



BACHARELADO EM MEDICINA

**GIOVANNA DOS ANJOS APRATTO
LARISSA CARDOSO DE OLIVEIRA
LARISSA SANTOS SANTANA**

**RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA E O
DESENVOLVIMENTO DE TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: Uma revisão
integrativa da literatura**

Jaboatão dos Guararapes

2024

**GIOVANNA DOS ANJOS APRATTO
LARISSA CARDOSO DE OLIVEIRA
LARISSA SANTOS SANTANA**

**RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA E O
DESENVOLVIMENTO DE TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: Uma revisão
integrativa da literatura**

Projeto de pesquisa apresentado ao
Curso Medicina da Afya - Faculdade de
Ciências Médicas de Jaboatão dos
Guararapes como requisito para a
aprovação na disciplina de TCC I.

Orientador(a): Hicla Stefany Nunes
Moreira de Queiroz
Co-orientador(a): Thayane Rebeca Alves
dos Santos

Jaboatão dos Guararapes

2024

**RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA E O
DESENVOLVIMENTO DE TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**RELATIONSHIP BETWEEN THE HUMAN INTESTINAL MICROBIOTA AND THE
DEVELOPMENT OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER: AN INTEGRATIVE
LITERATURE REVIEW**

Giovanna dos Anjos Apratto

Faculdade de Ciências Médica, AFYA

Jaboatão dos Guararapes – Pernambuco (PE)

<https://lattes.cnpq.br/7890566468997404>

Larissa Cardoso de Oliveira

Faculdade de Ciências Médica, AFYA

Jaboatão dos Guararapes – Pernambuco (PE)

<http://lattes.cnpq.br/0987473041545173>

Larissa Santos Santana

Faculdade de Ciências Médica, AFYA

Jaboatão dos Guararapes – Pernambuco (PE)

<https://lattes.cnpq.br/0203110514593136>

Thayane Rebeca Alves dos Santos

Faculdade de Ciências Médica, AFYA

Jaboatão dos Guararapes – Pernambuco (PE)

<http://lattes.cnpq.br/4900608383244975>

Hicla Stefany Nunes Moreira de Queiroz

Faculdade de Ciências Médica, AFYA

Jaboatão dos Guararapes – Pernambuco (PE)

<http://lattes.cnpq.br/4311731652901445>

RESUMO: Os transtornos de humor, como a depressão, representam doenças psiquiátricas de alta prevalência, com a depressão afetando cerca de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. A depressão é uma condição multifatorial, cuja patogênese envolve aspectos genéticos, neurológicos, inflamatórios, cognitivos e ambientais. Estudos recentes apontam para uma conexão significativa entre a saúde mental e a microbiota intestinal, evidenciando que o equilíbrio da influência microbiana no eixo intestino-cérebro, modula neurotransmissores e processos neuroinflamatórios. Alterações no microbioma têm sido associadas à gravidade da depressão, destacando a relevância de pesquisas que explorem intervenções baseadas na modulação da microbiota como estratégia terapêutica. Nesse sentido, o presente trabalho tem como objetivo descrever a relação entre a influência da microbiota intestinal humana no desenvolvimento da depressão, e a relação entre famílias microbianas específicas e o desenvolvimento do transtorno mental. Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, seguindo 4 passos para sua construção, sendo eles: questão norteadora da pesquisa, amostragem, categorização dos estudos e avaliação dos estudos. A pesquisa foi feita através de estudos nas bases de dados Cochrane, PubMed, BVS e Medline. Os descritores usados foram “Depressão”, “Microbiota Gastrointestinal”, e “Disbiose”. Os critérios de inclusão foram artigos de pesquisa original que situem a relação entre a microbiota intestinal humana e a depressão; publicações feitas no período de 2014 a 2024 e estudos cujas análises tenham sido realizadas em pessoas saudáveis e pessoas com transtornos mentais, incluindo depressão e ansiedade. Foram excluídos os artigos de opinião ou outra forma de publicação cujos dados não fossem de embasamento científico e imparcial, estudos cujos indivíduos analisados apresentem doença de Crohn ou neoplasias, gestantes e quaisquer outros grupos que possam interferir nos resultados das pesquisas e estudos realizados em roedores. Com base na análise dos estudos dessa revisão sistemática, foi possível revelar que a microbiota intestinal exerce uma influência no eixo cérebro-intestino, estabelecendo uma ligação entre o desequilíbrio da microbiota intestinal humana e o desenvolvimento de depressão. Ao analisar os estudos disponíveis, pode-se afirmar que há uma interconexão entre o eixo intestino-cérebro que pode influenciar no desenvolvimento da depressão. No que se refere a depressão, foi possível evidenciar essa influência através do nervo vago e de produtos metabólicos produzidos pela microbiota intestinal. Entretanto, estudos mais aprofundados e ensaios clínicos são indispensáveis para ampliar o entendimento e embasar a aplicação desse conhecimento na prática médica, bem como em intervenções terapêuticas.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão. Microbiota Gastrointestinal. Disbiose

ABSTRACT: Mood disorders are highly prevalent psychiatric disorders, with depression affecting approximately 300 million people worldwide. Depression is a multifactorial disorder, with genetic, neurological, inflammatory, cognitive and environmental aspects involved in its pathogenesis. Recent studies point to a significant link between mental health and the gut microbiota, demonstrating the balance of microbial influence on the gut-brain axis, modulating neurotransmitters and neuroinflammatory processes. Changes in the microbiome have been linked to the severity of depression, highlighting the importance of research exploring interventions based on microbiota modulation as a therapeutic strategy. In this sense, the present work aims to describe the relationship between the influence of human gut microbiota on the development of depression, the relationship between specific microbial families and the development of mental disorders. An integrative review of the literature was carried out, following 4 steps for its construction, namely: guiding research question, sampling, categorization of studies and evaluation of studies. Studies were searched in the Cochrane, PubMed, BVS and Medline databases. The descriptors used were "depression", "gastrointestinal microbiota" and "dysbiosis". The languages used were English and Portuguese. Inclusion criteria were original research articles and systematic reviews that situate the relationship between human gut microbiota and depression; publications between 2017 and 2024; and studies whose analyses were conducted in healthy individuals and individuals with mental disorders, including depression and anxiety. We excluded opinion articles or other forms of publication whose data were not scientifically and impartially based, studies in which the individuals analyzed had Crohn's disease or neoplasms, pregnant women and any other groups that could confound the research results, and studies conducted in rodents. Based on the analysis of the studies in this systematic review, it was possible to show that the gut microbiota influences the brain-gut axis and to establish a link between the imbalance of the human gut microbiota and the development of depression. By analysing the available studies, it can be said that there is a connection between the gut-brain axis that can influence the development of depression. In relation to depression, this influence has been demonstrated through the vagus nerve and metabolites produced by the gut microbiota. However, more in-depth studies and clinical trials are needed to improve understanding and support the application of this knowledge in medical practice and therapeutic interventions.

KEYWORDS: Depression. Gastrointestinal Microbiota. Dysbiosis

INTRODUÇÃO

De acordo com o Compêndio de Psiquiatria (2018), os transtornos do humor – às vezes chamados de transtornos afetivos – constituem uma categoria importante de doença psiquiátrica, consistindo em transtorno depressivo, transtorno bipolar e outros transtornos. Acerca da depressão, trata-se de um distúrbio psicológico, uma vez que, apresenta-se diferente das flutuações usuais de humor e das respostas emocionais de curta duração aos desafios da vida cotidiana (Organização Pan-Americana de Saúde, 2024).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão é uma doença crônica de etiologia multifatorial e complexa e atualmente, estima-se que acometa quase 300 milhões de pessoas no mundo (OMS, 2024). Dentre os sintomas associados, para o Ministério da Saúde, estão humor depressivo, retardo motor, insônia, alterações de apetite e dores difusas (BRASIL, 2024). Para a OMS, estima-se que 3,8% da população sofre de depressão, incluindo 5% dos adultos e 5,7% dos adultos com mais de 60 anos. Além disso, a depressão constitui um transtorno mental de grande prevalência e impacto na população mundial, o que aumenta a relevância de estratégias efetivas para prevenção e tratamento dos Transtornos Depressivos em saúde pública (Nardi, 2021).

Alguns estudos vêm mostrando que a nutrição é um fator importante por estar diretamente relacionada com as interações entre o cérebro, intestino e microbiota intestinal, visto que os nutrientes têm papel fundamental no sistema neuroendócrino, logo, saúde mental e depressão estão associadas à alimentação (Kris-Etherton *et al.*, 2020). Posto isso, as constantes pesquisas para entender melhor a etiologia dessa doença, assim como fatores que as influenciam, valida a necessidade de abordar mais profundamente sua associação com o microbioma intestinal humano.

Sob esse cenário, a microbiota humana é definida como o conjunto de microrganismos que vivem em sinergia com o corpo humano, colonizando a boca, trato geniturinário e respiratório, pele, olhos e principalmente o sistema gastrointestinal. Estima-se que exista 10 vezes mais microorganismo no corpo

humano do que células próprias, sendo eles compostos por bactérias, fungos e vírus (Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2023).

Diante disso, acredita-se que a microbiota existente no corpo humano exerce funções imprescindíveis sobre os sistemas que compõem o indivíduo. Isso ficou mais evidente quando, em 1908, o microbiologista russo Élie Metchnikoff ganhou o prêmio Nobel argumentando que as bactérias que produzem ácido lático poderiam ser benéficas para a saúde humana, impulsionando assim as pesquisas sobre o papel dos microorganismos presente no corpo humano (Ribera Et al, 2017).

Ao realizar a análise microbiana, os cientistas demonstraram uma estreita relação entre famílias microbianas específicas e o desenvolvimento de transtornos mentais, como a depressão. Sendo assim, é possível presumir que uma microbiota saudável e balanceada confere benefícios à saúde do indivíduo e, de modo contrário, o seu desbalanço, tanto em número, espécie e qualidade pode levar a uma deterioração gastrointestinal, neuroendócrina e imunológica, influenciando na comunicação existente no eixo intestino-cérebro (Yu Du et al. 2020).

Outrossim, a comunicação através do eixo microbioma-intestino-cérebro permite a modulação do funcionamento intestinal através de processos neuroendócrinos, usando o nervo vago como principal mediador podendo gerar neuroinflamação e alteração do mecanismo de neurotransmissores, acarretando, por consequência, prejuízo na atividade cerebral (Medina-Rodriguez et al. 2023; Chudzik et al., 2021).

No caso da depressão, estudos apontaram uma alteração do microbioma intestinal coletado de pessoas afetadas com o transtorno depressivo maior através de amostras fecais, sendo observado um aumento de determinados filos, onde que um deles foi correlacionado à gravidade do transtorno (Peirce e Alviña, 2019; Chudzik et al. 2021).

Os achados desta análise têm o potencial de ampliar o entendimento teórico sobre como a modulação da microbiota intestinal pode impactar nos distúrbios psicológicos, contribuindo para o avanço do conhecimento científico. Isso, por sua vez, pode melhorar a eficácia das abordagens médicas e promover uma compreensão mais abrangente por parte dos profissionais de saúde sobre os fatores multifacetados envolvidos nesse processo.

METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma Revisão Integrativa da Literatura, no qual está sendo usado como parâmetro de padronização o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Este estudo se baseia na estratégia PICO (Polation, Intervention, Comparisson and Outcomes), tendo como estratégia de busca: (microbiota) OR (microbiome) AND (anxiety) AND (depression)). Os descritores foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subjects Headings (DeCS/MeSH). Os artigos selecionados para essa pesquisa serão estudos observacionais (caso-controle, transversal e coorte), descritivos e/ou ensaios clínicos, sendo escolhidos apenas aqueles que a língua utilizada for inglês e/ou português, publicados entre o período de 2014 a 2024. Serão excluídos capítulos de livros, revisões de literatura e revisões sistemáticas.

Ademais, os descritores supracitados serão utilizados nas bases de dados: Pubmed/Medline, Cochrane e BVS. Vale ressaltar, que alguns artigos podem ser incluídos por meio de pesquisa manual em outras plataformas. Sendo assim, os estudos encontrados serão reunidos na plataforma RYYAN, com o fito de remover possíveis duplicadas e proceder com a literatura sistemática de títulos, selecionando aqueles que correspondem à estratégia de busca e os objetivos da pesquisa.

Utilizando essas abordagens, ficou disponível 174 artigos, sendo que após leitura dos títulos e retirada dos textos em duplicação, foram selecionados 37 artigos que mais se encaixava na proposta desse estudo para compor a presente revisão sistemática. Por fim, a partir dos critérios de elegibilidade propostos, esses estudos foram minuciosamente avaliados, sendo incluídos 4 estudos a serem revisados. Os motivos da exclusão dos estudos lidos integralmente estão listados no fluxograma (Figura 1).

O estudo dispensou submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, por trata-se de uma pesquisa com dados secundários e de domínio público, assim, não envolvendo nenhuma pesquisa clínica com seres humanos e animais.

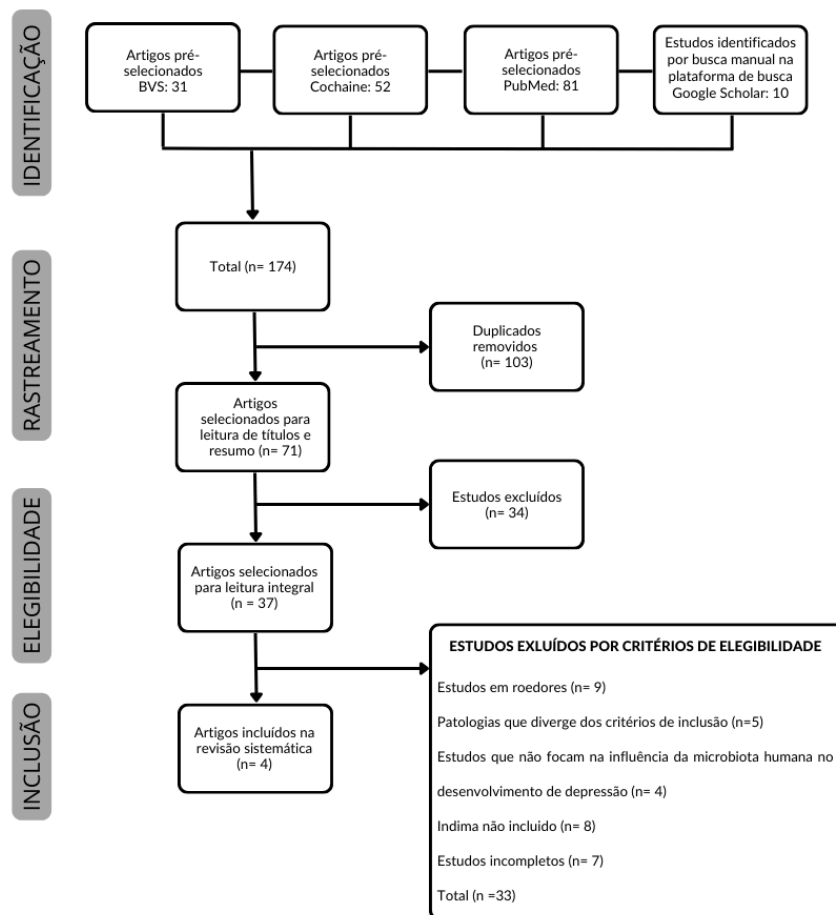


Figura 1: Fluxograma esquematizando a metodologia de seleção dos estudos. **Fonte:** Autores, 2024.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos identificados para validar essas informações foram 3 estudos coorte e 1 ensaio clínico, com um total de 275 indivíduos estudados, com idades variando entre 18 e 65 anos, incluindo tanto pacientes do sexo masculino quanto do sexo feminino, pacientes com depressão, transtorno depressivo maior, ansiedade e/ou transtorno de ansiedade generalizada.

Quadro 1. Identificação e características dos estudos incluídos

| Autor (ano) | Título | Tipo do estudo | Objetivo | Tamanho amostral | Conclusão |
|-------------------------------------|---|-----------------------|---|-------------------------|---|
| Chahwan <i>et al.</i> , 2019 | Sentimentos viscerais: Um ensaio randomizado, triplo-cego e controlado por placebo de probióticos para sintomas depressivos | Ensaio Clínico | Analisar os efeitos do consumo de probióticos sobre sintomas depressivos e depressão maior | (n=71) | Evidências indicam que o consumo de probióticos pode alterar padrões cognitivos associados à depressão. |
| Naseribafrouei <i>et al.</i> , 2014 | Correlação entre a microbiota fecal humana e a depressão | Estudo coorte | Investigar a correlação entre a microbiota fecal humana e depressão | (n=55) | Foi identificada relação significativa entre a microbiota intestinal humana e a depressão. |
| Jiang <i>et al.</i> , 2018 | Perfil alterado da microbiota intestinal em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada | Estudo coorte | Analisar a composição da microbiota em pacientes com Transtorno de Ansiedade Generalizada e pacientes saudáveis do grupo controle. | (n=76) | A disbiose durante o Transtorno de Ansiedade Generalizada em atividade se apresenta com alterações estruturais e na composição do microbioma. |
| Chung <i>et al.</i> , 2019 | Exploração de alvos de microbiota para transtorno depressivo maior e traços relacionados ao humor | Estudo coorte | Identificar alvos na microbiota para Transtorno Depressivo Maior (TDM) e avaliar alvos da microbiota de TDM relacionados a depressão, ansiedade ou estresse | (n=73) | 23 alvos na microbiota associados ao Transtorno Depressivo Maior e relação desses alvos com depressão, ansiedade e estresse. |

Em relação aos resultados apresentados nos estudos acima, todos eles relataram acerca da característica da microbiota humana em pacientes com e sem comorbidades psicológicas. Os artigos abordam a composição da microbiota especialmente à nível de filo, acerca do qual, a maioria deles constatou uma predominância dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* na composição intestinal humana.

Ao analisar os estudos de Naseribafrouei et al (2014), relataram que pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) tinham maior proporção da ordem *Bacteroidales* e do gênero *Alistipes*, e menor proporção da família *Lachnospiraceae* e do gênero *Oscillibacter* do que controles saudáveis. Entretanto, seus estudos não demonstraram nenhuma Unidade Taxonômica Operacional (OTU) associada unicamente ao desenvolvimento da doença. Por outro lado, Jiang et al. (2018) ao realizar um corte transversal com 40 indivíduos com TAG ativo e 36 indivíduos de controle saudáveis, observou uma redução na diversidade da microbiota intestinal dos indivíduos com TAG, incluindo uma diminuição de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (*Faecalibacterium*, *Eubacterium rectale*, *Lachnospira*, *Sutterella*, *Butyricicoccus*) bactérias estas responsáveis pela manutenção da integridade da barreira intestinal, envolvimento na síntese de muco além de suas propriedades anti-inflamatórias, e aumento das bactérias *Escherichia-Shigella*, *Fusobacterium* e *Ruminococcus gnavus*, inferindo, então, que há uma associação intrínseca do TAG com a disbiose intestinal, visto que as alterações de microbiota persistiram mesmo após remissão dos sintomas.

Ademais, os estudos de Chung et al (2019), recrutou 36 pacientes com TDM e 37 controles saudáveis, também abordou a relação da abundância de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* acerca do desenvolvimento de TDM, na qual foi possível constatar uma prevalência de *Firmicutes* nos doentes (em relação ao grupo saudável), em contraste com uma prevalência maior de *Bacteroidetes* em pacientes saudáveis.

Chahwan et al. (2019), por sua vez, investigaram pacientes que estavam utilizando placebo e probióticos. Em sua análise, não foram observadas alterações na diversidade alfa ou beta entre os grupos, entretanto, o estudo revelou uma

correlação entre o elevado número de OTU de *Ruminococcus gnavus* e a pontuação dos pacientes na Escala de Ansiedade e Estresse (DASS).

Quadro 2. Análise da microbiota dos indivíduos.

| Autor (ano) | Microbiota | Uso de probióticos | Diagnóstico do acometimento psiquiátrico | Associação da microbiota aos transtornos |
|-----------------------------|--|---------------------------|---|---|
| Naseribafrouei et al., 2014 | <i>Bacteroidetes</i> e <i>Firmicutes</i> (predomina <i>Bacteroides ovatus</i>) | Sem uso de probióticos | Escala de Depressão de MontgomeryAsberg. | Há relação entre o número de OTU e diagnóstico de TDM. |
| Chung et al. 2019 | <i>Actinobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> e <i>Proteobacteria</i> | Sem uso de probióticos | DSM-5 e inventário de depressão de Beck | Há relação entre a composição da microbiota intestinal humana e o diagnóstico de TDM. |
| Jiang et al. 2018 | <i>Firmecutes</i> , <i>Fuspbacteria</i> e <i>Bacteroidetes</i> | Sem uso de probióticos | Inventário de Ansiedade de Beck e ACQ-R | Há relação entre a composição da microbiota e a diversidade de espécies e TAG. |
| Chahwan et al. 2019 | <i>Bacteroidetes</i> e <i>Firmicutes</i> | Uso de probióticos | Inventário de Beck (BDI-II) | Não houve relação entre o uso de probiótico e os sintomas de TDM. |

A crescente conexão entre os elementos do bioma gastrointestinal e o desenvolvimento de transtornos mentais relacionados a alterações de humor tem sido amplamente investigada. Isso porque diversos estudos realizados até o momento sugerem uma associação entre a microbiota intestinal e a produção de substâncias que regulam funções cerebrais, como dopamina, serotonina e noradrenalina. Assim, os artigos selecionados para este estudo abordam a composição da microbiota humana e sua relação com o surgimento de sintomas de depressão, além de explorar a correlação desses fatores com o uso de probióticos.

Diversos estudos analisados indicam uma relação entre alterações na microbiota humana e o quadro clínico de pacientes com transtornos como depressão, ansiedade, Transtorno Depressivo Maior (TDM) e Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). Essa associação foi observada tanto nas diferenças de microbioma entre pacientes afetados e não afetados quanto na interação entre o uso de probióticos e os sintomas apresentados. Por exemplo, Chung et al. (2019) e Jiang et al. (2018) identificaram diferenças significativas na abundância de *Bacteroidetes* e *Firmicutes* nos pacientes com TDM e TAG em comparação aos grupos controle. *Firmicutes* estavam aumentados em casos de TDM, enquanto *Bacteroidetes* apresentaram redução.

Além disso, estudos utilizando Unidades Taxonômicas Operacionais (OTUs) também apontaram discrepâncias: Jiang et al. (2018) identificou uma menor diversidade na microbiota intestinal de pacientes com TAG, enquanto Naseribafrouei et al. (2014) não encontrou diferenças significativas na riqueza de espécies entre pacientes com e sem depressão, mas destacou uma maior quantidade de OTUs em pacientes depressivos.

Outro ponto importante é a associação específica de OTUs com transtornos psiquiátricos. Por exemplo, Chahwan et al. sugeriu uma possível ligação entre *Ruminococcus gnavus* e sintomas depressivos. Entretanto, as evidências ainda são inconsistentes, reforçando a necessidade de estudos adicionais.

Apesar dos avanços, os mecanismos fisiológicos e químicos subjacentes à relação entre disbiose e sintomas de transtornos mentais ainda não foram plenamente elucidados. Além disso, a maioria dos estudos realizados até agora baseia-se em modelos animais, limitando a generalização dos resultados para

humanos. Assim, são necessários ensaios clínicos bem estruturados para aprofundar o conhecimento sobre essa interação e possibilitar sua aplicação prática na medicina.

CONCLUSÃO

A composição quantitativa e qualitativa da microbiota humana está associada a casos de depressão e ansiedade. No entanto, os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não estão completamente compreendidos, evidenciando a necessidade de estudos mais aprofundados e ensaios clínicos. Esses esforços são essenciais para fundamentar e integrar o tema de forma mais sólida à prática médica.

REFERÊNCIAS

- AL-HARBI, K. S. **Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions.** *Patient Preference and Adherence*, v. 6, p. 369, 2012.
- ALMEIDA, L. B. et al. **Disbiose intestinal.** *Revista Brasileira de Nutrição Clínica*, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 58-65, 2009.
- BRAVO, J. A. et al. **A ingestão da cepa *Lactobacillus* regula o comportamento emocional e a expressão do receptor GABA central em um camundongo por meio do nervo vago.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 108, n. 38, p. 16050-16055, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>.
- CAPUCO, A. et al. **Perspectivas atuais sobre a disbiose do microbioma intestinal e a depressão.** *Avanços em Terapia*, v. 37, p. 1328-1346, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01272-7>.
- CARABOTTI, M.; et al. **O eixo intestino-cérebro: interações entre microbiota entérica, sistemas nervosos central e entérico.** *Annals of Gastroenterology*, v. 28, n. 2, p. 203-209, 2015.
- CHAHWAN, B. et al. **Sentimentos intestinais: um estudo randomizado, triplo-cego, controlado por placebo, sobre probióticos para sintomas depressivos.** *Journal of Affective Disorders*, v. 253, p. 317-326, 15 jun. 2019.
- CHUDZIK, A. et al. **Probióticos, prebióticos e pós-bióticos na mitigação dos sintomas da depressão: Modulação do eixo cérebro-intestino-microbioma.** *Biomoléculas*, v. 11, p. 1000, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom11071000>.
- CHUNG, Y. C. E. et al. **Exploração de alvos da microbiota para transtorno depressivo maior e características relacionadas ao humor.** *Journal of Psychiatric Research*, v. 111, p. 74-82, 1 abr. 2019.
- HAN, W. et al. **Um circuito neural para recompensa induzida pelo intestino.** *Cell*, v. 175, n. 3, p. 887-888, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.018>.
- JIANG, H. et al. **Composição alterada da microbiota fecal em pacientes com transtorno depressivo maior.** *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 48, p. 186-194, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016>.
- JIANG, H. Y. et al. **Perfil alterado da microbiota intestinal em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada.** *Journal of Psychiatric Research*, v. 104, p. 130-136, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.07.007>.
- KACIMI, R.; GIFFARD, R. G.; YENARI, M. A. **Microglia ativada por endotoxina danifica células endoteliais derivadas do cérebro via vias NF-kappaB, JAK-STAT e JNK stress kinase.** *Journal of Inflammation*, v. 8, p. 7, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1476-9255-8-7>.
- KRIS-ETHERTON, Penny M. et al. **Nutrição e distúrbios comportamentais de saúde: depressão e ansiedade.** *Nutrition Reviews*, v. 79, n. 3, p. 247-260, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32447382/>.
- MEDINA-RODRIGUEZ, Eva M. et al. **Estresse, inflamação, microbioma e depressão.** *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2023.173561>.
- MILLER, A. H.; RÁISON, C. L. **O papel da inflamação na depressão: do imperativo evolucionário ao alvo do tratamento moderno.** *Nature Reviews Immunology*, v. 16, n. 1, p. 22-34, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>.

NASERIBAFROUEI, A. et al. **Correlação entre a microbiota fecal humana e a depressão.** *Neurogastroenterology and Motility*, v. 26, n. 8, p. 1155-1162, 2014.

NARDI, Antonio E.; SILVA, Antônio G.; QUEVEDO, João. **Tratado de psiquiatria da associação brasileira de psiquiatria.** [S. l.]: Grupo A, 2021. E-book. ISBN 9786558820345.

PEIRCE, J. M.; ALVIÑA, K. **O papel da inflamação e do microbioma intestinal na depressão e na ansiedade.** *Journal of Neuroscience Research*, v. 97, p. 1223-1241, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jnr.24476>.

PROCTOR, L. M. **Projeto do Microbioma Humano dos Institutos Nacionais de Saúde.** *Seminários em Medicina Fetal e Neonatal*, v. 21, n. 6, p. 368-372, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.05.002>.

QIU, J. et al. **O receptor de hidrocarboneto arila regula a imunidade intestinal por meio da modulação de células linfoides inatas.** *Immunity*, v. 36, n. 1, p. 92-104, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.11.011>.

RATTO, Rafaela da Silva. **Relação entre microbiota intestinal e depressão.** p. 28. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) – Faculdade Anhanguera de Pelotas, Pelotas, 2020.

RIEDER, R. et al. **Micróbios e saúde mental: uma revisão.** *Brain, Behavior, and Immunity*, 2017.

ROMANI, L. et al. **Controle da microbiota de uma via triptofano-AhR na tolerância a doenças por fungos.** *European Journal of Immunology*, v. 44, n. 11, p. 3192-3200, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/eji.201344406>.

SENDER, R.; et al. **Estimativas revisadas para o número de células humanas e bacterianas no corpo.** *PLoS Biology*, v. 14, n. 8, e1002533, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>.

SINGH, N. et al. **A ativação de Gpr109a, receptor para niacina e o metabólito comensal butirato, suprime a inflamação colônica e a carcinogênese.** *Immunity*, v. 40, n. 1, p. 128-139, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.12.007>.

STOCKINGER, S. et al. **A sinalização TRIF impulsiona a expressão do peptídeo antimicrobiano epitelial intestinal homeostático.** *The Journal of Immunology*, v. 193, n. 8, p. 4223-4234, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302708>.

THION, M. S.; GINHOUX, F.; GAREL, S. **Microglia e desenvolvimento cerebral inicial: uma jornada íntima.** *Science*, v. 362, n. 6411, p. 185-189, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aat0474>.

ZELANTE, T. et al. **Alimentação de triptofano do eixo IDO1-AhR na simbiose hospedeiro-microbiana.** *Frontiers in Immunology*, v. 5, p. 640, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00640>.

ANEXOS



Normas para formatação – Atena Editora

TÍTULO DO TRABALHO EM LÍNGUA PORTUGUESA TÍTULO DO TRABALHO EM LÍNGUA INGLESA

Primeiro autor, nome completo sem
abreviaturas Instituição de ensino,
faculdade ou departamento Cidade –
Estado

Link para o currículo lattes ou ORCID

Segundo autor, nome completo sem
abreviaturas Instituição de ensino,
faculdade ou departamento Cidade –
Estado

Link para o currículo lattes ou ORCID

Terceiro autor, nome completo sem
abreviaturas Instituição de ensino,
faculdade ou departamento Cidade –
Estado

Link para o currículo lattes ou

ORCID Demais autores....

Data de submissão: Preencher com a data em que o texto foi submetido no sistema.

RESUMO: Favor atender às seguintes normas de formatação: a) o artigo deve ter no máximo

9.000 palavras (para cada 500 palavras excedentes, o sistema cobrará um valor de R\$ 10,00)

b) use fonte arial tamanho 12 pontos para todo o corpo de texto (exceto citação direta longa e títulos de tabelas, figuras e gráficos, que deverão ser em fonte 10 pontos); c) o resumo não possui limite de palavras e deve ser digitado com espaçamento simples e alinhamento justificado; d) as referências devem ser listadas em ordem alfabética ao final do trabalho; e) as figuras/gráficos/fórmulas e ilustrações incluídas no trabalho devem ser de excelente qualidade, inseridas no texto em formato “png” ou “jpeg”; f) Evite o uso excessivo de nota de rodapé e/ou nota de fim. O trabalho deverá ser preparado em qualquer idioma. Use este texto como modelo.

PALAVRAS-CHAVE: Não há restrição quanto ao número de palavras-chave.



ABSTRACT: Tradução para o inglês do resumo. Não utilize tradutores instantâneos de palavras, pois o mesmo pode alterar o sentido do texto.

Lembre-se que um bom resumo deve conter o foco da pesquisa, a metodologia empregada, os resultados e principais conclusões. A Atena Editora aceita visual abstract como resumo.

KEYWORDS: Palavras chaves em inglês.

INTRODUÇÃO

O artigo será publicado como capítulo de livro ou em revista internacional, no site da Atena Editora. Eventualmente poderão ser disponibilizados em sites de editoras parceiras e repositórios. Os coordenadores de área, serão os organizadores de cada obra. Entre uma sessão e outra, deixe duas linhas, e entre a sessão e o texto deixe uma linha. Use este texto como modelo.

INSTRUÇÕES PARA DIGITAÇÃO

O trabalho deve ser digitado no word for windows e não deve ser paginado. O título do trabalho em língua inglesa deve ser apresentado logo após o título do trabalho em língua portuguesa. O abstract e as keywords, devem ser apresentados após o resumo, em espaçamento simples, assim como resumo em língua portuguesa. Use este texto como modelo.

ESPECIFICAÇÕES GERAIS PARA A FORMATAÇÃO DO TEXTO

O corpo do artigo deve ser digitado em fonte arial, tamanho 12 pontos, espaçamento de 1,5 cm e sem qualquer espaçamento entre os parágrafos. O título deve ser em digitado em letra maiúscula, fonte 12 pontos, negrito e centralizado. Citações diretas longas deverão estar em fonte 10, com recuo de 4 cm da margem. Títulos de figuras, gráficos, fórmulas e tabelas, também devem estar em tamanho 10 pontos. Todas as sessões deverão ser numeradas.

AUTORES

O artigo deve ter no máximo 12 autores (casos especiais, como estudos multicêntricos serão analisados individualmente). A submissão do artigo deve ser feita preferencialmente pelo primeiro autor, que será designado como autor correspondente e responsável por todos os contatos relacionados à publicação.



AUTORIZAÇÕES/RECONHECIMENTO

Ao submeter o trabalho, os autores assumem a responsabilidade por todo o conteúdo da obra.

CITAÇÕES

Conforme as normas da ABNT.

REFERÊNCIAS

Apresentadas em ordem alfabética e de acordo com a norma da ABNT - NBR 16023/2018, com o título das obras em negrito. Deixar uma linha entre uma referência e outra.

