em resposta ao estresse, alterações do microbioma e diátese genética.
2	Cantorna MT, et al. (2019)	Descrever as funções da vitamina D e vitamina A como reguladoras da função de barreira e de resposta imunológica para garantir a homeostase intestinal.	A vitamina A e vitamina D são importantes para a homeostase da microbiota intestinal. A deficiência dessas vitaminas gera disbiose microbiana.
3	Dudek KA, et al. (2019)	Fornece uma visão geral sobre as alterações endócrinas, imunológicas e vasculares associadas ao desenvolvimento da depressão.	Sugere um tratamento com abordagem individualizada para depressão, voltado para os neurônios, abordando os fatores biológicos causas para a depressão.
4	Cruz-Pereira JS, et al. (2020)	Integrar dados disponíveis de estudos em modelos animais e humanos a respeito dos três fatores etiológicos o desenvolvimento da depressão.	Conclui que talvez, o tratamento ideal para depressão seja aquele que redefine o equilíbrio entre a microbiota intestinal, a fisiologia do estresse e a imunidade. Porém, sugere mais pesquisas na área.
5	Cai Y, et al. (2022)	Descrever mecanismos moleculares e celulares envolvidos na neuroinflamação e a microbiota intestinal na depressão.	A mudança de bactérias na microbiota intestinal foi observada em modelos animais e em pacientes com depressão, caracterizando uma relação entre depressão e disbiose intestinal.
6	Góralczyk-Bińkowska A, et al. (2022)	Discutir a relação entre a microbiota intestinal e a resposta do cérebro com as diferentes vias entre o eixo-intestino-cérebro e revisar a relação entre as alterações na microbiota intestinal e os transtornos psiquiátricos.	O estudo revelou que a microbiota intestinal está alterada em indivíduos com transtornos mentais e a disbiose intestinal está associada ao desenvolvimento de inflamação e progressão dos sintomas de doenças psiquiátricas.
7	Tangestani H, et al. (2021)	Investigar a associação entre a vitamina D e os microrganismos existentes na microbiota intestinal por meio dos resultados de estudos observacionais e ensaios clínicos.	Observou-se que a vitamina D pode alterar a microbiota, diminuindo Firmcutes e aumentando Bacteroidetes. O nível adequado de vitamina D é importante para a melhoria da composição de bactérias benéficas para a microbiota intestinal.
8	Aggeletopoulou I, et al. (2023)	Fornecer evidências entre a microbiota intestinal e a vitamina D, ao examinar modelos experimentais de estudos humanos e relacioná-los com as alterações induzidas pela vitamina D na composição da microbiota intestinal.	Os efeitos da vitamina D na microbiota intestinal estão relacionados com a ativação do VDR, que pode influenciar a nível genético.
9	Akimbekov NS, et al. (2020)	Destacar as possíveis ligação entre a vitamina D e a saúde intestinal e enfatiza o papel da vitamina D nos mecanismos microbiológicos e imunológicos de doenças inflamatórias intestinais.	Os mecanismos que envolvem a vitamina D e as doenças inflamatórias intestinais não estão totalmente compreendidos, porém, a manutenção da vitamina D é benéfica para a saúde intestinal.

10	Bellerba F, et al. (2021)	Contribuir para a compreensão de evidências sobre a vitamina D e as alterações da microbiota gastrointestinal.	Encontrou-se evidências sobre associação entre o papel da vitamina D na modulação gastrointestinal, contudo os estudos tiveram limitações e resultados conflitantes.
11	Singh P, et al. (2020)	Analisar os níveis séricos de 25 (OH) D no sangue de mulheres saudáveis, caracterizando a microbiota intestinal na pré e pós-suplementação com vitamina D, utilizando sequenciamento do gene 16S rRNA.	O estudo destacou um impacto positivo da suplementação da vitamina D na microbiota intestinal.
12	Chatterjee I, et al. (2020)	Investigar os metabólitos de camundongos com a deleção de tecido do gene VDR em células epiteliais do intestino ou células mieloides.	A pesquisa destacou um potencial eixo intestino-fígado-microbiota mediado pelo gene VDR que pode desencadear distúrbios metabólicos.
13	Musazadeh V, et al. (2023)	Avaliar as evidências de metanálises de estudos intervencionistas e observacionais sobre a eficácia e a relação da vitamina D e depressão.	A meta-análise confirmou os benefícios da suplementação com vitamina D e a redução dos sintomas depressivos.
14	Shieh A, et al. (2021)	Determinar a relação entre a deficiência de vitamina D com colecalciferol (vitamina D3, D3) ou calcifediol (25-hidroxivitamina D3, 25(OH)D3) com alterações da composição do microbiota intestinal.	Não houve alterações duradouras na microbiota fecal com a restauração da vitamina D com vitamina D3 ou 25(OH)D3 em uma pequena amostra de adultos saudáveis.
15	Kouba BR, et al. (2022)	Destacar os principais mecanismos, efeitos antidepressivos e ansiolíticos da vitamina D.	Estudos clínicos sobre o efeito da suplementação da vitamina D no tratamento da depressão são escassos, é necessários mais ensaios clínicos a respeito do potencial terapêutico da vitamina D no tratamento da depressão.
16	Otaka M, et al. (2021)	Investigar a eficácia da cepa probiótica, <i>Lactocaseibacillus paracasei</i> e cepa <i>Shirota</i> em ingestão diária para alívio de sintomas depressivos.	Os resultados indicaram um benefício potencial no uso das cepas para aliviar os sintomas depressivos e ainda resultou na evidência de associação com a abundância de Actinobactérias na microbiota intestinal.
17	Mcguinness AJ, et al. (2022)	Sintetizar os estudos na literatura sobre as diferenças na composição da microbiota intestinal em pessoas com transtornos psiquiátricos.	A pesquisa identificou táxons bacterianos semelhantes em pessoas com transtornos mentais, principalmente, uma redução das bactérias que produzem ácidos graxos de cadeia curta e ácido láctico e níveis elevados de bactérias associadas ao glutamato e GABA.
18	Sanada K, et al. (2020)	Revisar sistematicamente e por meio de meta-análise estudos intervencionistas e não intervencionistas sobre a microbiota intestinal e o transtorno depressivo maior.	Nos resultados observaram uma diminuição da família <i>Prevotellaceae</i> , gênero <i>Corprococcus</i> e <i>Faecalibacterium</i> em pessoas com transtorno depressivo maior, em comparação com o grupo controle de estudos intervencionistas com probióticos.
19	Mayne PE e Brune TH, et al. (2019)	Compreender os mecanismos moleculares envolvidos no papel da vitamina D, como na plasticidade cerebral, na cognição e em condições neuropsiquiátricas.	A deficiência de vitamina D pode afetar a plasticidade sináptica, enfraquecer a integridade dos PNNS, agregados da MEC através da modulação das MMPs.



20	Porto CM, et al. (2019)	Avaliar os efeitos da suplementação com vitamina D na depressão, juntamente com fatores de risco cardiovasculares.	Utilizando a Escala de Classificação de Gravidade do Suicídio da Columbia, a suplementação com vitamina D causou redução do risco de suicídio e redução de fatores cardiovasculares.
21	Croll PH, et al. (2021)	Investigar a associação da vitamina D com a saúde cerebral em uma amostra comunitária.	A vitamina D estava em menor volume no tecido cerebral e volume no hipocampo em uma população livre de demência.
22	Geng C, et al. (2019)	Descrever os mecanismos, determinação e aplicação da vitamina D sobre a depressão.	Obteve dados conflitantes. No entanto, concluiu que os níveis séricos de 25(OH)D estão relacionados com o risco de depressão e sintomas depressivos.
23	Rutsch A, et al. (2020)	Discutir a função de metabólitos e produtos microbianos intestinais nas células do Sistema Nervoso Central em pessoas com distúrbios neuropsiquiátricos.	As bactérias têm a capacidade de estimular o tecido intestinal e sinalizar ao cérebro para promover fatores de desenvolvimento da doença neuropsiquiátrica.
24	Smith DG, et al. (2019)	Identificar novas moléculas anti-inflamatórias na <i>Mycobacterium vaccae</i> .	<i>Mycobacterium vaccae</i> evitou aumento do comportamento ansioso, estresse e do medo por meio de sinalização neuroinflamatória.
25	Madan A, et al. (2020)	Examinar a relação entre a microbiota intestinal e os sintomas psiquiátricos em resposta ao tratamento de pacientes psiquiátricos internados.	Foram revelados táxons bacterianos associados à depressão e ansiedade. A diversidade alfa é um preditor na remissão da depressão.
26	Tanelian A, et al. (2024)	Utilizar camundongos submetidos ao transtorno de estresse pós-traumático para investigar a composição da microbiota intestinal, a funcionalidade e os metabólitos que afetam a suscetibilidade ou/e resiliência ao estresse ligado ao sexo.	Observou-se alteração na microbiota intestinal após o estresse e que fêmeas são mais suscetíveis a desenvolver transtornos de humor, como ansiedade e depressão, do que machos.

Fonte: Vasconcelos AN, et al., 2024.

## DISCUSSÃO

A depressão é um transtorno psiquiátrico debilitante e que envolve diversos fatores. A fisiopatologia da depressão está associada com as anormalidades funcionais cerebrais, como por exemplo, com o mau funcionamento dos sistemas neurotransmissores noradrenérgicos e serotoninérgicos. E se relaciona também com a vulnerabilidade genética, a desregulação hormonal do cortisol e com o sistema imune.

Os fatores que podem interromper esses mecanismos poderão levar uma desregulação da neurotransmissão, do metabolismo e sinalização dos neurotransmissores, neuroproteção, neuroimunomodulação e modulação de ações relacionadas aos glicocorticóides nas células do hipocampo, levando à depressão (DUDEK KA, et al., 2019).

Nos últimos anos, pesquisas científicas têm demonstrado evidências entre o transtorno depressivo e a ativação imune sistêmica. Uma possível base molecular para essa inflamação está relacionada a patogênese da depressão, que incluem fatores como: infecção, alterações da microbiota intestinal, doença prévia, estresse e outros fatores (genética, alimentação e estilo de vida). Tanto o estresse quanto a inflamação são resultados da relação do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e o sistema nervoso simpático (SNS), os quais são ativados em respostas ao estresse, pois são imunorreguladores. No entanto, é a mudança na comunicação entre o eixo HPA e o sistema imunológico, que aumenta as chances de doenças inflamatórias e metabólicas (BEUREL E, et al., 2020).

Por outro lado, evidências sugerem a relação da neuroimunidade com o desenvolvimento da depressão. As micróglia, que são células imunes sentinelas do Sistema Nervoso Central, é mantida no cérebro por um sistema de autorrenovação e por isso mantém as interações neuronais ao longo prazo. Contudo, em resposta ao estresse, a neuroglia sofre alterações em sua morfologia e funções nas regiões corticolímbicas, o que implicaria nos sintomas depressivos.

Com a ativação das micróglia, há a liberação e exposição de citocinas. Assim, os estudos revelam uma ligação entre essas citocinas e a atividade do eixo HPA. No entanto, recentemente, a literatura aponta três principais fatores para o desenvolvimento da depressão: a relação do estresse com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), a ativação anormal do sistema imunológico e a inflamação, e a microbiota intestinal (CRUZ-PEREIRA JS, et al., 2020).

A microbiota é um conceito que define o coletivo de trilhões de micróbios que habitam nos seres humanos. Estima-se que somente na microbiota intestinal há mais de 1.500 espécies e 50 filos distintos, os quais incluem as *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. Essas colonizações microbianas ajudam na homeostase, porém quando são alteradas por fatores, como exemplo: antibióticos e patógenos, ocorre um desequilíbrio o qual poderá levar a distúrbios das funções endócrinas, digestivas e até mesmo neurológicas.

Já que existe uma influência entre a microbiota na comunicação bidirecional entre o eixo intestino-cérebro por meio das vias de sinalização entre o intestino-cérebro, que pode modular o comportamento do organismo. Dessa maneira, fica evidente como a microbiota é um determinante para a saúde humana e desempenha funções fundamentais em todos os nossos sistemas como um hospedeiro fisiológico (RUTSCH A, et al., 2020).

A comunicação do eixo microbiota-intestino-cérebro ocorre de forma bidirecional pelas seguintes vias: metabólicas, endócrinas, neurais e imunológicas. As primeiras vias são a neural, endócrina e imunológica. A ativação desse eixo pode estar associada a fatores como o estresse e a disbiose, que podem aumentar a liberação do cortisol por meio de maior liberação do hormônio de corticotropina (CRH) do hipotálamo. Na qual, estimula a liberação do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela hipófise anterior.

Com isso, a glândula adrenal começa a produzir e secretar o cortisol, que é o hormônio do estresse. Esse hormônio será responsável pela modulação de funções imunes e de proteção pelas barreiras intestinais. Dessa forma, a regulação imune acontece por citocinas, no sistema nervoso pela atuação com o Sistema Nervoso Autônomo e Sistema Nervos Entérico e no sistema endócrino por meio da liberação de hormônios que modulam tanto a função intestinal quanto a neural (GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA A, et al., 2022).



Dentro do Sistema Nervoso Central (SNC) tem-se o Sistema Nervoso Autônomo (SNA) responsável pela homeostase do corpo, áreas endócrinas motoras, autonômicas e comportamentais. O eixo cérebro-microbiota-intestino se comunica de forma bidirecional, de forma antagonista e sinérgica, dentro do SNA. Assim, as principais funções desenvolvidas pelo intestino, como por exemplo, motilidade, osmolaridade luminal, respostas imunes das mucosas e produção de muco são controladas pelo SNA.

O processamento das informações viscerais passa pelo SNA e são processadas pelo SNC, que por sua vez direciona as respostas. Ademais, existem loops de *feedback* positivo e negativo que funcionam em órgãos periféricos. Dessa maneira, respostas à dor e estresse, por exemplo, são fornecidas pelo SNA ao intestino, levando a bruscas mudanças na fisiologia intestinal (CAI Y, et al., 2022).

Há também uma intrínseca relação entre o Sistema Nervoso Entérico (SNE) e as atividades do SNA, uma vez que as interações entre a microbiota e o SNE ocorrem por atividades neurológicas diretas ou indiretas do SNA. Como também, os sistemas parassimpáticos e simpáticos podem influenciar no SNE, influencia a motilidade, que por sua vez pode afetar a taxa de pré e probióticos no intestino delgado e cólon. Tanto o *feedback* aferente interoceptivo do intestino, quanto a modulação aferente cognitiva e emocional do SNC podem levar a ativação autonômica do trato gastrointestinal (RUTSCH A, et al., 2020).

O Sistema Nervoso Entérico é formado pelo plexo de Meissner, que se localiza na submucosa do intestino e o plexo de Auerbach, localizado entre a camada dos músculos circulares e longitudinais. Devido a localização do SNE, ele tem contato com o tecido linfóide associado ao intestino (GALT) e o sistema de defesa humoral sistêmico do tecido linfóide associado a mucosa (MALT), assim, ele se comunica com a GALT e a MALT por meio de inúmeros neurotransmissores e citocinas.

Os neurotransmissores do sistema nervoso do intestino atuam sobre os receptores nas placas de Peyer e nos linfócitos. Os linfócitos constituem a maior parte do GALT e 70% do sistema imunológico, dessa maneira, se constitui como primeira linha de defesa contra antígenos externos (GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA A, et al., 2022).

Na microbiota, a comunicação também pode ocorrer por meio de metabólitos, assim, ela pode interagir com as sinapses do SNA e intestino. Os precursores e metabólitos como triptofano, serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), GABA e catecolaminas são metabólitos neuromoduladores derivados da microbiota (RUTSCH A, et al., 2020).

Um estudo recente, utilizou camundongos que tinham um quadro semelhante ao transtorno de estresse pós-traumático e identificou que existiam diferenças na composição da microbiota intestinal de camundongos machos e fêmeas após a exposição ao estresse. Essa pesquisa concluiu que o estresse afetou os tipos de bactérias intestinais, alterando também os metabólitos e as funções das bactérias. No entanto, as fêmeas tiveram maior probabilidade de desenvolver transtornos de humor, como ansiedade e depressão, já que elas eram mais vulneráveis ao estresse, enquanto os machos eram mais resilientes (TANELIAN A, et al., 2024).

Uma revisão sistemática analisou pesquisas que relataram a composição da microbiota intestinal de pessoas com depressão, transtorno bipolar e esquizofrenia. Essa análise, identificou que existem várias bactérias de níveis taxonômicos diferentes em pessoas com transtornos de humor, porém o filo mais predominante foi o *Bacteroidetes*.

Os filos mais frequentes em quadros psiquiátricos foram o *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria* e o *Firmicutes* foi o menor relatado. Em relação aos gêneros bacterianos, *Eggerthella* e *Lactobacillus* foram o mais encontrados nos três transtornos mentais, enquanto *Coprococcus* foi o menos encontrado em comparação com o grupo controle desse estudo (MCGUINNESS AJ, et al., 2022).

O *Coprococcus*, em especial, é associado nos estudos com a atividade da via dopaminérgica, a qual se encontra afetada em pacientes com depressão e leva a produção do butirato, um sinal inflamatório (BEUREL E, et al., 2020). Essa bactéria também está associada a qualidade de vida, uma vez que os níveis de *Coprococcus*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium* e *Escherichia* estavam reduzidos em pacientes com transtorno depressivo maior em comparação a pessoas saudáveis (SANADA K, et al., 2020).

Contudo, o mecanismo de como os microrganismos no intestino influenciam o humor não está totalmente exemplificado. Sabe-se que a modulação da microbiota intestinal por meio de probióticos e dieta podem ajudar a controlar as respostas inflamatórias e imunes (BEUREL E, et al., 2020). No entanto, a utilização de probióticos em pacientes com depressão ainda é questionável. Os probióticos tem uma ação na biossíntese de GABA, na regulação do eixo HPA e na produção de triptofano, precipitando na biodisponibilidade da serotonina (SANADA K, et al., 2020).

Outrossim, uma pesquisa identificou um novo lipídeo anti-inflamatório isolado da *Mycobacterium vaccae*, que apresenta propriedades imunorreguladoras e anti-inflamatórias. Ele é capaz de reduzir o comportamento ansioso causado pelo estresse por meio de uma sinalização neuroinflamatória (SMITH DG, et al., 2019). Outro estudo realizado em um ambiente controlado, mostrou que 74% dos pacientes com transtorno depressivo maior, os quais tiveram sua dieta controlado por 50 dias, obtiveram maior riqueza na microbiota intestinal (MADAN A, et al., 2020). Ademais, pesquisadores também relataram contagens baixas de *Lactobacilos* e *Bifidobacterium* em pacientes com sintomas depressivos, em comparação com pacientes saudáveis (GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA A, et al., 2022).

O transtorno depressivo de pacientes foi tratado com a ingestão diária de uma cepa probiótica de *Lactocaseibacillus paracasei*, durante um período de 12 semanas. Percebeu-se a redução dos sintomas depressivos relacionada com o tratamento desses probióticos. A avaliação foi feita através da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton. Além do alívio dos sintomas psiquiátricos, também houve uma significativa melhora nos marcadores biológicos para a permeabilidade intestinal e inflamação (OTAKA M, et al., 2021).

No intestino, mais de 90% da serotonina é produzida pelas células enterocromafins. Quando ocorre a disbiose intestinal desencadeada por processos inflamatórios, essa produção começa a ficar comprometida. Devido a isso, estudos mostraram que a suplementação com a vitamina D demonstrou promover o aumento dos níveis séricos de serotonina em pessoas com depressão. Isso demonstra que, a vitamina age como um regulador-chave no eixo intestino-cérebro. Dessa maneira, ela modula a microbiota intestinal, que por sua vez produz fatores nos quais aliviam o transtorno depressivo e outras doenças psiquiátricas (KOUBA BR, et al., 2022).

Além disso, uma pesquisa realizada com camundongos verificou que a suplementação de vitamina D modificou a composição da microbiota intestinal deles, tendo uma menor composição de Proteobacteria. Uma vez que, ela tem um papel essencial na homeostase intestinal, auxiliando na função das células dentríticas e das células Treg, as quais estão presentes de forma abundante na região intestinal. Também, alguns estudos acreditam que a baixa concentração de 25 (OH)D podem ser uma consequência da inflamação crônica e não a sua causa. Sabe-se, ainda, que a vitamina D pode influenciar a composição da microbiota intestinal e em sua resposta imune-inflamatória (CANTORNA MT, et al., 2019).

A vitamina D também pode alterar a composição da microbiota, levando ao um aumento de bactérias benéficas, como *Ruminococcaceae*, *Akkermansia*, *Faecalibacterium* e *Coprococcus* e a uma diminuição de Firmicutes e aumentando em *Bacteroidetes*. A vitamina D também pode se ligar com algumas bactérias com gêneros da família *Lachnospiraceae* (TANGESTANI H, et al., 2021).

Outro estudo, com a suplementação de 80 mulheres saudáveis com a vitamina D, mostrou que a proporção de bactérias saudáveis aumentou, juntamente com táxons de probióticos *Akkermansia*, *Bifidobacterium* e a proporção de *Bacteroidetes* para Firmicutes aumentou. Resultando que, a suplementação com vitamina D foi positiva para a microbiota intestinal (SINGH P, et al., 2020).

Existem evidências que bactérias, como a bactéria CYP105A1 (*Streptomyces griseolus*) pode converter a forma biologicamente ativa da vitamina D. Isto sugere que enzimas CYP27A1, CYP27B1 e CYP2R1 que estão associadas à vitamina D, podem ser usadas por bactérias. Em estudos experimentais em animais, foi demonstrado que a vitamina D altera composição da microbiota intestinal. A deficiência em vitamina D resultou na depleção de CYP27B1 ou depleção de VDR, o que fez aumentar a população de *Bacteroidetes* e nos filios de Proteobacteria. Além disso, sua deficiência causou modificações no colón, deixando-o reduzido

de tamanho e com aumento no acúmulo de *Akkermansia muciniphila*, o que resultou no aumento de micróbios na mucosa intestinal, desencadeando inflamação. Contudo, a suplementação com vitamina D, demonstrou uma diminuição de espécies produtoras de butirato, reduzindo a inflamação intestinal. Já em estudos com humanos, foi demonstrado que a suplementação de vitamina D aumentou a diversidade da microbiota intestinal. Os indivíduos saudáveis tiveram o aumento de *Bacteriodes* e diminuição de *Prevotella* (AGGELETOPOULOU I, et al., 2023).

A vitamina D tem o papel de regulação da homeostase da mucosa intestinal e integridade da barreira epitelial ao aumentar a expressão de proteínas de junção intracelular associadas a VDR. Essas proteínas fazem parte das junções estreitas entre as células epiteliais intestinais (AKIMBEKOV NS, et al., 2020). A microbiota intestinal pode influenciar no muco produzido na mucosa intestinal.

Essa barreira da mucosa intestinal tem funções de físicas e funcionais contra patógenos e a sinalização da vitamina D – VDR é capaz de manter a integridade dessa barreira intestinal, através da regulação das junções apicais. Essa sinalização ocorre por meio da regulação da quinase cadeia leve da miosina (MLCK), prevenindo o fator nuclear potenciador da cadeia leve kappa de células B ativadas (NF-kb).

As células VDR KO Paneth possuem a função de inibir o crescimento de bactérias patogênicas. Por isso que, a deficiência VDR nas células de Paneth associada a vitamina D pode levar a diminuição dessa atividade antimicrobiana, e assim, aumentar a inflamação (AGGELETOPOULOU I, et al., 2023; CHATTERJEE I, et al., 2020).

Além disso, ocorre uma síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> extrarrenal no cólon. Essa síntese interage com o gene VDR para induzir a produção de AMPs pela expressão da 1 α-hidroxilase gera 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. No entanto, a expressão dos níveis de VDR e 1 α-hidroxilase, na qual a vitamina D desencadeia a produção de AMP, dependem de bactérias gram-negativas induzirem TLR4 com a estimulação por lipopolissacarídeo (AKIMBEKOV NS, et al., 2020).

Foi relatado em estudos as diferenças entre os genes relacionados com a biossíntese de folato. Também dos genes relacionados com o metabolismo da glicina, serina e treonina. Em virtude da presença abundante de *Bifidobacterium*, que é capaz de produzir folato. Essas pesquisas também demonstram o aumento de vias envolvidas no metabolismo lipídico e na biossíntese de ácidos graxos, os quais desempenham a função de absorção de vitamina D no lúmen intestinal (SHIEH A, et al., 2021; BELLERBA F, et al., 2021).

A vitamina D tem sido utilizada como um preditor da saúde cerebral, uma vez que as suas propriedades estão relacionadas a, como a regulação da cognição, emoções, estresses, ansiedade, depressão, qualidade do sono, humor etc. Por isso que, a hipovitaminose D, que é a redução dos níveis séricos de vitamina D, está relacionada também a outras condições clínicas, por exemplo, nas doenças cardiovasculares, osteoporose, alguns tipos de câncer e especialmente relacionada a distúrbios cerebrais (MAYNE PE e BRUNE TH, 2019).

É possível a existência de receptores de vitamina D e enzimas 1-alfa-hidroxilase nos neurônios e células gliais do córtex pré-frontal, substância negra, córtex cingulado, hipocampo e hipotálamo (PORTO CM, 2019). Com isso, a hipovitaminose D pode ter associação com os processos de neurodegeneração. Já que, um estudo evidenciou que os níveis de vitamina D (25 (OH) D menores que 30 nmol/L podem estar associados a diminuição da substância branca em regiões do hipocampo (CROLL PH, et al., 2021).

Entende-se que durante a depressão há o aumento de marcadores inflamatórios, porém a vitamina D possui efeitos antioxidantes no sistema nervoso central. Esse efeito aumenta os fatores de crescimento do nervo e a expressão gênica de agentes antioxidantes. Com isso, há a regulação das citocinas e medicamentos inflamatórios, como o fator nuclear kB (NF-kB), esses mecanismos está ligado com o estresse psicossocial e à depressão. Dessa maneira, a suplementação da vitamina D tem sido eficiente para o tratamento de sintomas depressivos. A dosagem de >5.000 UI/dia e com duração de < 20 semanas exibiram efeitos de redução dos sintomas de depressão (MUSAZADEH V, et al., 2023).

De certo, a vitamina D possui diversas funcionalidades fisiológicas. Ela tem o seu papel no metabolismo ósseo, mas além dessa clássica funcionalidade, estudos apontam que a vitamina D também desempenha um

papel essencial na regulação autócrina ou parácrina nas funções cerebrais. O que ocorre é que a deficiência de vitamina D pode levar uma desregulação neuroendócrina. Contudo, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na depressão e o papel da vitamina D ainda são desconhecidos. As hipóteses sobre essa fisiopatologia apresentam que no cérebro existem os receptores de vitamina D e uma enzima, chamada 1 $\alpha$ -hidroxilase, a qual é a ativadora da vitamina D em áreas cerebrais, como o córtex pré-frontal e o hipocampo (GENG C, et al., 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante das pesquisas apresentadas neste estudo, torna-se evidente a interação complexa entre a microbiota intestinal e a vitamina D sobre a depressão. A compreensão dos mecanismos envolvidos nessa interação oferece uma perspectiva inovadora no manejo desse transtorno debilitante. Assim, a vitamina D surge como uma nova peça a ser investigada, devido ao seu papel na regulação da inflamação e na modulação de neurotransmissores. Também por suas possíveis propriedades reguladoras no Sistema Nervoso Central e na modulação da microbiota intestinal, as quais fogem do seu papel clássico no metabolismo ósseo. Além disso, a manipulação da microbiota intestinal por meio de intervenções dietéticas, probióticos e possíveis imunoterapias abrem espaço para novas abordagens terapêuticas. Dessa forma, a depressão poderá ser abordada e tratada não apenas visando os sintomas emocionais, mas também as suas raízes fisiopatológicas.

## REFERÊNCIAS

1. AGGELETOPOULOU I, et al. 2023. Exploring the Role of Vitamin D and the Vitamin D Receptor in the Composition of the Gut Microbiota. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 2023; 28(6): 116.
2. AKIMBEKOV I, et al. Vitamin D and the Host-Gut Microbiome: A Brief Overview, *Acta Histochemica et Cytochemica*, 2020; 53(3): 33–42.
3. BEUREL E, et al. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, 2020; 107(2): 234–56.
4. BELLERBA F, et al. The Association between Vitamin D and Gut Microbiota: A Systematic Review of Human Studies. *Nutrients*, 2021; 13(10): 3378.
5. CAI Y, et al. Gut-brain axis in depression: Crosstalk between neuroinflammation and gut microbiota. *Advanced Neurology*, 2023;1(3): 272.
6. CANTORNA MT, et al. Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function and the mucosal immune responses to insure intestinal homeostasis. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 2019; 54(2): 184–192.
7. CHATTERJEE I, et al. Vitamin D Receptor Promotes Healthy Microbial Metabolites and Microbiome. *Scientific Reports*, 2020; 10(1): 7340.
8. CROLL PH, et al. Associations of Vitamin D Deficiency with MRI Markers of Brain Health in a Community Sample, *Clinical Nutrition*, 2021; 40(1): 72–78.
9. CRUZ-PEREIRA JS, et al. Depression's Unholy Trinity: Dysregulated Stress, Immunity, and the Microbiome. *Annual Review of Psychology*, 2020; 71(1): 49–78.
10. DUDEK KA, et al. Neurobiology of Resilience in Depression: Immune and Vascular Insights from Human and Animal Studies. *The European Journal of Neuroscience*, 2021; 53(1): 183–221.
11. GENG C, et al. Vitamin D and Depression: Mechanisms, Determination and Application, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 2019; 28(4): 689–694.
12. GÓRALCZYK-BIŃKOWSKA A, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23(19): 11245.
13. KOUBA BR, et al. Molecular Basis Underlying the Therapeutic Potential of Vitamin D for the Treatment of Depression and Anxiety. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23(13): 7077.
14. MADAN A, et al. The Gut Microbiota Is Associated with Psychiatric Symptom Severity and Treatment Outcome among Individuals with Serious Mental Illness. *Journal of Affective Disorders*, 2020; 264: 98–106.
15. MAYNE PE e BURNE TH. Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. *Trends in Neurosciences*, 2019; 42(4): 293–306.

16. MCGUINNESS AJ, et al. A Systematic Review of Gut Microbiota Composition in Observational Studies of Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 2022; 27(4): 1920–1935.
17. MUSAZADEH V, et al. Vitamin D Protects against Depression: Evidence from an Umbrella Meta-Analysis on Interventional and Observational Meta-Analyses. *Pharmacological Research*, 2023; 187: 106605.
18. OTAKA M, et al. Effect of Lacticaseibacillus paracasei Strain Shirota on Improvement in Depressive Symptoms, and Its Association with Abundance of Actinobacteria in Gut Microbiota. *Microorganisms*, 2021; 9(5): 1026.
19. PORTO CM, et al. Contribuições da vitamina D no tratamento de sintomas depressivos e fatores de risco cardiovascular: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. *Trials*, 2019; 20: 583.
20. RUTSCH A, et al. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Frontiers in Immunology*, 2020; 11: 604179.
21. SANADA K, et al. Gut Microbiota and Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Affective Disorders*, 2020; 266: 1–13.
22. SHIEH A, et al. Pilot Trial of Vitamin D3 and Calcifediol in Healthy Vitamin D Deficient Adults: Does It Change the Fecal Microbiome? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolic*, 2021; 106(12): 3464–76.
23. SINGH P, et al. The Potential Role of Vitamin D Supplementation as a Gut Microbiota Modifier in Healthy Individuals. *Scientific Reports*, 2020; 10(1): 21641.
24. SMITH DG, et al. Identification and characterization of a novel anti-inflammatory lipid isolated from *Mycobacterium vaccae*, a soil-derived bacterium with immunoregulatory and stress resilience properties. *Psychopharmacology*, 2019; 236(5): 1653–70.
25. TANELIAN A, et al. Microbial composition, functionality, and stress resilience or susceptibility: unraveling sex-specific patterns. *Biology of Sex Differences*, 2024; 15(1): 20.
26. TANGESTANI H, et al. Vitamin D and The Gut Microbiota: A Narrative Literature Review. *Clinical Nutrition Research*, 2021; 10(3): 181–191.