



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO OESTE DA BAHIA
CENTRO DAS CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE MEDICINA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

EDUARDO DAVYD DE OLIVEIRA SILVA

**A RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E A
DEPRESSÃO EM POPULAÇÃO ADULTA: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

**Barreiras-BA
2023**

EDUARDO DAVYD DE OLIVEIRA SILVA

**A RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E A DEPRESSÃO EM
POPULAÇÃO ADULTA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso,
apresentado como requisito para
obtenção do título de Bacharel em
Medicina do Centro das Ciências
Biológicas e da Saúde da Universidade
Federal do Oeste da Bahia.

Orientadora: Profa. Dra. Camila
Almenara Cruz Pereira.

**Barreiras-BA
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA

S586 Eduardo Davyd de Oliveira Silva.

A relação entre a microbiota intestinal e a depressão em população adulta: uma revisão integrativa. / Eduardo Davyd de Oliveira Silva. – 2023.

48f.

Orientador: Prof. Dra. Camila Almenara Cruz Pereira.

Monografia (Graduação) – Bacharelado em Medicina. Universidade Federal do Oeste da Bahia. Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. Barreiras, BA, 2023.

1. Transtorno depressivo maior. 2. Microbioma. 3. Probióticos. I. Pereira, Camila Almenara Cruz. II. Universidade Federal do Oeste da Bahia - Centro das Ciências Biológicas e da Saúde. III. Título.

CDD 610

ATA DE DEFESA PÚBLICA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 22 dias do mês de novembro de 2023, às 07 horas e 30 minutos, em sessão pública na sala 14 no pavilhão 1 da UFOB, na presença da Banca Examinadora presidida pela Professora Camila Almenara Cruz Pereira e composta pelos examinadores: Cláudia Vieira Prudêncio e

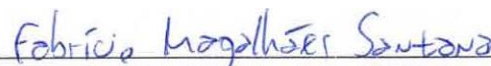
Fabrizio Magalhães Santana, o aluno Eduardo Davyd de Oliveira Silva apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: A relação entre a microbiota intestinal e a depressão em população adulta: uma revisão integrativa, como requisito curricular indispensável para a integralização do Curso de Medicina. Após reunião em sessão reservada, a Banca Examinadora deliberou e decidiu pela aprovação do referido trabalho, divulgando o resultado formalmente ao aluno e demais presentes e eu, na qualidade de Presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais examinadores.



Camila Almenara Cruz Pereira
Presidente da Banca Examinadora



Cláudia Vieira Prudencio
Examinador 1



Fabrizio Magalhães Santana
Fabrizio Magalhães Santana
Examinador 02

DEDICATÓRIA

À Euza, Vamberto e Daniel, por serem meu lar, abrigo e refúgio. Por vocês, me permito sonhar.

AGRADECIMENTOS

Na realização deste trabalho de conclusão de curso, Agradeço a Deus e a Nossa Senhora, por serem meu alicerce e guiarem meus caminhos. Agradeço aos meus pais, Euza e Vamberto, e ao meu irmão, Daniel, por serem meu apoio em todos os momentos. Aos meus avós, por toda a troca de vivências, aos meus amigos, por tornarem o processo divertido e descontraído, e a minha orientadora, por todos os momentos de escuta e aconselhamento.

“É parte da cura o desejo de ser curado”

(Sêneca)

RESUMO

A depressão compreende uma gama de transtornos depressivos que possuem como sintoma guia o humor depressivo e a anedonia, impactando as atividades cotidianas daqueles acometidos com o quadro. Por tratar-se de um transtorno multifatorial, pesquisas levantaram a hipótese de que dentre os fatores relacionados, a regulação do eixo intestino-cérebro e seus mecanismos associados à microbiota intestinal poderiam constituir papéis de extrema relevância na incidência, recorrência, sintomatologia e gravidade dos quadros depressivos. Assim, o presente estudo visa sintetizar, por meio de revisão integrativa, os conhecimentos científicos publicados que versem com a temática, através da pesquisa de artigos na plataforma PubMed e SciELO, utilizando-se os termos “depressão”, “microbiota gastrointestinal”, “depression”, “depressive disorder” e “gut microbiota”. Foram incluídos artigos publicados entre 2018 e 2022, em língua portuguesa ou inglesa, com estudos em população humana adulta e que estivessem disponíveis gratuitamente na íntegra contendo os descritores em seu título e/ou resumo. Foram excluídos artigos de revisão e aqueles que não versassem da temática. Identificaram-se 938 artigos, dos quais 10 foram analisados após o processo de aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. Tais estudos avaliaram, entre indivíduos com e sem quadros depressivos, alterações de composição e diversidades da microbiota intestinal, de citocinas e marcadores gastrointestinais, de quadros infecciosos, do uso de psicofármacos e antibióticos, bem como o uso de probióticos como terapia adjuvante na depressão. Através dessa revisão, observou-se que as interações entre microbiota intestinal e depressão se dão de forma bidirecional. Indivíduos deprimidos apresentam alterações de composição de microbiota intestinal, assim como aumento de citocinas e marcadores inflamatórios, além disso fatores como quadros infecciosos e uso prolongado de antibióticos podem estar envolvidos com o desenvolvimento ou agravamento de quadros depressivos, e o uso de probióticos nesse contexto, embora tenha apresentado bons resultados, não diferiram em resultado do uso de placebo. Dessa forma, ressalta-se que são necessários mais estudos a posteriori, para que a compreensão detalhada dos mecanismos envolvendo a microbiota intestinal e a depressão seja possível com maior acurácia.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior; Microbioma; Probióticos

ABSTRACT

The depression comprises a range of depressive disorders whose guiding symptoms are depressive mood and anhedonia, impacting the daily activities of those affected by the condition. As it is a multifactorial disorder, research has raised the hypothesis that among the related factors, the regulation of the gut-brain axis and its mechanisms associated with the intestinal microbiota could play extremely important roles in the incidence, recurrence, symptoms and severity of the depressive conditions. That way, the present study aims to synthesize, through an integrative review, the published scientific knowledge that deals with the topic, through the search for articles on the PubMed and SciELO platforms, using the terms “depressão”, “microbiota gastrointestinal”, “depression”, “depressive disorder” and “gut microbiota”. Articles published between 2018 and 2022, in Portuguese or English, with studies on the adult human population and that were freely available in full, containing the descriptors in their title and/or abstract, were included. Review articles and those that were not related to the topic were excluded. 938 articles were identified, 10 of which were analyzed after the process of applying the inclusion and exclusion criteria. These studies evaluated, among individuals with and without depressive conditions, changes in the composition and diversity of the intestinal microbiota, cytokines and gastrointestinal markers, infectious conditions, the use of psychotropic drugs and antibiotics, as well as the use of probiotics as an adjuvant therapy in depression. Through this review, it was observed that the interactions between intestinal microbiota and depression occur in a bidirectional manner. Depressed individuals present changes in the composition of their intestinal microbiota, as well as an increase in cytokines and inflammatory markers. In addition, factors such as infectious conditions and prolonged use of antibiotics may be involved in the development or worsening of depressive conditions, and the use of probiotics in this context, although it showed good results, they were no different from the use of placebo. Therefore, it is important to highlight that more subsequent studies are needed, so that a detailed understanding of the mechanisms involving the intestinal microbiota and depression is possible with greater accuracy.

Keywords: Major Depressive Disorder; Microbiome; Probiotics

LISTA DE ABRVIATURAS E SIGLAS

AINES – Anti-inflamatórios não Esteroidais
AGCCs – Ácidos graxos de cadeia curta
BHE – Barreira Hematoencefálica
CAPS – Centro de Atenção Psicossocial
CAPS I – Centro de Atenção Psicossocial 1
CAPS II – Centro de Atenção Psicossocial 2
CAPS III – Centro de Atenção Psicossocial 3
CAPS III AD – Centro de Atenção Psicossocial 3 Álcool e outras Drogas
CAPS AD – Centro de Atenção Psicossocial Álcool e outras Drogas
CAPSi – Centro de Atenção Psicossocial Infanto-juvenil
CVV – Centro de Valorização à Vida
DARS – Dimensional Anhedonia Rating Scale
DECS – Descritores de Ciência em Saúde
DSM – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4
DSM-V – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5
DSSS – Depression and Somatic Symptoms Scale
GABA – Ácido Gama-aminobutírico
GALT – Tecido Linfoide Associado ao Intestino
I-FABP – Proteína de Ligação dos Ácidos Graxos Intestinais
IL-6 – Interleucina 6
LBP – Proteína Ligadora de Lipopolissacarídeos
LPS – Lipopolissacarídeos
MESH – Medical Subjects Headings
PCR – Proteína C Reativa
pH – Potencial Hidrognônico
PHQ – Patient Health Questionary
PRRs – Receptores de Reconhecimento de Padrões
PS128 – Lactobacillus Plantarum PS128
PubMed – Public/Publisher MEDLINE
SAMU – Serviço de Atendimento Móvel de Urgência
sCD14 – Clúster de Diferenciação 14 Solúvel

SciELO – Scientific Electronic Library Online

SNC – Sistema Nervoso Central

SRT – Serviços Residenciais Terapêuticos

TB – Transtorno Bipolar

TDM – Transtorno Depressivo Maior

Th17 – T Helper 17

TLRs – Toll-like Receptors

TMAO – Trimetilamina-n-óxido

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

Treg – T Reguladores

UA – Unidade de Acolhimento

UPA – Unidade de Pronto Atendimento

LISTA DE TABELAS

TABELA 01.....	24
TABELA 02.....	28
TABELA 03.....	30

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01.....	25
----------------	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVO	14
2.1. OBJETIVO GERAL	14
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1. DEPRESSÃO	14
3.1.1. EPIDEMIOLOGIA DA DEPRESSÃO	14
3.1.2. CLASSIFICAÇÃO	15
3.1.3. DIAGNÓSTICO	16
3.1.4. EFEITOS SOBRE A SAÚDE DO INDIVÍDUO	17
3.1.5. EFEITOS SOBRE A SAÚDE PÚBLICA E IMPACTOS ECONÔMICOS	18
3.1.6. FATORES DE RISCO À DEPRESSÃO	19
3.2. MICROBIOTA GASTROINTESTINAL	20
3.2.1. DEFINIÇÃO E COMPOSIÇÃO	20
3.2.2. FATORES QUE AFETAM A COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA	21
3.3.3. EIXO INTESTINO CÉREBRO	22
4. METODOLOGIA	24
4.1. TIPO DE ESTUDO	24
4.2. DESCRIÇÃO DA COLETA DE ARTIGOS	24
4.3. CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO	26
4.4. CRITÉRIOS PARA EXCLUSÃO	27
4.5. DESCRIÇÃO DA ANÁLISE DE DADOS	27
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
5.1. ALTERAÇÕES DE COMPOSIÇÃO E DIVERSIDADE BACTERIANAS	33
5.2. ALTERAÇÕES DE CITOCINAS E MARCADORES GASTROINTESTINAIS	36
5.3. ALTERAÇÕES ADVINDAS DO USO DE ANTIBIÓTICOS	37
5.4. ALTERAÇÕES ADVINDAS DE QUADROS INFECCIOSOS	38
5.5. O USO DE PROBIÓTICOS COMO TERAPIA ADJUVANTE	38
6. CONCLUSÃO	40
7. REFERÊNCIAS	41
8. APÊNDICE	46

1. INTRODUÇÃO

Os transtornos depressivos compreendem a quadros clínicos caracterizados por tristeza ou irritabilidade, anedonia, culpabilização e baixa autoestima, sensação de cansaço, alterações de apetite, do ciclo sono-vigília e diminuição de concentração (BVS, 2005; WHO, 2017). Esses sintomas e distúrbios são acompanhados de alterações somáticas e cognitivas que afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo (DSM-5, 2014). No que tange à depressão, em 2015, o quantitativo estimado de pessoas acometidas deu-se em mais de 300 milhões, sendo essa o maior contribuinte individual para a deficiência global, bem como de mortes por suicídio (WHO, 2017). No Brasil, entre 2013 e 2019, a prevalência de depressão apresentou um aumento de 36,7%, indo de 7,9% em 2013 para 10,8% em 2019 (LOPES *et al.*, 2022), tornando-a um significativo problema de saúde pública (RAZZOUK, 2016).

Diante deste contexto, a depressão pode ser subdividida quanto à cronologia (em duradoura ou decorrente), pode também ser dividida quanto à gravidade (leve, moderada ou grave) e história de episódios maníacos (WHO, 2017). Diversos são os fatores que corroboram com os quadros depressivos, perpassando por aspectos biológico-celulares, genéticos, fenotípicos e do trato gastrointestinal, até fatores socioculturais (HAMMEM, 2018; CRYAN, 2019; KWONG *et al.*, 2019), todavia, há uma relação ainda incompletamente compreendida com o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, deficiência de monoaminas, alterações genéticas, de crescimento, estresse e outros (MARESE *et al.*, 2019).

Nesse sentido, o estudo da microbiota intestinal e sua relação com o eixo-intestino cérebro aponta como um dos fatores que podem interferir na incidência, recorrência, desenvolvimento e curso dos quadros depressivos (CRYAN, 2019). Desse modo, compreender os mecanismos envolvidos nesses processos, dentro de um faixa etária que engloba os maiores picos de acometimento de quadros depressivos (indivíduos acima de 18 anos de idade), é possibilitar a ampliação da abordagem terapêutica do indivíduo com depressão (ASSOCIATION FOR CHILD AND ADOLESCENT MENTAL HEALTH, 2017; LIMA, 1999; DSM-5, 2014). Sendo assim, o presente estudo visa responder de que modo há correlação entre a microbiota intestinal e suas alterações e os sintomas depressivos em indivíduos em população adulta.

2. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GERAL

Sintetizar os estudos que versam sobre a relação entre a microbiota intestinal e suas alterações e os quadros de depressão em população adulta.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Relacionar a importância da composição e integridade do trato gastrointestinal e suas alterações em quadros patológicos psíquicos;
- Apontar fatores relacionados a alterações de microbiota intestinal em indivíduos adultos com depressão;
- Dissertar sobre a influência do uso de probióticos na microbiota intestinal e a depressão.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. Depressão

3.1.1 Epidemiologia da depressão

Os estudos epidemiológicos no campo dos transtornos mentais são de vital relevância e necessidade para a compreensão dos fatores associados à incidência e recorrência desses, bem como embasar e aumentar a efetividade de políticas públicas vinculadas a essa população. No que se refere à depressão, além destes fatores, diversas variáveis podem ser inseridas em sua transversalidade, como sexo, raça, idade e outros (LIMA, 1999; HAMMEN, 2018).

Inicialmente, quando se compara sexo em relação à depressão, tem-se que as mulheres possuem duas vezes mais depressão quando comparadas aos homens (LIMA, 1999; FLECK *et al.*, 2009; DSM-5, 2014). Dentro deste fator, é preciso considerar não apenas o gênero, como também a rotina laboral e suporte social na qual as mulheres se inserem como variáveis transversais relevantes a tal observação. Outro ponto importante a se considerar é o contexto cultural no qual os homens costumam demonstrar e mensurar com menor frequência sintomas depressivos (LIMA, 1999, HAMMEN, 2018).

No tocante à idade, a incidência média de depressão costuma apresentar-se em torno de 27 anos ou entre 20 e 40, sendo a duração média do transtorno de 9 anos (LIMA, 1999; DSM-5, 2014; ARRARÁS e MANRIQUE, 2019). É válida a ressalva de que quando se inter cruzam fatores sociais, indivíduos jovens apresentam maior risco, e quando se analisam fatores biológicos, os idosos encontram-se como população de risco elevado, haja vista que a tendência à transtornos mentais comuns se acentuam com o tempo (LIMA, 1999). É interessante citar também que, quando se analisa o padrão de ocorrência de depressão, esse apresenta-se cerca de duas vezes mais em áreas urbanas (LIMA, 1999).

3.1.2 Classificação

No campo da saúde mental, é importante reconhecer que a depressão pode ser entendida como um sintoma, como uma reação emocional a determinado problema, ou como um grupo de transtornos de diferentes gravidades (ARRARÁS e MANRIQUE, 2019). Partindo deste princípio, é possível estabelecer diferentes classificações para a depressão que permitem avaliar a guiar uma conduta terapêutica.

Além de poder ser classificada em relação à cronologia e gravidade, é possível a inserção de subcategorias principais, como transtorno depressivo maior/episódio depressivo, distímia (ou transtorno depressivo persistente) e transtorno afetivo bipolar (DSM-5, 2014; WHO, 2017;), além de subcategorias acessórias, como o transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado (DSM-5, 2014).

O transtorno depressivo maior se caracteriza por episódios de no mínimo 2 semanas de duração, com a percepção nítida de alterações de afeto, cognição e em funções neurovegetativas, e remissões interepisódicas, sendo que neste cenário o episódio depressivo pode ser caracterizado como leve, moderado ou grave (DSM-5, 2014; WHO, 2017). Na distímia, forma com maior cronicidade da depressão, o quadro de perturbação de humor se acentua por no mínimo 1 ano em crianças e 2 anos em adultos (DSM-5, 2014). No transtorno afetivo bipolar observam-se períodos oscilatórios entre episódios de humor maníaco e episódios de humor depressivo interligados por normalidade de humor (WHO, 2017).

Dentre as demais classificações, a principal característica do transtorno disruptivo da desregulação do humor é a irritabilidade crônica grave, ligada a mecanismos de frustração e recompensa, percebida através de explosões de raiva e humor continuamente irritável ou zangado entre os episódios explosivos (DSM-5, 2014; MEYERS, DESERISY, ROY, 2016).

No transtorno disfórico pré-menstrual observa-se labilidade de humor, disforia, sintomas ansiosos e irritabilidade, especialmente na fase pré-menstrual, que podem estar acompanhados de sintomas comportamentais e físicos e regredem com o início da mensuração. No transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, evidencia-se sintomas de transtornos depressivos, todavia com abstinência relacionada à injeção, ingestão ou inalação de determinada substância e persiste além do tempo esperado para os efeitos fisiológicos, de intoxicação ou período de abstinência para essa substância (DSM-5, 2014).

Para o transtorno depressivo devido a outra condição médica, ocorre a associação direta entre o desencadeamento dos sintomas depressivos com os efeitos fisiológicos de outra condição médica. Nos casos de outro transtorno depressivo especificado englobam-se a depressão breve recorrente, episódio depressivo de curta duração e o episódio depressivo com sintomas insuficientes. Por fim, no transtorno depressivo não especificado há apresentações de sintomas depressivos que impactam o cotidiano do indivíduo, no entanto não preenchem critério para se enquadrar em determinada classe diagnóstica dos transtornos depressivos (DSM-5, 2014).

3.1.3 Diagnóstico

Para o diagnóstico de depressão, diversas ferramentas podem ser utilizadas. No Brasil, uma ferramenta que tem se destacado é a versão brasileira do *patient health questionnaire* (PHQ), que compreende a um questionário curto e autoadministrado baseado nos critérios de transtorno depressivo maior descritos no *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais* (DSM). Tal questionário apresenta boa validade e confiabilidade, sendo efetivo para pesquisa e atenção à saúde mental (LUA *et al.*, 2022).

O PHQ-9 é composto de 9 perguntas que guiam para os seguintes sintomas: humor deprimido, anedonia, cansaço ou falta de energia, problemas com o sono, mudança de peso ou apetite, sentir-se lento ou inquieto, dificuldades de concentração e pensamentos suicidas. A frequência dos sintomas é avaliada de 0 a 3 de acordo a uma escala *likert*, correspondendo a “nenhuma vez”, “vários dias”, “mais da metade dos dias” e “quase todos os dias”. Há também uma décima pergunta que analisa o impacto desses sintomas nas atividades cotidianas (SANTOS *et al.*, 2013).

Neste contexto, dando enfoque ao transtorno depressivo maior e ao episódio depressivo, o diagnóstico de transtorno depressivo maior se caracteriza por episódios de no mínimo 2 semanas de duração, com a percepção nítida de alterações de afeto, cognição e em funções neurovegetativas, e remissões interepisódicas (DSM-5, 2014), sendo a anedonia

passível de avaliação por escalas como a *Dimensional Anhedonia Rating Scale* (DARS) (KENNEDY e CENITI, 2018). Para o diagnóstico de episódio depressivo, utiliza-se como sintomas fundamentais: humor deprimido, fadigabilidade, perda de interesse. Como sintomas acessórios: sono perturbado, apetite diminuído, diminuição da autoestima e confiança, visões desoladas e pessimistas de futuro, sentimento de culpa e inutilidade, redução da atenção e concentração. Episódios leves são os que englobam 2 sintomas fundamentais e 2 sintomas acessórios, episódios moderados 2 fundamentais e 3 a 4 acessórios, e episódios graves 3 fundamentais e acima de 4 acessórios (FLECK *et al.*, 2009).

É importante salientar, no concernente ao estabelecimento dos critérios diagnósticos, que mesmo frente à precisão desses, torna-se necessário atentar-se para os riscos de sua reificação, quando são dissociados da própria depressão em si. É preciso, em contextos práticos, que eles sejam suficientemente flexíveis para que não se restrinjam aos diagnósticos (ASSOCIATION FOR CHILD AND ADOLESCENT MENTAL HEALTH, 2017).

No caso de transtorno misto de ansiedade e depressão, os pacientes apresentam sintomas de ambas as patologias sem que nenhum dos dois grupos de sintomas seja intenso suficiente para isolar um só diagnóstico (e sintomas como boca seca, tremor, palpitação e dor de estômago pode se fazer presentes) (FLECK *et al.*, 2009). É interessante a ressalva de que o diagnóstico de comorbidades em pacientes com distúrbios psicológicos tende a não ser assertivo, uma vez que os pacientes não conseguem precisar qual patologia surgiu primeiro e na prática ambos os distúrbios coexistirem (LIMA, 1999, WHO, 2017).

Por fim, mesmo com o estabelecimento de índices e critérios diagnósticos, a depressão ainda é uma doença subdiagnosticada. Tratando-se de médicos não psiquiatras, em estabelecimentos de atenção primária à saúde e outros serviços médicos gerais, cerca de 30 a 50% dos pacientes não possuem seu diagnóstico (FLECK *et al.*, 2009). Tal panorama advém de fatores como o preconceito com o transtorno e seu tratamento, falta de treinamento e escuta ativa da parte dos médicos (FLECK *et al.*, 2009).

3.1.4 Efeitos sobre a saúde do indivíduo

Os efeitos decorrentes da sintomatologia da depressão tendem a culminar em impactos na saúde geral do indivíduo. Sua característica principal, a anedonia, isoladamente já constitui um fator que limita o indivíduo na realização de suas atividades cotidianas, desde alimentação, cuidados de higiene pessoal até interação social (DSM-5, 2014), impactando na capacidade de autopreservação de seu estado geral e no processo de autopromoção de

saúde. Nesse sentido, o indivíduo pode evoluir para quadros no qual esse fica mudo ou catatônico (DSM-5, 2014).

Diante deste cenário, é válido o destaque de que, uma vez prejudicada a saúde do indivíduo e suas relações interpessoais, tais indivíduos podem entrar num ciclo vicioso no qual relacionamentos, empregos e demais fatores que permeiam a promoção de saúde são prejudicados concomitantemente (ABELHA, 2014). É possível elencar também, que dentre a população atendida em contextos médicos gerais, os possuintes de transtorno depressivo maior, por exemplo, apresentam além de aumento na incapacidade do funcionamento físico e social, maiores quadros de dor e doenças físicas (DSM-5, 2014).

3.1.5 Efeitos sobre a saúde pública e impactos econômicos

Hodiernamente, o governo federal, por meio da coordenação do Ministério da Saúde, articula a Política nacional de Saúde Mental, com objetivo de propiciar assistência para a população com necessidades de tratamento e cuidados psicológicos, bem como atua na prevenção do suicídio por meio do Centro de Valorização à vida (CVV). Em termos de estruturação do atendimento, a política tem embasamento principalmente nos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) (que se subdividem em CAPS I, CAPS II, CAPS i, CAPS ad Álcool e Drogas, CAPS III e CAPS ad III Álcool e Drogas), além do Serviço de Atendimento Móvel de Urgência (SAMU), Unidade de Pronto Atendimento (UPA), Serviços Residenciais Terapêuticos (SRT), Unidades de Acolhimento (UA) e ambulatórios multiprofissionais de saúde mental (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

No entanto, as redes de atenção à saúde, no modo como se articulam na contemporaneidade, não apresentam significativa regulação no processo de transferência e contratransferência, sendo por muitas vezes ineficazes no acompanhamento e estabelecimento de ações terapêuticas bem-sucedidas em doenças crônicas, atuando apenas na abordagem sintomatológica de quadros agudos ou na agudização de quadros crônicos (MENDES, 2010). Quando se traz o enfoque da saúde pública para o campo da saúde mental e da abordagem do paciente com depressão, tal cenário não se mostra diferente, haja visto que em parcelas significativas, as ações terapêuticas acabam por trabalhar na agudização dos quadros, sem o devido acompanhamento necessário (LIMA, 1999).

Indivíduos com transtornos depressivos se consultam e hospitalizam com uma maior frequência do que os assintomáticos, sendo que dentro dessa população, os mais jovens costumam procurar atendimento especializado, ao passo que os idosos procuram mais os serviços de atenção primária à saúde (LIMA, 1999). Acrescidos do fato de que tais

indivíduos em sua maioria realizam tratamento farmacológico concomitantemente, esse comportamento gera impacto direto no sistema de saúde. Em termos econômicos, além da própria oneração do sistema de saúde, ao tratar-se de uma condição patológica na qual há uma drástica perda na qualidade de vida e perda de capacidades sociais, interpessoais e produtivas, infere-se que a falta de assertividade das condutas terapêuticas culmina em impactos que extrapolam a barreira da saúde, atingindo também aspectos laborais (RAZZOUK, 2016).

Os custos com transtornos depressivos decorrem da sua prevalência, taxas de mortalidade e queda de produtividade em diversas esferas sociais. Desse modo, investir em políticas de saúde mental é, além de devolver a qualidade de vida destes pacientes, garantir o acesso equitativo à saúde mental e gerar melhorias no desenvolvimento do país que investe (RAZZOUK, 2016; BRITO *et al.*, 2022). Diante desse panorama, estudos econômicos demonstram que, para cada um dólar investido na expansão do tratamento de transtornos depressivos no período de 2016 a 2030 o retorno econômico gerado seria de aproximadamente quatro dólares, assim como se evitariam 73 milhões de casos de depressão no decorrer deste período (CHISHOLM *et al.*, 2016), fatores que enfatizam a necessidade de maior articulação, acompanhamento e eficácia nas políticas públicas que englobem indivíduos com patologias depressivas.

3.1.6 Fatores de risco à depressão

A partir do momento em que se compreende que o desencadeamento de quadros depressivos se relaciona intrinsecamente da miscelânea de componentes genéticos – no que tange a características genotípicas e expressão fenotípica – demográficos, sociais, culturais e interpessoais (LIMA, 1999; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020; KWONG *et al.*, 2019; PENNER-GROEKE e BINDER, 2019), é possível associar fatores de risco à depressão. Dentre os principais que podem ser citados, incluem-se transtornos psiquiátricos preexistentes, histórico familiar de quadros depressivos, traumas psicológicos, ansiedade e estresse crônicos, mudanças na rotina laboral, uso de álcool e outras substâncias, patologias endócrinas (e sua repercussão hormonal), cardiovasculares, neurológicas, dentre outras (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Inseridos dentro do campo comportamental, especificamente, pesquisas no Brasil evidenciam que a prática etilista indiscriminada, tabagismo e sedentarismo ocupam os 3 hábitos mais nocivos à depressão (LOPES *et al.*, 2022).

Fatores socioeconômicos, como baixa escolaridade e renda se associam a maior

prevalência de transtornos mentais (LIMA, 1999; WHO, 2017) sendo que mesmo indivíduos que não apresentam dificuldades quanto à escolaridade e renda, após o início dos sintomas depressivos tendem a apresentar queda significativa desses fatores, como a desistência de instituições acadêmicas e piora das condições de renda (KESLLER e BROMET, 2014). Pais ou cuidadores possuintes de transtornos depressivos, a depender do estado de depressão no qual se encontram podem constituir um fator de risco para as crianças e adolescentes de que cuidam (WEERSING *et al.*, 2017). Indivíduos divorciados, separados ou viúvos apresentam propensão a maior recorrência de depressão, riscos esses que variam de acordo com o sexo, haja visto que mulheres solteiras aparentam menor susceptibilidade à depressão e em homens essa perspectiva se inverte (LIMA, 1999). É possível ainda elencar o estresse crônico (decorrente de dificuldades financeiras, de moradia e vizinhança, laborais e de relações interpessoais) (HAMMEN, 2018), falta de suporte social (concebido a partir da rede social, interação social, suporte social percebido e suporte instrumental), isolamento social e desemprego como fatores intrinsecamente relacionados aos transtornos depressivos (LIMA, 1999; WHO 2017; HAMMEN, 2018).

Por fim, estudos científicos têm levantado a possibilidade de que, dentre os aspectos relacionados à depressão, o trato gastrointestinal e suas alterações de composição e regulação, assim como o hábito alimentar e a microbiota intestinal poderiam ser fatores possivelmente relacionados com a incidência e desenvolvimento de quadros depressivos (CRYAN, 2019; MARESE, 2019).

3.2 Microbiota gastrointestinal

3.2.1 Definição e composição

Por definição, os termos “microbiota” e “microbioma” correspondem, respectivamente, à composição microbiana e ao catálogo genômico referente a esta composição, todavia, no campo de pesquisa ambos os termos são utilizados de modo intercambiável. Nesse contexto, a microbiota humana se mostra complexa, constituindo um grupo de 10 a 100 trilhões de bactérias e também vírus, o que resulta em seu catálogo genômico apresentando cerca de 3,3 trilhões de genes não redundantes (STIEMSA e MICHELS, 2018).

A microbiota gastrointestinal compete a uma relação que opera em simbiose entre as bactérias intestinais e células do hospedeiro, de forma parcimoniosa. É composta de microbiota nativa e de transição temporária, tendo o ápice de seu estabelecimento

aproximadamente aos dois anos de idade. Nesse panorama, as principais bactérias constituintes da microbiota gastrointestinal são benéficas e/ou probióticas, a exemplo das bifidobactérias e lactobacilos (*Bacteroides spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*), existindo também as nocivas, a destacar-se a *Enterobacteriaceae* e *Clostridium spp.* (PAIXÃO e CASTRO, 2016).

Em termos de denominação, os probióticos compreendem a micro-organismos vivos que, uma vez administrados em adequada quantidade, culminam em benefícios para seu hospedeiro, como a diminuição da permeabilidade gastrointestinal, normalização da microbiota, contribuição no reestabelecimento pós antibioticoterapias, proteção a invasores patogênicos e estimulação do sistema imunológico (PAIXÃO e CASTRO, 2016). Os prebióticos, por sua vez, são concebidos como substratos utilizados seletivamente por micro-organismos hospedeiros que geram benefícios à saúde (MOHAJERI *et al.*, 2018).

Neste mecanismo simbiótico, a microbiota gastrointestinal desempenha funções de suma importância para o organismo humano, dentre elas a imuno-modulação, tornando a resposta imunológica mais assertiva, assim como a resistência à colonização de micro-organismos exógenos e o aporte nutricional decorrente das interações metabólicas existentes, produzindo fontes enérgicas e de nutrientes (PAIXÃO e CASTRO, 2016), e atuando na digestão e absorção dietética (CHANG, WEI, HASHIOMOTO, 2022). Ademais, a diversidade da microbiota intestinal se relaciona com a integridade dos circuitos neurais funcionais no desenvolvimento humano inicial, significantes no processamento do medo e do desenvolvimento cognitivo (GAO *et al.*, 2018).

3.2.2 Fatores que afetam a composição da microbiota

O microbioma, especialmente na última década, vem ganhando destaque paulatinamente enquanto um dos principais fatores que contribuem para a saúde humana, estando relacionado a processos de desenvolvimento imunológico, metabólicos e neurais. Observa-se, nesse sentido, que desde o início da vida de um indivíduo esse fator já possui relevância, haja visto que pode haver transferência microbiana materno-fetal, e que em somatória às condições de parto e amamentação, esses conseguem estabelecer papel na regulação, incidência e prevenção de desfechos patológicos (STIEMSA e MICHELS, 2018; CHANG, WEI, HASHIOMOTO, 2022).

Desse modo, diversos fatores podem contribuir para alterações do padrão da microbiota. A iniciar pela dieta e hábito alimentar, estudos apontam que mudanças no padrão

de ingestão alimentar em adultos tem se relacionado com alterações no microbioma intestinal e nos padrões de expressão gênica. As variações sazonais de padrões alimentares se associam com alterações de composição, estrutura, diversidade e função da microbiota. O consumo de uma dieta pobre em fibras, a longo prazo, pode culminar em consequências deletérias na diversidade e concentração da microbiota (OSADCHIY, MARTIN, MAYER, 2019).

Quando se analisa a relação entre idade e microbiota intestinal, tem-se que com o avanço da idade, a microbiota passa a apresentar instabilidades em detrimento das alterações fisiológicas do trato intestinal advindas do processo de senescência. Observa-se também uma diminuição das respostas imunológicas, que coopera para o aumento do risco de infecções e fragilidades (SALAZAR *et al.*, 2019).

Fatores como o uso de prebióticos e probióticos, pH e trânsito intestinal, temperatura, estresse e uso de antibióticos podem culminar na alteração da composição da microbiota, gerando predomínio de bactérias patogênicas sobre as consideradas benéficas (MILANI *et al.*, 2017; MARESE *et al.*, 2019). Em contrapartida, hábitos como a prática regular de atividade física atuam aumentando a diversidade e quantidade de bactérias benéficas ao organismo, em virtude da melhoria do estado imunológico e regulação intestinal dos indivíduos que realizam a prática (GUBERT *et al.*, 2019).

3.2.3 Eixo intestino-cérebro

O termo eixo intestino-cérebro advém dos estudos e descobertas sobre a sinalização hormonal do sistema endócrino gastrointestinal e suas correlações com neurônios e células cerebrais, representando o sistema cérebro-intestino-microbiota em hospedeiros e suas interações com o sistema nervoso central (SNC), sinalização endócrina, respostas imunológicas, microbiota, metabólitos e barreiras cerebrais e gastrointestinais (CHANG, WEI, HASHIMOTO, 2022).

As redes de sinalizações do eixo intestino-cérebro formam rotas de respostas de significativa importância bidirecionais, compreendendo o sistema nervoso entérico e os nervos vagais e espinhais. O sistema nervoso entérico, nesse contexto, exerce a função de controlar o meio interno e externo do intestino, modulando a composição bacteriana, os metabólitos, neurotransmissores, sinalização imune e a constituição da barreira intestinal (CHANG, WEI, HASHIMOTO, 2022). A via vagal aponta-se como a rota mais direta para a chegada da sinalização da microbiota ao cérebro, em um panorama no qual o nervo regula a homeostase metabólica e comportamento alimentar, motilidade e funções da secreção, ao

passo que também se está envolvido nos mecanismos inflamatórios entre cérebro, intestino e outros órgãos (CHANG, WEI, HASHIMOTO, 2022).

O nervo vago, através de seus braços aferentes e eferentes, detecta citocinas inflamatórias mediadas por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os toll-like receptors (TLRs) e integra desse modo a sinalização aferente ao cérebro, além do fato de desempenhar o papel de saída da regulação da ativação imunológica e na inibição de citocinas pró-inflamatórias através do braço eferente, envolvendo-se no reflexo inflamatório (CHANG, WEI, HASHIMOTO, 2022). Outrossim, os receptores de acetilcolina mediadores da via anti-inflamatória colinérgica por meio do nervo vago também constituem importante modulador imunológico (CHANG, WEI, HASHIMOTO., 2022).

As respostas imunes inatas e adaptativas também vem sendo apontadas à microbiota intestinal e ao cérebro. Quanto ao sistema imune inato e sua correlação com o eixo intestino-cérebro, essa se dá especialmente pelos monócitos e macrófagos do sistema periférico, células gliais (micróglia, astrócitos cerebrais e células dendríticas) células linfoides inatas intestinais. No concernente ao sistema imune adaptativo, ganham destaque as células Th17 e Treg enquanto substanciais moduladores do eixo em relação ao microbioma e imunidade na homeostase e em condições patológicas (OSADCHIY, MARTIN, MAYER, 2019; ZHU *et al.*, 2020; CHANG, WEI, HASHIMOTO, 2022). A barreira intestinal com o tecido linfóide associado ao intestino (GALT) e a barreira hematoencefálica (BHE) realizam a proteção contra a invasão de patógenos ou moléculas sinalizadoras anormais, que são equilibrados por essas duas subdivisões do sistema imune (OSADCHIY *et al.*, 2019; CHANG, WEI, HASHIMOTO, 2022).

A síntese de metabólitos intestinais, moduladores neuroativos e outras moléculas por meio de quebra bacteriana ou secreção de células intestinais se relacionam intrinsecamente com o eixo intestino-cérebro. Nesse sentido, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), que correspondem precipuamente ao acetato, propionato e butirato (além dos ácidos fórmico, butírico, valérico, isovalérico e capróico), formam os principais AGCCs que atuam com alvos em neurônios, células endócrinas, células imunes e células epiteliais intestinais (CHANG, WEI, HASHIMOTO, 2022). Outras moléculas de sinalização química, como lipopolissacarídeos (LPS), trimetilamina-n-óxido (TMAO) e metabólitos de triptofano também se correlacionam com o eixo intestino-cérebro, processos de disbioses e subsequentes quadros patológicos (GAO *et al.*, 2018; OSADCHIY, MARTIN, MAYER, 2019). Por fim, estas relações e alterações no processo de comunicação do eixo intestino-cérebro, resultando em disbioses, têm sido muito associadas a distúrbios neurológicos como

Alzheimer, autismo, ansiedade, e, inclusive depressão (LIANG et al., 2018; MARESE *et al.*, 2019).

4. METODOLOGIA

4.1. TIPO DE ESTUDO

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre a relação entre a microbiota intestinal e a depressão maior. Para tal, o estudo seguiu as 6 etapas de construção de revisão integrativa propostas por SOUSA *et al.* (2017). Tais etapas correspondem a: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão norteadora para elaboração de revisão integrativa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou pesquisa em literatura; definição das informações que serão extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos para a revisão integrativa de literatura; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão integrativa/ sintetização do conhecimento. As revisões integrativas constituem, desse modo, um meio de síntese de estudos científicos que possibilitam atualizações de práticas e conhecimentos com base na literatura científica (SOUSA *et al.*, 2017).

4.2. DESCRIÇÃO DA COLETA DE ARTIGOS

O estudo valeu-se da coleta de artigos nos meses de julho e agosto de 2023. A busca de artigos deu-se de modo independente por dois pesquisadores (orientadora e orientando), utilizando-se da mesma estratégia de busca, por meio das plataformas PubMed e Scielo. Para tal, inicialmente, a escolha de descritores para a estratégia de busca teve seu embasamento através do Decs (Descritores em Ciências da saúde) e Mesh (Medical Subject Headings). Desse modo, os descritores utilizados em língua portuguesa corresponderam à “depressão” e “microbiota gastrointestinal”, ao passo que, para a língua inglesa, foram utilizados “depression”, “depressive disorder” e “gut microbiota”.

Através de tais delimitações, a sequência da construção da estratégia de busca deu-se por meio da adição dos operadores booleanos OR entre os sinônimos em inglês e português, e AND entre os dois eixos temáticos. Por se tratarem de plataformas com ferramentas de filtragem distintas, realizaram-se crivos na busca, nos quais para a plataforma PubMed delimitou-se a busca de artigos acrescentando aqueles que possuíssem os descritores no título

ou resumo da publicação, excluídos os artigos de revisão, enquanto que para a plataforma Scielo foram apenas delimitados os eixos temáticos com os operadores booleanos (tabela 01).

Tabela 01 – referente às estratégias de busca nas plataformas PubMed e SciELO

Estratégia de busca na plataforma PubMed	((("depression"[Title/Abstract]) OR ("depressive disorder"[Title/Abstract])) OR ("depressão"[Title/Abstract])) AND ("gut microbiota"[Title/Abstract]) OR ("microbiota gastrointestinal"[Title/Abstract]) NOT (review [Publication Type])
Estratégia de busca na plataforma SciELO	(“depression” OR “depressão” OR “depressive disorder”) AND (“gut microbiota” OR “microbiota gastrointestinal”)

Fonte: elaboração do autor.

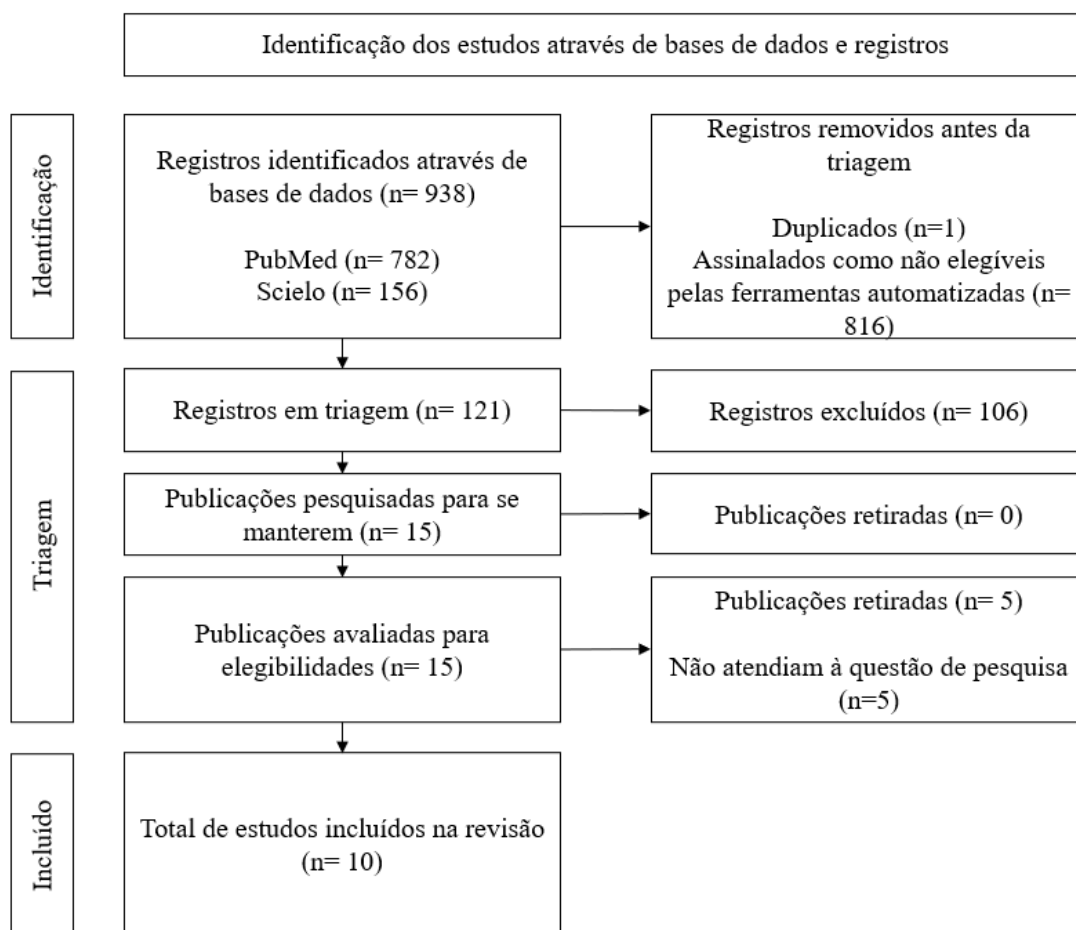
No concernente às ferramentas de filtragem disponíveis nas plataformas incluídas, na plataforma PubMed os artigos foram filtrados quanto ao ano de publicação, idioma de publicação, disponibilidade na íntegra e de modo gratuito, artigos que abordassem estudos em população humana e em idade adulta (acima de 18 anos). Para a plataforma Scielo, a filtragem deu-se pelo ano de publicação e exclusão de artigos de revisão.

Em sequência, a soma de artigos obtidos foi exportada para o site *Rayyan Qatar Computing Research Institute*. Com a ferramenta, foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão dos artigos e removidas as duplicatas. A análise dos artigos foi feita de modo independente por dois autores (orientando e orientadora), sendo as discordâncias examinadas através de discussão. Subsequentemente, os artigos abrangidos foram lidos na íntegra para análise. Como parâmetro de sistematização da extração de dados dos artigos selecionados foi utilizado o modelo de diagrama de fluxo PRISMA 2020.

A busca inicial de estudos, embasada pela delimitação da estratégia de busca, resultou em 938 artigos, sendo 83,36% na plataforma PubMed e 16,63% na plataforma Scielo. A busca manual não acresceu artigos elegíveis. Em seguida, foram retirados os artigos duplicados e assinalados como não elegíveis pelas ferramentas automatizadas, chegando à quantidade de 121 artigos. Esses artigos passaram por processo de leitura crítica de título e resumo, resultando em um total de 15 artigos para a verificação de disponibilidade na íntegra e de modo gratuito, mantendo-se em 15 artigos para avaliação de elegibilidade através de leitura

crítica do texto completo. Desses, 5 artigos não atendiam à questão de pesquisa, culminando em 10 estudos considerados aptos para inclusão nessa revisão integrativa (figura 1).

Figura 01 – Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: modelo adaptado, pelo autor, do fluxograma PRISMA 2020.

4.3. CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO

Os artigos encontrados por meio da busca descrita anteriormente foram selecionados utilizando-se de critérios de inclusão e exclusão. Assim, incluiu-se:

- Artigos publicados no período entre 2018 e 2022;
- Artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa que abordem a temática a ser estudada;
- Artigos disponíveis na íntegra e de forma gratuita;
- Artigos que contenham os descritores de busca no título e/ou resumo do trabalho;
- Artigos que tratem de estudo em população humana;
- Artigos que abordem estudos em população adulta (acima de 18 anos de idade).

4.4. CRITÉRIOS PARA EXCLUSÃO

Serão excluídos:

- Artigos que não versem com a temática;
- Artigos de revisão

4.5. DESCRIÇÃO DA ANÁLISE DE DADOS

Feita a seleção dos artigos, o processo de análise de dados deu-se através de tabelamentos. Com o intuito de sintetizar e agrupar as informações contidas nos artigos, foi construída uma tabela (apêndice A) embasada no instrumento para coleta de dados validado (URSI, 2005). Desse modo, dados concernentes à identificação, metodologia, população, resultados, conclusões e limitações puderam ser analisados de modo eficaz. Em adição, para a classificação dos níveis de evidência, os estudos foram avaliados considerando o sistema de classificação de Oxford para medicina baseada em evidências.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No tocante aos anos de publicação dos artigos selecionados, esses compreendem entre 2018 e 2021, seguindo a seguinte distribuição: 10% (n=1) em 2018 (KIECOLT-GLASER *et al.*, 2018), 20% (n=2) em 2019 (HEYM *et al.*, 2019; STRANDWITZ *et al.*, 2019), 40% (n=4) em 2020 (CHEN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2020; RAMÍREZ-CARRILLO *et al.*, 2020; REININGHAUS *et al.*, 2020) e 30% (n=3) em 2021 (CHEN *et al.*, 2021; JANOWSKA, ROG, KARACULA-JUCHOWICZ, 2021; SHEN *et al.*, 2021).

Quanto aos países dos estudos analisados, 20% (n=2) correspondem à China (CHEN *et al.*, 2020; SHEN *et al.*, 2021), 30% (n=3) aos Estados Unidos (KIECOLT-GLASER *et al.*, 2018; STRANDWITZ *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2020), 10% (n=1) à Áustria (REININGHAUS *et al.*, 2020), 10% (n=1) ao México (RAMÍREZ-CARRILLO *et al.*, 2020), 10% (n=1) a Taiwan (CHEN *et al.*, 2021), 10% (n=1) ao Reino Unido (HEYM *et al.*, 2019) e 10% (n=1) à Polônia (JANOWSKA, ROG, KARACULA-JUCHOWICZ, 2021). No que se refere à língua utilizada, 100% (n=10) foram escritos em língua inglesa. Demais dados detalhados da caracterização dos artigos, como autores, ano de publicação, tipo de estudo, título e objetivo encontram-se sintetizados na tabela 02.

As faixas etárias correspondidas foram de 18 a 75 anos. Dados especificados das características amostrais (quantidade total de participantes por estudo, idade, sexo, grupo experimental e controle e critérios de inclusão) encontram-se sintetizados na tabela 03.

Tabela 2 – Caracterização dos artigos incluídos

Autores, ano	Tipo de Estudo	Título	Objetivo
CHEN <i>et al.</i> , 2020	Estudo de caso-controle	Age-specific differential changes on gut microbiota composition in patients with major depressive disorder.	Identificar as alterações da idade na composição da microbiota intestinal em pacientes com TDM
CHEN <i>et al.</i> , 2021	Ensaio clínico não randomizado	Psychophysiological Effects of Lactobacillus plantarum PS128 in patients with major depressive disorder: a preliminary 8-week open trial.	Investigar os efeitos do lactobacillus plantarum PS128 (PS128) sobre a psicofisiologia em pacientes com transtorno depressivo maior
HEYM <i>et al.</i> , 2019	Estudo de caso-controle	The role of microbioma and inflammation in self-judgement and empathy: implications for understanding the brain-gut-microbiome axis in depression.	Investigar as relações entre a microbiota intestinal, inflamação, risco psicológico e fatores de resiliência para depressão
JANOWSKA, ROG, KARACULA-JUCHOWICZ., 2021.	Relatos de casos	Disruptions within gut microbiota composition induced by improper antibiotics therapy as a probable trigger factor for development of depression – case reports.	Apresentar prováveis mecanismos entre o desenvolvimento do primeiro episódio depressivo e alterações da microbiota intestinal associado à terapia probiótica, tratamento com ansiolíticos e uso de AINES
KIECOLT-GLASER <i>et al.</i> , 2018.	Ensaio clínico randomizado	Marital distress, depression, and a leaky gut: translocation of bacterial endotoxin as a pathway to inflammation	Analisar os níveis de comportamento hostil entre casais e o histórico de transtorno de humor com os níveis de endotoxinas e marcadores de inflamação sistêmica
LIU <i>et al.</i> , 2020.	Estudo de caso-controle	Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults	Avaliar a microbiota intestinal de adultos jovens americanos e seus marcadores inflamatórios
RAMÍREZ-CARRILLO <i>et al.</i> , 2020.	Ensaio clínico não randomizado	Disturbance in human gut microbiota networks by parasites and its implications in the incidence of depression	Analisar o impacto da parasitose por <i>Ascaris lumbricoides</i> na depressão
REININGHAUS <i>et al.</i> , 2020.	Ensaio clínico randomizado	PROVIT: Supplementary probiotic treatment and vitamin B7 in depression – a randomized controlled trial	Avaliar o efeito do tratamento com probióticos em indivíduos deprimidos

STRANDWITZ <i>et al.</i> , 2019.	Estudo de coorte	GABA modulating bacteria of the human gut microbiota	Explorar se os principais produtores bacterianos de GABA no intestino humano associam-se com o transtorno depressivo maior diagnosticado clinicamente
SHEN <i>et al.</i> , 2021.	Estudo de caso-controle	The change of gut microbiota in MDD patients under SSRIs treatment	Investigar as alterações da microbiota intestinal em pacientes deprimidos após o tratamento antidepressivo

TDM=Transtorno depressivo maior; AINES=Anti-inflamatórios não esteroidais; GABA=Ácido gama-aminobutírico

Fonte: Elaboração do autor

Tabela 3 – Características dos participantes dos estudos

Autor(es) e ano	N. P.	Idade	Sexo		G.E.	G.C.	Critérios de inclusão
			M	F			
CHEN <i>et al.</i> , 2020	n= 141	18-59	n= 39	n= 102	n= 70	n= 71	Pacientes com TDM diagnosticados pelo DSM-IV e com pontuação acima de 17 na escala de depressão de Hamilton
CHEN <i>et al.</i> , 2021	n= 11	20-65 anos	n= 3	n= 8	n= 11	Não se aplica	Preencher critério de TDM pelo DSM-V nos últimos dois anos, uso de psicotrópicos inalterado por no mínimo um mês e pontuação na escala de avaliação de depressão de Hamilton-17 iguais ou maiores do que 14
HEYM <i>et al.</i> , 2019	n= 40	19-67 anos	n= 13	n= 27	n= 40	Não se aplica	Diagnóstico de TDM, ser maior de idade, fluentes em língua inglesa, não fumantes e predominantemente destros
JANOWSKA, ROG, KARACULA- JUCHOWICZ, 2021	n= 3	30-46 anos	n= 1	n= 2	n= 3	Não se aplica	Não especificados
KIECOLT- GLASER <i>et al.</i> , 2018	n= 86	24-61 anos	N.E.	N.E..	n= 86	Não se aplica	Casais com união efetiva há pelo menos três anos e sedentários
LIU <i>et al.</i> , 2022	n= 90	18-25 anos	n= 72	n= 18	n= 43	n= 47	Atender aos critérios diagnósticos para um episódio depressivo maior atual e pontuação de depressão pelo sistema de informação de medição de dados relatados pelo paciente acima de 21

RAMÍREZ-CARRILLO <i>et al.</i> , 2020	n= 34	18-45 anos	n= 16	n= 18	n= 10	n= 24	Ser pertencente a uma das comunidades indígenas locais e não ter tomado medicação alopática nos últimos dois anos
REININGHAUS <i>et al.</i> , 2020	n= 61	18-75 anos	n= 14	n= 47	n= 28	n= 33	Diagnóstico atual de episódio depressivo
STRANDWITZ <i>et al.</i> , 2019	n= 23	19-65 anos	n=8	n=15	n= 23	Não se aplica	Preencher critério do DSM-IV para episódio de TDM com diagnóstico de TDM ou TB tipo II e resistentes ao tratamento
SHEN <i>et al.</i> , 2021	n= 60	18-65 anos	n= 28	n= 32	n= 30	n= 30	Diagnóstico de primeiro episódio de TDM, virgens de tratamento, de idade entre 18 e 65 anos, IMC entre 18 e 38Kg/m, sem história de tratamento com antipsicóticos, duração dos sintomas de 1 a 24 meses, sem história de tratamento com antidepressivos e pontuação na escala de avaliação de depressão de Hamilton igual ou acima de 24

N.P.=Número de participantes; M=Masculino; F=Feminino; G.E.=Grupo Experimental; G.C.=Grupo Controle; TDM=Transtorno Depressivo Maior; TB=Transtorno Bipolar; DSM-IV=Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV; DSM-V=Diagnostic na Statistical Manual of Mental Disorders-V.

Fonte: Elaboração do autor

5.1. Alterações de composição e diversidade bacterianas

A partir da análise dos estudos, tratando-se da composição da microbiota intestinal, CHEN *et al.* (2020) analisaram a microbiota de pacientes com e sem TDM, associando-a com a idade através da subdivisão entre grupo jovem e grupo meia idade. Por meio das análises foram identificados 4 táxons bacterianos diferencialmente abundantes (a nível família), entre indivíduos jovens e de meia idade. Nos grupos jovem e meia idade sem TDM foram identificados: *Streptococcaceae*, *Coriobacteriaceae*, *Carnobacteriaceae* e *Clostridiales_Incertae_Sedis_XIII*, ao passo que entre indivíduos jovens e de meia idade com TDM identificaram-se: *Prevotellaceae*, *Acidaminococcaceae*, *Veillonellaceae*, *Peptostrep-tococcaceae*, *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae*. No grupo jovem com TDM, as abundâncias relativas de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* foram significativamente diminuídas. No grupo meia idade com TDM, foram reduzidas significativamente as abundâncias relativas de *Bacteroidetes* e *Actinobactéria*.

LIU *et al.* (2022) observaram a microbiota intestinal de indivíduos jovens (entre 18 e 25 anos) com e sem TDM. De modo geral, foram observados nos grupos com e sem TDM níveis baixos de *Faecalibacterium* e outros membros da família *Ruminococcaceae*. O grupo com TDM, a nível de filo, apresentou níveis mais baixos de *Firmicutes* e mais altos de *Bacteroidetes*, com tendências similares a nível de classe e ordem, com a presença de *Clostridia*, *Clostridiales* e *Bacteroidales*, respectivamente, assim como foram observados níveis maiores da classe *Gammaproteobacteria* e o gênero *Flavonifractor*. Dentro do grupo com TDM, aqueles com quadro sintomatológico de maior gravidade apresentaram diminuição acentuada de *Firmicutes*, e *Eubacterium*, e maior abundância de *Flavonifractor* e *Sellimonas*.

SHEN *et al.* (2021) avaliaram a microbiota de indivíduos com e sem TDM, analisando a microbiota intestinal daqueles com TDM antes e depois da realização de tratamento com 20mg de escitalopram/dia. No grupo com TDM antes do tratamento, houve abundância significativa de *Faecalibacterium* e *Lachnoclostridium*. No grupo com TDM, após o tratamento, houve aumento significativo de *Eubacterium* e *Fusobacterium*, bem como houve diminuição significativa de *Lactobacillus*. O grupo com TDM após tratamento apresentou a menor relação *Firmicutes/Bacteroidetes*, quando comparado aos grupos com TDM antes do tratamento e sem TDM. Além disso, o grupo com TDM após tratamento apresentou variedade nos perfis de microbiota, com alguns perfis permanecendo semelhantes ao grupo com TDM antes do tratamento e outros semelhantes ao grupo sem TDM.

REININGHAUS *et al.* (2020), ao avaliar a microbiota intestinal de indivíduos depressivos tratados com probiótico ou placebo, observaram no grupo tratado com probióticos aumento de *Coprococcus* (fortemente associado a indicadores de qualidade de vida mais elevados, e que se mostrou esgotada em indivíduos com depressão em outros estudos). CHEN *et al.* (2021) analisaram a microbiota intestinal de indivíduos com TDM antes e após intervenção com *Lactobacillus plantarum* PS128 (PS128). Foi possível observar que os filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* foram os 3 mais presentes após a intervenção. Além disso, não houve diferença significativa de algum filo entre a linha de base e após oito semanas de intervenção.

Em adição, HEYM *et al.* (2019) investigaram a microbiota intestinal (especificamente para *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* spp.) em indivíduos com TDM, associando-a com as capacidades de autojulgamento, empatias afetiva e cognitiva e superidentificação desses, que foram aferidas através de questionários. A partir das análises foi possível observar que a abundância de *Lactobacillus* spp. foi associada ao aumento de *bifidobacterium* spp. A abundância de *Lactobacillus* spp. também foi associada ao aumento do julgamento positivo e redução da empatia afetiva.

STRANDWITZ *et al.* (2019), por meio da análise da microbiota intestinal de pacientes com TDM, observou a interdependência de bactérias produtoras e consumidoras de ácido gama-aminobutírico (GABA), como a bactéria KLE1738, membro da família *Ruminococcaceae*, que tem necessidade de GABA como fator de crescimento, fornecido por bactérias vizinhas *in situ*, como *Bacteroides fragilis*. O estudo observou bactérias produtoras de GABA, como *Bacteroides*, *Parabacteroides*, determinadas *Escherichia*, *Eubacterium* e *Bifidobacterium*, e consumidoras, como as dos gêneros *Pseudomonas*, *Acinetobacter* e *Mycobacterium*. Outrossim, partindo do princípio de que a depressão é um quadro patológico no qual a produção gabaérgica é alterada e visando compreender como a microbiota impactaria no quadro, foi realizada a ressonância magnética funcional do estado de repouso desses pacientes, com foco no córtex frontal dorsolateral esquerdo (hipoativo na depressão) e na rede de modo padrão (relacionada no processamento referencial e ruminação negativa na depressão). O resultado foi de que a conectividade funcional do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo foi inversamente correlacionada à abundância de *bacteroides* fecais (produtoras de GABA). Os efeitos de *Bacteroides* e conectividade entre córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo e a rede de modo padrão foram indistinguíveis nos grupos examinados antes e depois do exame.

Acerca das diversidades bacterianas alfa (número e abundância microbiológica) e beta (diferenças de composição e abundâncias entre áreas do trato gastrointestinal), Liu não observou diferença significativa de diversidade alfa entre os grupos com e sem TDM (LIU *et al.*, 2022). Shen observou que a diversidade alfa foi significativamente maior no grupo com TDM, todavia tendeu a voltar ao padrão de normalidade (SHEN *et al.*, 2021).

CHEN *et al.* (2021), na avaliação da diversidade bacteriana antes e após intervenção com *Lactobacillus plantarum* PS128 (PS128), inferiram que as diversidades alfa e beta não alteraram significativamente após o consumo de probióticos, todavia, os gêneros *Akermensia*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Eggerthella*, *Megasphaera* e *Ruminococcus* alteraram significativamente no que se refere à classificação da diferença na abundância relativa.

REININGHAUS *et al.* (2020) inferiram que não houve diferenças significativas nos índices de diversidade alfa no ponto final do estudo entre grupo probiótico e grupo placebo. Em contrapartida, pôde-se observar uma diferença significativa de diversidade beta entre os grupos.

Pode-se elencar, a partir desses estudos, que a composição e diversidade bacterianas nos quadros de depressão é envolta numa complexa trama, na qual sintomas, idade, conectividade de áreas cerebrais e outros fatores se interligam (STRANDWITZ *et al.*, 2019; CHEN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2022). Observou-se que podem ocorrer variadas alterações acerca da microbiota intestinal em indivíduos com depressão. Diante deste panorama, indicadores de alterações da relação *Firmicutes/Bacteroidetes*, com a tendência de diminuição de *Firmicutes* e aumento de *Bacteroidetes*, apontaram como característica prevalente nos quadros de TDM. No entanto, fatores como avanço da idade, tratamento com antidepressivos e uso de probióticos influenciam na disparidade de tais observações. (CHEN *et al.*, 2020; SHEN *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2022).

A observação de bactérias produtoras e consumidoras da GABA interagindo com os quadros de alteração gabaérgicos e estando ligadas no impacto da conectividade de áreas cerebrais hipotivas na depressão abre campo para a compreensão de mecanismos sobre como o eixo intestino-cérebro age de modo mais detalhado (STRANDWITZ *et al.*, 2019). Em acréscimo, a avaliação de como a microbiota pode atrelar-se com a gravidade dos sintomas depressivos e nas capacidades de julgamento e empatia afetiva fornecem meios de ampliação da relevância da análise da microbiota intestinal da depressão (HEYM *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2022). Tais estudos versam de temáticas que necessitam de maiores pesquisas para embasamento.

Quanto aos padrões de diversidade bacterianas, observou-se que não há diferenças significativas entre indivíduos com e sem TDM, exceto na diversidade beta frente à presença de suplementação probiótica, ainda que não unanimemente entre os estudos. Ademais, no caso no qual ocorreu acentuação da diversidade alfa naqueles com TDM, essa provavelmente deu-se pelo tratamento com antidepressivos, tendendo a voltar à estabilização (REININGHAUS *et al.*, 2020; CHEN *et al.*, 2021; SHEN *et al.*, 2021; LIU *et al.*, 2022).

5.2. Alterações de citocinas e marcadores gastrointestinais

Podendo as alterações de microbiota estarem envolvidas em quadros inflamatórios do trato gastrointestinal, LIU *et al.* (2022) avaliaram a microbiota intestinal e a presença de citocinas inflamatórias de indivíduos jovens (entre 18 e 25 anos) com e sem TDM. No tocante às citocinas inflamatórias, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos. HEYM *et al.* (2019), por sua vez, investigaram a microbiota intestinal e moléculas pró-inflamatórias (PCR e IL-6) em indivíduos com TDM, além das capacidades de julgamento e empatia. O estudo observou que o aumento de proteína C reativa (PCR) foi associada ao aumento dos níveis de IL-6, e o aumento da proteína C reativa foi associado à redução da empatia cognitiva.

KIECOLT-GLASER *et al.* (2018) investigaram, em casais, se os níveis de comportamento hostil associados a histórico de transtornos de humor impactavam na alteração dos níveis de endotoxinas (como a proteína de ligação ao lipopolissacarídeo bacteriano) e marcadores de inflamação sistêmica como a IL-6, TNF- α e sCD14. Foi possível notar que a translocação de LPS da microbiota intestinal para a circulação sanguínea desencadeia estímulos a respostas inflamatórias sistêmicas, sendo que indivíduos com interações conjugais de maior hostilidade apresentaram maior taxa de LBP (proteína ligadora de LPS). O histórico de transtorno de humor não foi significativo no tocante às taxas de LPS e sCD14, no entanto, quando combinadas interações hostis com histórico de transtorno de humor, observou-se maiores proporções de LBP/sCD14. O sCD14 (CD14 solúvel) e LBP em níveis mais altos mostraram-se relacionados a níveis maiores de IL-6. Ademais, pôde-se inferir que a angústia conjugal e a depressão aumentaram o risco de distúrbios relacionados à inflamação, propiciando subsequentes disbioses.

CHEN *et al.* (2021), ao compararem os sintomas de depressão, marcadores de permeabilidade intestinal e marcadores de inflamação antes e após realizarem uma intervenção com *Lactobacillus plantarum* PS128 (PS128) em pacientes com TDM, observaram que os

gêneros *Akkermansia*, *Coprococcus*, *Paraprevotella*, *Phascolarctobacterium*, *Prevotella*, *Oscillospira* e *Turicibacter* apresentaram correlação significativa com alterações de IL-6. Os gêneros *Anaerostipes*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Gemmiger* e *Oscillospira* com alterações de TNF- α , os gêneros *Phascolarctobacterium*, *Pseudomonas* e *Turicibacter* com I-FABP (proteína de ligação dos ácidos graxos intestinais) e o *Erysipelotrichaceae* com a zonulina. *Coprococcus* e *Lactobacillus* correlacionaram-se significativamente com sintomas depressivos. Todavia, não observaram melhoria significativa nos marcadores de inflamação e permeabilidade intestinal, assim como a mudança nos biomarcadores não apresentou correlação significativa com a alteração dos sintomas depressivos medidos pela escala de depressão e sintomas somáticos (DSSS) e escala de avaliação de depressão de Hmailton-17.

Diante dos estudos, compreende-se que alterações de microbiota intestinal associadas à depressão podem resultar na ativação de mecanismos imunológicos, acarretando na incidência ou acentuação de um estado pró-inflamatório, perceptível através do aumento de citocinas e marcadores inflamatórios gastrointestinais (KIECOLT-GLASER *et al.*, 2018; HEYM *et al.*, 2019; CHEN *et al.*, 2021). Estudos como o de Liu, ao delimitarem sua amostra à população jovem corroboram com a hipótese de que nessa população os mecanismos compensatórios e respostas imunológicas dêem-se de modo diferente, necessitando de mais pesquisas, com faixas etárias comparativas, para a análise.

Percebe-se ainda que fatores de vida intrínsecos e extrínsecos se interseccionam em tal estado pró-inflamatório, haja visto o aumento de citocinas e marcadores de inflamação gastrointestinais frente a situações como comportamentos hostis, capacidade de julgamento e empatia. Tais fatores, atuam de modo bidirecional, no qual podem afetar e serem afetados, culminando em aumento ou diminuição da gravidade dos quadros (KIECOLT-GLASER *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2021).

5.3. Alterações advindas do uso de antibióticos

Ampliando a percepção de agentes fomentadores de alterações entre a microbiota intestinal e a depressão, JANOWSKA, ROG, KARACULA-JUCHOWICZ (2021) apresentaram três relatos de casos nos quais alterações da microbiota intestinal foram apontadas como possível fator desencadeante de quadros de depressão. Por meio dos casos pôde-se elaborar a hipótese de que os relatos de primeiro episódio depressivo indicaram potencial ligação causal ente alterações da microbiota intestinal, como o uso prolongado de antibióticos, e o agravamento dos quadros depressivos. O estudo fomenta, dessa forma,

possibilidades de mecanismos relacionados entre a alteração da microbiota intestinal provocada pelo uso de antibióticos, todavia, por tratar-se de relatos de caso e apresentar uma amostra pequena, não é capaz de embasar plenamente a hipótese, necessitando de novos estudos com maior rigor metodológico, como ensaios clínicos randomizados, para melhor avaliação e mensuração dessa relação.

5.4. Alterações advindas de quadros infecciosos

RAMÍREZ-CARRILLO *et al.* (2020) avaliaram se a infecção por *Ascaris lumbricoides* poderia interferir na microbiota intestinal, afetando suas propriedades e espécies-chave relacionadas à depressão. Foi observado que a infecção por *Ascaris lumbricoides* induz efeitos negativos na microbiota gastrointestinal, diminuindo sua complexidade e heterogeneidade. Na presença de parasitas, há diminuição da adaptabilidade da microbiota intestinal, resultando assim em posterior perda de saúde. Em adultos, a parasitose por *Ascaris lumbricoides* reduz o número de espécies de bactérias da classe *Coprococcus*, comumente atrelada à depressão (em quadros depressivos estudos apontam a ausência de tais bactérias). O estudo, ainda que com limitações de amostra (por avaliar apenas duas comunidades no México) amplia o panorama da abordagem da depressão e microbiota intestinal por evidenciar o papel ambiental e sanitário enquanto marcadores que podem atuar como desencadeantes de disbioses e quadros depressivos.

5.5. O uso de probióticos como terapia adjuvante

Diante do cenário de estudos do eixo intestino-cérebro, o uso de probióticos enquanto opção terapêutica no manejo da depressão começou a ganhar enfoque. CHEN *et al.* (2021), em análise de indivíduos com TDM antes e depois de intervenção de 8 semanas com *Lactobacillus plantarum*, inferiram que, após a intervenção, foi possível observar melhora significativa de sintomas depressivos.

Em adição, REININGHAUS *et al.* (2020) analisaram os efeitos do tratamento com uso de probiótico com biotina ou biotina com placebo em indivíduos atualmente depressivos, em ambiente hospitalar, durante 28 dias. entre os grupos probiótico e placebo. Através das análises, foi possível observar que a via da biotina foi regulada positivamente apenas nos indivíduos que receberam suplemento probiótico, entretanto, ambos os grupos (de intervenção e placebo) apresentaram melhora significativa no tocante aos sintomas

psiquiátricos, não apresentando divergências em nenhuma das escalas psiquiátricas aplicadas.

Nesse contexto, observa-se que os estudos demonstram vantagens concernentes ao uso de probióticos na sintomatologia da depressão, todavia, ao analisar-se comparativamente ao grupo placebo, tal melhoria se mostra equânime, inviabilizando assim a possibilidade de atrelar melhorias exclusivamente ao tratamento probiótico adjuvante, podendo essa melhoria estar direcionada a diversos fatores, como o manejo de apoio e cuidado à amostra enquanto há a realização do estudo (REININGHAUS *et al.* 2020; CHEN *et al.*, 2021). Para que se tenham melhores embasamentos acerca da terapia com probióticos nos indivíduos com depressão, são necessários mais estudos, com rigor metodológico acentuado, como ensaios clínicos randomizados, com populações maiores e grupos controles que permitam maior acurácia na testagem da hipótese.

Por fim, diante do quantitativo de artigos analisados, observam-se algumas limitações. A quantidade de artigos que versassem com a temática proposta mostrou-se limitada, gerando um empecilho na tentativa de uma abordagem com maior especificidade. As amostras, ao ausentarem-se de países da África e América Latina tornam-se imprecisas no tangente a comparações com essas populações, haja visto que o fator local corrobora com padrões diferenciados de microbiota intestinal. As metodologias aplicadas não permitem que se façam estabelecimentos de relações causais diretas, haja visto que estudos com ferramentas de maior rigor metodológico, como a randomização, foram minoria, resultando na impropriedade de afirmação de que a microbiota intestinal seja um fator causal da depressão. Diante deste contexto, observa-se a necessidade do desenvolvimento de mais estudos acerca da temática.

6. CONCLUSÃO

Através desta revisão integrativa de literatura, foi possível compreender acerca do modo como a microbiota intestinal e a depressão se relacionam, em um panorama geral dessa perspectiva. Observou-se, por meio dos resultados obtidos, que os fatores que influenciam essa relação são amplos e diversos, culminando em uma série de fatores que se interseccionam.

A microbiota intestinal pode ser afetada e alterar quadros depressivos de variadas formas, como o estado inflamatório (causando aumento de citocinas e marcadores pró inflamatórios), uso de medicações como antibióticos e psicofármacos, e fatores de translocação intestinal, que propiciam a incidência e agravamento de disbioses, resultando em alterações de composição e diversidade bacterianas. Pode haver, ainda, interação com neurotransmissores como o GABA, impactando até mesmo em regiões cerebrais, a exemplo do córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo.

Ainda dentro do campo de como a microbiota intestinal e a depressão se relacionam, quadros de infecção acrescentam a esse cenário outros modos de relação, destacando a relevância de componentes higiênico ambientais. Fatores extrínsecos, como o comportamento hostil agravando os quadros de depressão e marcadores inflamatórios, evidenciam a relevância dos fatores sociocomportamentais nos desfechos desses indivíduos.

Pode-se notar, desse modo, que não há uma relação unidirecional, na qual a microbiota intestinal afeta os quadros depressivos ou os quadros depressivos afetam a microbiota intestinal. Todavia, o que ocorre é uma perspectiva bidirecional, onde microbiota intestinal e depressão afetam e são afetadas concomitantemente, sofrendo influencia ainda dos demais fatores adversos.

Por fim, nesse contexto, o uso de probióticos visando melhorias nos quadros de disbioses e a depressão compõem um campo novo de estudo, que embora mostre certas melhorias, essas não se comprovam verdadeiramente benéficas em relação a placebos, necessitando de maiores estudos e com rigor metodológico para que se possa, de fato, traçar novas abordagens terapêuticas.

7. REFERÊNCIAS

ABELHA, L. Depressão, uma questão de saúde pública. **Cad. Saúde Colet.** Rio de Janeiro, v. 22, n. 3, p. 223, 2014. Editorial. DOI 10.1590/1414-462X201400030001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cadsc/a/BLrBJNVsYBZrMk9d3wYXcCw/?lang=pt>. Acesso em: 2 nov. 2022.

American Psychiatric Association (APA). **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5.** 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

ARRARÁS, J. I.; MANRIQUE, E. La percepción de la depression y de su tratamiento. **An. Sist. Sanit. Navar**, [s.l.] v.42, n.1, jan./abr. 2019. Editorial. Disponível em: <https://doi.org/10.23938/ASSN.0591>. Acesso em: 2 nov. 2022.

BRASIL. BVS – Biblioteca Virtual em Saúde. **Depressão.** Disponível em: <https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/dicas/76depressao.html>. Acesso em: 2 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Depressão,** Disponível em: <https://www.gov.br/sau.de/pt-br/assuntos/sau.de-de-a-a-z/d/depressao>. Acesso em: 2 nov. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde Mental,** Disponível em: <https://www.gov.br/sau.de/pt-br/assuntos/sau.de-de-a-a-z/s/sau.de-mental>. Acesso em 2: 2 nov. 2022.

BRITO, V. C. A. et al. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde,** Brasília, v. 31, [s.n.], 2022.

CHANG, L.; WEI, Y.; HASHIMOTO, K. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. **Brain Research Bulletin,** [s.l:s.n.], v. 182, p. 44-56, 2022.

CHEN, J. et al. Age-specific differential changes on gut microbiota composition in patients with major depressive disorder. **Ageing,** China, v. 12, n. 3, p. 2764-2776, 2020.

CHEN, H. et al. Psychophysiological Effects of Lactobacillus plantarum PS128 in Patients with Major Depressive Disorder: A Preliminary 8-Week Open Trial. **Nutrients,** Taiwan, v. 13, p. 1-11, out. 2021.

CHISHOLM, D. et al. Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. **Lancet Psychiatry**, [s.l: s.n.], v. 3, p. 415-424, 2016.

CRYAN, J. F. et al. The gut microbiome in neurological disorders. **Lancet Neural**. [s.l: s.n.], p. 1-16, nov. 2019.

FLECK, M. et al. Revisão das diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão (Versão integral). **Rev Bras Psiquiatr**, [s.l: s.n.], 2009.

GAO, J. et al. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, [s.l.], v. 8, n. 13, p. 1-22, fev. 2018.

GAO, W. Gut Microbiome and Brain Functional Connectivity in Infants- A Preliminary Study Focusing on the Amygdala. **psychopharmacology (Berl)**, United States of America, v. 235, n. 5, p. 1641-1651, mai. 2019.

GUBERT, C. et al. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. **Neurobiology of Disease**, [s.l.: s.n.], v. 134, p. 1-16, set. 2019).

HAMMEN, C. Risk Factors for Depression: An Autobiographical Review. **Annu. Rev. Clin. Psychol**, [s.l: s.n.], 2018.

HEYM, N. et al. The role of microbiota and inflammation in self-judgement and empathy: implications for understanding the brain-gut-microbiome axis in depression. **Psychopharmacology**, United Kingdom, v. 236, p. 1459-1470, 2019.

JANOWSKA, M.; ROG, J.; KARACULA-JUCHOWICZ, H. Disruptions within gut microbiota composition induced by improper antibiotics therapy as a probable trigger factor for development of depression – Case Reports. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, Poland, v. 28, n. 4, p. 713-718, 2021.

KENNEDY, S. H.; CENITI, A. K. Unpacking Major Depressive Disorder: From Classification to Treatment Selection. **La Revue Canadienne de Psychiatrie**, [s.l.], v. 63, n. 5, p. 308-313, 2018.

KESSLER, R. C.; BROMET, E. J. The epidemiology of depression across cultures. **Annu Rev Public Health**, [s.l.] v.34, p. 119-138, jul. 2014.

KIECOLT-GLASER, J. K. et al. Marital Distress, Depression, and a Leaky Gut: Translocation of Bacterial Endotoxin as a Pathway to Inflammation. **Psychoneuroendocrinology**, United States of America, v.98, p. 52-60, dez. 2018.

KWONG, A. S. F. et al. Genetic and Environmental Risk Factors Associated with Trajectories of Depression Symptoms from Adolescence to Young Adulthood. **Jama Network Open**, [s.l.], v.2, n.6, jun. 2019.

LIANG, S. et al. Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. **Int. J. Mol. Sci**, [s.l:s.n.], v.19, p. 1-16, mar./mai. 2018.

LIMA, M. S. Epidemiologia e impacto social. **Rev Bras Psiquiatr**, [s.l: s.n.], mai. 1999.

LIU, R. T. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. **Brain Behav Immun**. United States of America, v. 88, p. 308-324, ago. 2020.

LOPES, C. S. et al. Trend in the prevalence of depressive symptoms in Brazil: results from the Brazilian National Health Survey 2013 and 2019. **Cad. Saúde Pública**, [s.l: s.n.], 2022.

MARESE, A. C. M. et al. Principais mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da depressão. **FAG journal of health**, [s.l.], v.1, n.3, p.232. 2019.

MENDES, E. V. As redes de atenção à saúde. **Secretaria do Estado de Saúde de Minas Gerais**, [s.l: s.n.], p. 1-9, 2010.

MEYERS, E.; DESERISY, M.; ROY, A. K. Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DMDD): An RDoC Perspective. **J Affect Disord**, [s.l: s.n], v. 216, p. 117-122, jul. 2017.

MILANI, C. et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. **Microbiology and Mol Biol Rev**, [s.l.], v. 81, n. 4, dez. 2017.

MOHAJERI, M. H. et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. **European Journal of Nutrition**, [s.l.], v. 57, n. 1, p. 1-14, mai. 2018.

OSADICHIY, V.; MARTIN, C. R.; MAYER, E. A. The Gut–Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. **Clin Gastroenterol Hepatol**, [s.l.], v. 17, n. 2, p. 322-332, jan. 2019.

PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. S. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, v. 14, n. 1, p. 85-96, jan./jun. 2016.

PENNER-GOEKE, S. et al. Epigenetics and depression. **Dialogues in clinical neuroscience**, [s.l.], v. 21, n.4, p. 397-405, 2019.

RAMIREZ-CARRILLO, E. et al. Disturbance in human gut microbiota networks by parasites and its implications in the incidence of depression. **Nature**, México, v.10, 2020.

RAZZOUK, D. Por que o Brasil deveria priorizar o tratamento da depressão na alocação dos serviços da Saúde?. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 25, n. 4, p. 845-848, out./dez. 2016.

REININGHAUS, E. Z. et al. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression – A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, Austria, v. 12, p. 1-17, 2020.

SALAZAR, N. et al. Microbiome: Effects of Ageing and Diet. **Curr. Issues Mol. Biol**, [s.l.: s.n], v. 36, p. 33-61, 2019.

SANTOS, I. S. et al. Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 8, p. 1533-1543, ago. 2013.

SHEN, Y. et al. The change of gut microbiota in MDD patients under SSRIs treatment. **Nature**, China, n.11, 2021.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, Três Lagoas, v. 8, n. 1, p. 102-108, 2010.

STIEMSA, L. T; MICHELS, K. B. The Role of the Microbiome in the Developmental Origins of Health and Disease. **Pediatrics**, [s.l.], v. 141, n. 4, abr. 2018.

STRANDWITZ, P. et al. GABA modulating bacteria of the human gut microbiota. **Nat Microbiol.**, Unite States of America, v.4, n.3, p.396-403, mar. 2019.

STRINGARIS, A. Editorial: What is depression? **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, United Kingdom, v. 58, n. 12, p. 1287–1289, 17 nov. 2017. Editorial. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12844>. Acesso em: 2 nov. 2022.

WEERSING, V. R. et al. Prevention of Depression in At-Risk Adolescents: Predictors and Moderators of Acute Effects. **J Am Acad Adolesc Psychiatry**, [s.l.], v.55, n.3, p. 219-226, mar. 2016.

WHO - World Health Organization. **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. Genebra: WHO, 2017. 24 p. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>. Acesso em: 2 nov. 2022.

ZHU, S et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders. **Journal of Neuroinflammation**, [s.l: s.n.], p. 1-20, 2020.

8. APÊNDICE

APÊNDICE A – MODELO DE FICHAMENTO

A. IDENTIFICAÇÃO	
Título do artigo	
Título do periódico	
Autores	
País	
Idioma	
Ano de publicação	
B. INSTITUIÇÃO SEDE DO ESTUDO	
Hospital	
Universidade	
Centro de pesquisa	
Instituição única	
Pesquisa multicêntrica	
Outras instituições	
Não identifica o local	
C. TIPO DE PUBLICAÇÃO	
Publicação de enfermagem	
Publicação médica	
Publicação de outra área da saúde	
D. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DO ESTUDO	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa

	<input type="checkbox"/> Abordagem quantitativa <input type="checkbox"/> Delineamento experimental <input type="checkbox"/> Delineamento quase-experimental <input type="checkbox"/> Delineamento não-experimental <input type="checkbox"/> Abordagem qualitativa <input type="checkbox"/> Outra
2. Objetivo ou questão de investigação	3.
4. Amostra	4.1. Seleção <input type="checkbox"/> Randômica <input type="checkbox"/> Conveniência <input type="checkbox"/> Outra 4.2. Tamanho (n) <input type="checkbox"/> Inicial: <input type="checkbox"/> Final: 3.3 Características Idade: Sexo: M () F () Raça: Diagnóstico: 3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos:
5. Tratamento dos dados	
6. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente: 5.2 Variável dependente: 5.3 Grupo controle: sim () não () 5.4 Instrumento de medida: sim () não () 5.5 Duração do estudo: 5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção:
7. Resultados	
8. Análise	7.1 Tratamento estatístico: 7.2 Nível de significância:
9. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados

	8.2 Quais são as recomendações dos autores
10. Nível de Evidência (sistema de classificação de Oxford)	<input type="checkbox"/> 1.A. Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados <input type="checkbox"/> 1.B. Ensaio clínico randomizado com intervalo de confiança estreito <input type="checkbox"/> 1.C. Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada” <input type="checkbox"/> 2.A. Revisão sistemática de estudos de coorte <input type="checkbox"/> 2.B. Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade) <input type="checkbox"/> 2.C. Observação de resultados terapêuticos, estudo ecológico <input type="checkbox"/> 3.A. Revisão sistemática de estudos caso-controle <input type="checkbox"/> 3.B. Estudos caso-controle <input type="checkbox"/> 4. Relato de casos <input type="checkbox"/> 5. Opinião de especialistas, estudo fisiológico
E. AVALIAÇÃO DO RIGOR METODOLÓGICO	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	

Fonte: modelo adaptado, pelo autor, do instrumento validado para coleta de dados (URSI, 2005).