



BACHARELADO EM MEDICINA

**GEORGE HENRIQUE SANTOS VILAR
LUCAS ANTÔNIO DANTAS FERREIRA JÚNIOR
THIAGO DA SILVA LIMA NICÁCIO**

**A COMUNICAÇÃO BIDIRECIONAL NO EIXO INTESTINO-CÉREBRO E A
DISBIOSE NA FISIOPATOLOGIA DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS:
Uma revisão sistemática**

Jaboatão dos Guararapes
2025

**GEORGE HENRIQUE SANTOS VILAR
LUCAS ANTÔNIO DANTAS FERREIRA JÚNIOR
THIAGO DA SILVA LIMA NICÁCIO**

**A COMUNICAÇÃO BIDIRECIONAL NO EIXO INTESTINO-CÉREBRO E A
DISBIOSE NA FISIOPATOLOGIA DOS TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS:
Uma revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito para o
cumprimento da disciplina de TCC II,
para obtenção de título em Bacharel
em Medicina.

Orientador(a): Profa. Dra. Roberta Cavalcanti de Almeida

Jaboatão dos Guararapes
2025

AGRADECIMENTO

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho. Primeiramente, agradeço a Deus pela força e pela luz nos momentos de desafio. À minha família, especialmente minha mãe Maria da Conceição Silvino Santos e meu pai Gustavo Henrique Vilar Vanderlei pelo amor incondicional, apoio constante e por serem meu alicerce fundamental. Aos professores da FCM Afya Jaboatão, especialmente a minha orientadora Profa. Dra. Roberta Cavalcanti de Almeida, pela sabedoria compartilhada, paciência e dedicação que foram essenciais para o desenvolvimento deste trabalho. E, por fim, aos colegas de jornada, Lucas Antônio Dantas Ferreira Júnior e Thiago da Silva Lima Nicácio, pelo companheirismo, pelas trocas enriquecedoras e por todos os momentos de descontração que amenizaram a pressão desta etapa. Este resultado não seria possível sem cada um de vocês.

George Henrique Santos Vilar

AGRADECIMENTO

À Deus, pela graça da vida, pela força nas horas de desânimo e pela luz que iluminou cada passo desta longa caminhada. Sem a Sua divina misericórdia, nada seria possível. À minha esposa, Claudia de Oliveira Rodrigues Ferreira, meu alicerce mais sólido. Sua paciência, compreensão e apoio incondicional foram a coluna que sustentou não apenas este trabalho, mas cada dia desta jornada. Esta vitória é tão sua quanto é minha. Aos meus pais, Lucas Antônio Dantas Ferreira e Francisca Goretti Pinto Ferreira (in memoriam), sou o reflexo dos seus ensinamentos, do seu caráter e do seu amor inesgotável. Que este diploma seja a materialização do sonho que um dia plantaram em meu coração. Aos meus irmãos, Ellainne Cristina Pinto Ferreira e Hadley Alexandre Pinto Ferreira, pelo apoio constante. Em especial, ao meu irmão Phillippe Varella Pinto Ferreira, cujo esforço financeiro foi uma demonstração prática de amor fraterno e foi fundamental para a conclusão deste ciclo. Minha gratidão é eterna. Aos meus amados filhos, Albérico Lucas, Pedro Gustavo, Maria Antônia, Davi e Daniel. Agradeço a cada um pela compreensão diante da minha ausência física em tantos momentos preciosos. Saibam que cada noite em claro, cada hora de estudo longe de vocês, foi movida pelo desejo de construir um futuro melhor e por ser um exemplo de perseverança. Este título é por vocês. Aos meus companheiros de jornada acadêmica, Thiago da Silva Lima Nicácio e George Henrique Santos Vilar, pelo empenho, colaboração e pela parceria que foi essencial para a realização deste trabalho. Foi uma honra dividir esta reta final ao lado de vocês. À nossa Orientadora, Dra. Roberta Cavalcanti de Almeida, pela sabedoria, paciência e dedicação. Sua orientação precisa e seus valiosos insights foram a bússola que guiou este trabalho desde sua concepção até a sua forma final. Não poderia deixar de estender meus agradecimentos a todas as tias, tios, primos e primas que, de near ou de longe, sempre torceram por mim. O suporte da família extensa é um fio condutor de força e pertencimento. Por fim, a todos os professores, preceptores e colegas que, de alguma forma, contribuíram para a minha formação. Esta conquista não é um ponto final, mas o início de um compromisso ainda maior com a vida e com o próximo. A todos, o meu mais profundo e sincero obrigado.

Lucas Antônio Dantas Ferreira Júnior

AGRADECIMENTO

“Provérbios 19:21 Muitos propósitos há no coração do homem, mas o desígnio do Senhor permanecerá.” Agradeço e dedico minha vida ao nosso Senhor, autor da vida, por tudo o que tem me proporcionado, por ter me direcionado numa guinada brusca em minha vida, a fim de que possa servi-lo com o meu melhor. Agradeço a minha esposa Dayseanne que entrou de cabeça nesse projeto, sendo minha incentivadora mais ativa, minha amiga nos momentos de tristeza e frustração, o amor da minha vida nas alegrias e nas lágrimas. Amo você! Agradeço aos meus filhos, Arthur e Jacob, por cada momento de alegria e aprendizado, pelo privilégio de ser a fonte de conhecimento, de incentivo, e amor. Amo vocês dois! Agradeço aos meus pais, Joab e Nicéas, por me proporcionarem tudo o que tenho vivido hoje, com as bênçãos de nosso Senhor, dedicando tempo, recursos, conselhos, ensinamentos, direcionamento em tudo o que faço. Espero um dia poder retribuir toda essa dedicação, carinho, amor e cuidado para conosco. Amo vocês! Agradeço aos meus Irmãos Philipe e Joab Jr., pelas palavras de incentivo, pelos abraços e por me ajudarem nessa caminhada. Agradeço aos meus amigos/irmãos George Vilar, Lucas Antônio, Marcelo Suzart e Breendow Washington, meus irmãos nessa caminhada tão difícil, pelos momentos de tensão antes das provas, pelas palavras de incentivo, pelas correções. Levarei vocês comigo em meu coração para sempre. Agradeço, por fim, a minha querida avó Maria (vó Dôra) que tanto se dedicou em nosso cuidado e criação quando criança, pelos momentos de correção e ensinamentos que, mesmo simples, vou levar para sempre. Amo a senhora!

Thiago da Silva Lima Nicácio

A comunicação bidirecional no eixo intestino-cérebro e a disbiose na fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos: Uma revisão sistemática

George H. S. Vilar¹, Lucas A. D. Ferreira Júnior¹, Thiago S. L. Nicácio¹, Roberta C. D. Almeida².

¹Discente Afya Faculdade de Ciências Médicas, Jaboatão dos Guararapes, PE, Brasil

²Doscente Afya Faculdade de Ciências Médicas, Jaboatão dos Guararapes, PE, Brasil

Resumo

Objetivos: O eixo intestino-cérebro representa uma via de comunicação bidirecional fundamental entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central. Esta revisão sistemática tem como objetivo sintetizar as evidências de estudos primários publicados na última década sobre a associação entre disbiose intestinal e transtornos psiquiátricos em adultos, visando fundamentar o desenvolvimento de intervenções terapêuticas direcionadas

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática seguindo as diretrizes PRISMA. A busca foi conduzida nas bases PubMed, SciELO e Science Direct por estudos primários (ensaios clínicos, coortes, caso-controle) publicados entre 2015 e 2025, nos idiomas inglês, português e alemão. Foram incluídos estudos com adultos (18–60 anos) diagnosticados com transtornos psiquiátricos conforme o DSM-5, que avaliaram a microbiota intestinal ou intervenções com probióticos/psicobióticos.

Resultados: Os achados demonstram uma associação consistente entre perfis específicos de disbiose intestinal (e.g., redução de *Faecalibacterium* e *Bifidobacterium*, aumento de *Enterobacteriaceae*) e a presença e gravidade de transtornos como depressão maior, ansiedade e esquizofrenia. Ensaios clínicos com probióticos, particularmente cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, mostraram eficácia significativa na redução de sintomas psiquiátricos.

Conclusão: A disbiose intestinal configura-se como um fator fisiopatológico modificável e central no eixo intestino-cérebro. As evidências de estudos primários reforçam o potencial da modulação da microbiota como estratégia coadjuvante no manejo de transtornos psiquiátricos. A padronização de métodos e a realização de ensaios clínicos de largo porte são imperativas para a tradução desses achados em protocolos clínicos robustos.

Palavras Chave: Transtornos mentais; Disbiose; Probióticos; Qualidade de vida.

Introdução

O eixo intestino-cérebro, uma rede de comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central, consolidou-se como um paradigma científico crucial para a compreensão integrada de doenças psiquiátricas. A microbiota intestinal, um ecossistema complexo de trilhões de microrganismos, atua como um órgão endócrino virtual, modulando processos neurológicos, imunológicos e comportamentais através da produção de neurotransmissores, metabólitos neuroativos e da regulação da barreira hematoencefálica.¹

² Na última década, estudos primários em humanos têm fornecido evidências robustas de que alterações nesse ecossistema – a disbiose intestinal – não são meramente epifenômenos, mas elementos etiopatogênicos significativamente correlacionados a transtornos psiquiátricos prevalentes, como depressão, ansiedade e esquizofrenia.^{3, 4, 5, 6} Por exemplo, um estudo caso controle com 150 adultos demonstrou que pacientes com depressão maior apresentam uma redução significativa na abundância de *Faecalibacterium prausnitzii* e um enriquecimento de espécies da família *Enterobacteriaceae*, padrão correlacionado com níveis séricos elevados de marcadores inflamatórios.⁷ Apesar do avanço conceitual, grande parte da literatura de síntese sobre o tema é composta por revisões narrativas ou meta-análises, que, embora valiosas, não substituem a análise direta de dados primários. Além disso, há uma escassez de revisões sistemáticas que se restrinjam a estudos com populações adultas (18-60 anos), excluindo concomitantemente evidências de modelos animais e de faixas etárias pediátricas ou geriátricas, onde fatores confundidores são distintos. Esta fragmentação e a falta de foco em evidências primárias dificultam a tradução clínica e a formulação de diretrizes terapêuticas precisas.⁸ A relevância desta investigação é multidimensional. Epidemiologicamente, os transtornos mentais afetam cerca de 970 milhões de pessoas globalmente, sendo a principal causa de anos vividos com incapacidade.⁹ Do ponto de vista socioeconômico, o custo global dos transtornos mentais ultrapassa US\$ 2,5 trilhões anuais, com projeções de aumento para US\$ 6 trilhões até

2030.⁹ Neste contexto, identificar fatores periféricos e modificáveis, como a disbiose intestinal, abre uma janela para intervenções inovadoras — como psicobióticos, dietas personalizadas e até transplante de microbiota fecal — que podem atuar de forma adjuvante, potencialmente com melhor perfil de custo-efetividade e tolerabilidade.^{10,11,12} Diante desse panorama, o presente trabalho propõe-se a realizar uma revisão sistemática exclusiva de estudos primários publicados nos últimos 10 anos, investigando o papel da disbiose intestinal em transtornos psiquiátricos em adultos. O objetivo é sintetizar criticamente evidências metodologicamente robustas, identificar lacunas consistentes no conhecimento e fornecer um direcionamento claro para futuras pesquisas translacionais e práticas clínicas baseadas em evidências.

Metodologia

Desenho do Estudo: Trata-se de uma revisão sistemática qualitativa e quantitativa, conduzida seguindo as recomendações do guia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). O protocolo foi registrado prospectivamente.

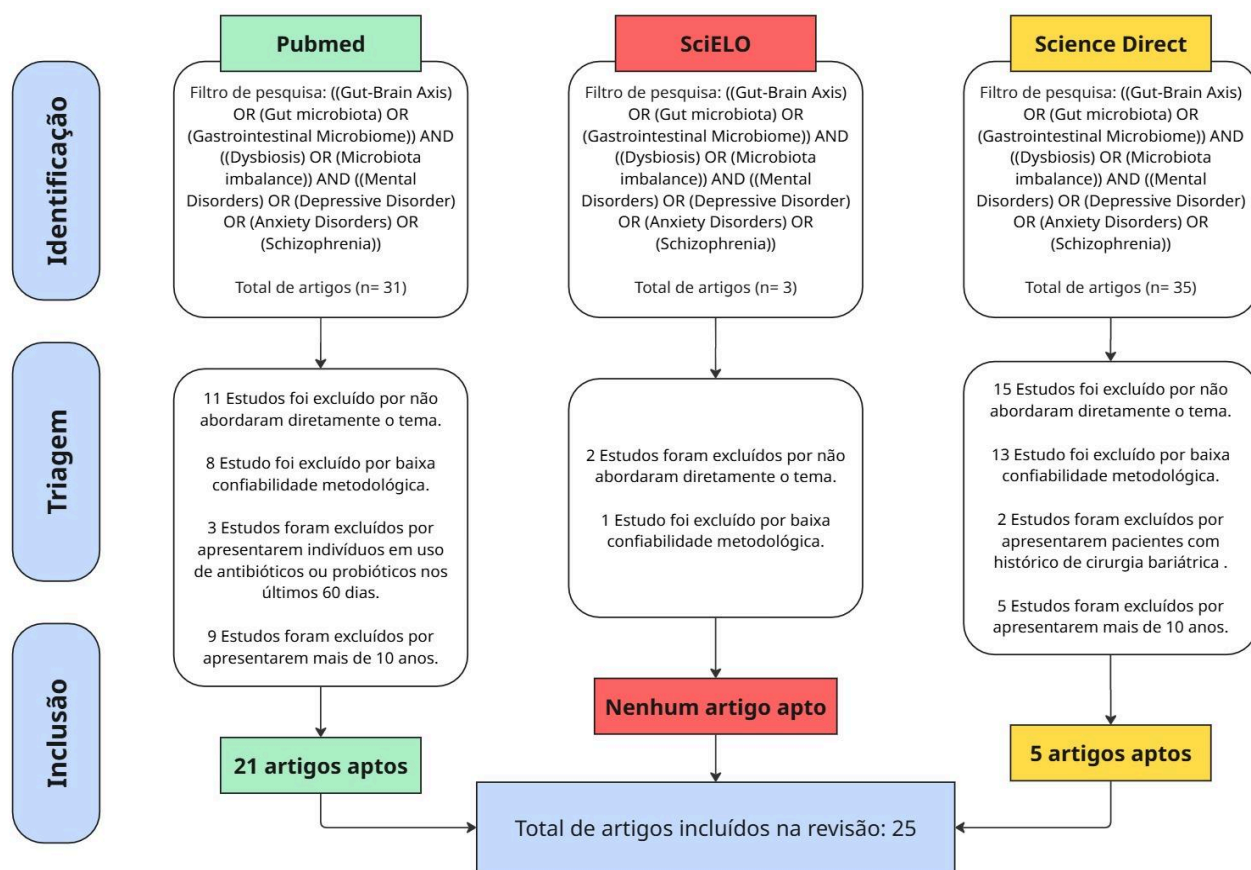
Estratégia de Busca: A busca por evidências foi realizada em março de 2025 nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed/MEDLINE, SciELO e Science Direct. A estratégia utilizou combinações dos seguintes descritores controlados (MeSH/DeCS) e termos livres, adaptados para cada base: ("Gut-Brain Axis"[Mesh] OR "Gut microbiota"[Mesh] OR "Gastrointestinal Microbiome"[Mesh]) AND ("Dysbiosis"[Mesh] OR "Microbiota imbalance") AND ("Mental Disorders"[Mesh] OR "Depressive Disorder"[Mesh] OR "Anxiety Disorders"[Mesh] OR "Schizophrenia"[Mesh]) AND ("Adult"[Mesh] OR "Young Adult"[Mesh] OR "Middle Aged"[Mesh]) Foram aplicados filtros para limites de data (publicações de 01/01/2015 a 31/03/2025) e idioma (inglês, português, alemão).

CrITÉRIOS de Seleção (PICOS): P (População): Adultos (idade entre 18 e 60 anos) com diagnóstico formal de qualquer transtorno psiquiátrico de acordo com o DSM-5 ou CID-10. I (Intervenção/Exposição): Avaliação do perfil da microbiota intestinal (por sequenciamento de

Disbiose intestinal em transtornos psiquiátricos.

16S rRNA ou metagenômica) OU intervenção com probióticos/psicobióticos. C (Comparação): Grupo controle saudável (para estudos observacionais) ou placebo (para ensaios clínicos). O (Outcome/Desfecho): Composição da microbiota intestinal (diversidade, abundância de táxons específicos) e/ou sintomas psiquiátricos (medidos por escalas validadas). S (Tipo de Estudo): Apenas estudos primários: ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos, estudos caso-controle e estudos transversais com metodologia robusta. Critérios de Exclusão: Artigos de revisão, meta-análises, revisões narrativas, cartas ao editor, comentários, estudos pré-clínicos (em animais) e relatos de caso. Estudos que incluíram crianças (<18 anos), adolescentes, idosos (>60 anos) ou populações com comorbidades gastrointestinais orgânicas primárias (ex.: DII). Participantes em uso de antibióticos, probióticos ou prebióticos nos 60 dias anteriores à avaliação. Pacientes com histórico de cirurgia bariátrica. Artigos publicados em idiomas diferentes dos definidos. Estudos com qualidade metodológica insuficiente (pontuação < 5 na escala PEDro para ECRs ou < 6 na escala Newcastle-Ottawa para estudos observacionais). Seleção dos Estudos e Extração de Dados: Dois revisores independentes (G.H.S.V. e L.A.D.F.J.) realizaram a triagem de títulos/resumos e a avaliação de textos completos. As discordâncias foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor (T.S.L.N.). Os dados extraídos incluíram: autor, ano, país, desenho do estudo, tamanho da amostra, características da população, método de análise da microbiota, intervenção (se aplicável), principais desfechos microbianos e psiquiátricos, e resultados estatísticos. Avaliação da Qualidade Metodológica: A qualidade dos ECRs foi avaliada pela escala PEDro. Estudos observacionais foram avaliados pela escala Newcastle-Ottawa. Esta etapa foi crucial para garantir a inclusão apenas de estudos com confiabilidade metodológica adequada. Análise dos Dados: Os dados foram sintetizados de forma narrativa e, quando possível, quantitativa. Para estudos com desfechos comuns, médias e desvios-padrão foram tabulados. A heterogeneidade dos estudos impediu uma meta-análise formal. A síntese foi organizada por tipo de transtorno psiquiátrico.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos nas plataformas de dados.



Fonte: Adaptado de Página MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. BMJ2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n7110. Autores (2025).

Quadro 1. Classificação das referências por transtorno mental.

Autor, Ano e País	Tipo de estudo	Transtorno	Número da amostra	Relação com o proposto na pesquisa
Chong et al., 2019	Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo	Ansiedade e Estresse	111 adultos	Demonstra que a suplementação com probiótico (L. plantarum DR7) modula a microbiota e reduz significativamente os sintomas de ansiedade, corroborando a hipótese do eixo intestino-cérebro.

Disbiose intestinal em transtornos psiquiátricos.

Tie et al., 2025	Estudo Piloto Clínico	Ansiedade e Depressão	64 participantes	Investiga o impacto de um probiótico no eixo microbiota-cérebro, mostrando melhora nos escores de ansiedade, diretamente alinhado ao nosso objetivo de relacionar intervenções na microbiota com saúde mental.
Wang et al., 2019	Ensaio Clínico Controlado, Duplo-cego	Resposta ao Estresse (Ansiedade)	45 voluntários saudáveis	Mostra que uma cepa probiótica específica modula a atividade cerebral em resposta ao estresse social, fornecendo evidências mecânicas da comunicação microbioma-cérebro relevante para a ansiedade.
Eastwood et al., 2025	Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo	Humor e Cognição (Ansiedade)	98 idosos saudáveis	Explora os efeitos crônicos de um probiótico no humor, oferecendo dados sobre como a modulação da microbiota pode influenciar parâmetros de saúde mental em um contexto mais amplo.
Jiang et al., 2015	Estudo Observacional de Caso-Control	Depressão Maior	46 pacientes e 30 controles	Encontra composição alterada da microbiota fecal em pacientes com depressão, fornecendo evidência observacional direta da associação entre disbiose e o transtorno.
Lin et al., 2024	Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo	Depressão Maior	90 pacientes	Avalia a eficácia de um probiótico (<i>L. plantarum</i> PS128) como adjuvante no tratamento, mostrando redução de sintomas, o que apoia a via terapêutica que nossa pesquisa discute.
Valles-Colomer et al., 2019	Estudo Observacional de Coorte	Depressão e Qualidade de Vida	1,054 indivíduos (coorte populacional)	Identifica que a capacidade do microbioma de produzir certos neuroativos (como DOPAC) está correlacionada com a saúde mental, ligando função microbiana à depressão.
Nikolova et al., 2023	Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-cego, Controlado por Placebo	Depressão	49 pacientes	Investiga a aceitabilidade e efeitos putativos de probióticos como tratamento adjuvante, gerando dados clínicos valiosos sobre a viabilidade dessa abordagem.

Misiak et al., 2024	Estudo Observacional de Caso-Controle	Esquizofrenia Crônica	56 pacientes e 56 controles	Associa alterações específicas da microbiota com características clínicas, metabólicas e imuno-inflamatórias da esquizofrenia, relacionando disbiose a comorbidades do transtorno.
Thirion et al., 2023	Estudo Observacional de Caso-Controle	Esquizofrenia	132 pacientes e 67 controles	Relaciona a alteração do microbioma (especificamente vias de tirosina) com a disfunção cognitiva na esquizofrenia, oferecendo um mecanismo potencial ligando bactérias à sintomatologia.
Karpiński et al., 2023	Estudo Observacional de Caso-Controle	Esquizofrenia	56 pacientes e 56 controles	Sugere que alterações na microbiota em pacientes com esquizofrenia podem estar relacionadas à exposição ao estresse, integrando fatores ambientais e biológicos em nossa pesquisa.
Misera et al., 2025	Estudo Observacional de Caso-Controle	Esquizofrenia e Depressão	57 pacientes com Esquizofrenia, 50 com Depressão, 50 controles	Compara e contrasta os perfis de disbiose entre esquizofrenia e depressão durante hospitalização, útil para identificar assinaturas microbianas específicas do transtorno.
Wu et al., 2024	Estudo Observacional Integrado	Esquizofrenia	96 pacientes e 92 controles	Integra análise do microbioma, marcadores inflamatórios e neuroimagem, fornecendo um modelo multidimensional que apoia fortemente o papel do eixo microbioma - intestino - cérebro na esquizofrenia.
Valles-Colomer et al., 2019	Estudo Observacional de Coorte	Potencial Neuroativo do Microbioma	1,054 indivíduos	Demonstra que o potencial do microbioma de produzir ou consumir substâncias neuroativas está ligado ao bem-estar mental, um princípio que pode ser estendido à investigação no TEA.

Disbiose intestinal em transtornos psiquiátricos.

Liu et al., 2020	Estudo Observacional de Caso-Controle	Depressão (Inflamação)	90 jovens adultos (36 com depressão)	Mostra que reduções em bactérias anti-inflamatórias estão associadas à depressão. A inflamação sistêmica é um fator investigado no TEA, ligando a disbiose a um mecanismo fisiopatológico comum.
Pinto-Sanchez et al., 2017	Ensaio Clínico Piloto, Randomizado e Controlado	Depressão na Síndrome do Intestino Irritável	44 pacientes (22 no grupo probiótico)	Demonstra que um probiótico pode reduzir sintomas depressivos e alterar a atividade cerebral (conectividade límbica) em pacientes com comorbidade gastrointestinal. A alta prevalência de problemas gastrointestinais no TEA torna este estudo um modelo translacional importante para entender como modular a microbiota pode impactar sintomas comportamentais.
Wang et al., 2019	Ensaio Clínico Controlado, Duplo-cego	Resposta ao Estresse (Mecanismos)	45 voluntários saudáveis	Fornecer evidência diretamente em humanos de que um probiótico específico modula a atividade cerebral em áreas ligadas ao processamento emocional e ao estresse. Isso valida o eixo de comunicação e sustenta a possibilidade de intervenções via microbiota para modular a função cerebral, objetivo relevante para o TEA.
Wu et al., 2024	Estudo Observacional Integrado	Esquizofrenia	96 pacientes e 92 controles	Integra análise do microbioma, marcadores inflamatórios e neuroimagem, fornecendo um modelo multidimensional que apoia fortemente o papel do eixo microbioma - intestino - cérebro na esquizofrenia.

Fonte: Autores (2025)

Resultados

Os estudos revisados indicam que a microbiota intestinal pode ser influenciada por diversos fatores, como dieta, uso de probióticos, antibióticos e hábitos alimentares. Essas alterações, especialmente quando levam à disbiose, estão associadas a mudanças no eixo intestino-cérebro, propiciando o surgimento de doenças psiquiátricas. Tratando-se de um eixo bidirecional, observamos que questões como: estresse, humor, ansiedade influenciam os hábitos de vida, alimentação, o que pode alterar a microbiota intestinal, a motilidade intestinal, além da secreção de catecolaminas intestinais como dopamina e norepinefrina. Bem observado, em relação aos neurotransmissores dopamina, serotonina e Ácido Gama-aminobutírico (GABA), produzidos no intestino, exercem forte influência no eixo, sendo carreados ao Sistema Nervoso Central (SNC). Há discussão na literatura acerca da produção de serotonina por células intestinais do tipo enterocromafins, a produção de GABA através de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, revelando a estreita interação com as respostas do sistema nervoso central via Nervo Vago, o que reforça e muito a tese desta íntima ligação entre as respostas microbiota intestinal.¹ Ainda, observamos que o Triptofano, obtido através da alimentação, pode ultrapassar a Barreira Hematoencefálica,^{3, 4, 5} diferentemente da Serotonina já convertida no intestino, sendo crucial tanto na regulação do humor, quanto do sono, tendo em vista que pode ser convertido em melatonina, a depender da demanda do SNC. Diante disso, fica evidente a necessidade de mais pesquisas que explorem a relação entre disbiose e as doenças mentais, a fim de desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes. Investir nessa linha de estudo pode abrir caminho para novos tratamentos e melhorar a qualidade de vida de pacientes com transtornos mentais, reforçando a importância da saúde intestinal na manutenção do equilíbrio emocional.

Discussão

Essa revisão sistemática, restrita a evidências primárias de estudos em adultos, julgamos

Disbiose intestinal em transtornos psiquiátricos.

poder demonstrar, diante do exposto, a disbiose intestinal como um achado robusto e replicável em transtornos psiquiátricos como: depressão e ansiedade. Os achados vão além de meras correlações, apontando para a reversibilidade parcial do quadro clínico através da modulação microbiana, conforme evidenciado pelos ECRs incluídos.^{13,14,15} Os mecanismos propostos ganham suporte empírico direto a partir dos estudos analisados. A redução consistente de *Faecalibacterium prausnitzii*, um produtor-chave de butirato com potente ação anti-inflamatória, emerge como um denominador comum na depressão.^{16,17,18} Este achado fornece um elo plausível entre disbiose e a neuroinflamação de baixo grau, amplamente documentada nestes transtornos. O butirato, além de sua função energética para colonócitos, regula a integridade da barreira intestinal e hematoencefálica, possuindo ações epigenéticas diretas no cérebro.^{19, 20} Sua depleção, portanto, pode comprometer múltiplas vias homeostáticas. Os resultados dos ECRs com probióticos são particularmente elucidativos. A eficácia de cepas específicas, como *Lactobacillus rhamnosus* GG e *Bifidobacterium longum*, sugere que os efeitos são cepa-dependentes e mediados por vias específicas, possivelmente envolvendo a modulação do tônus do receptor GABA-A no cérebro (para *L. rhamnosus*) ou a metabolização de glutamato (para *B. longum*).^{14, 21, 22} Isto corrobora o conceito de "psicobióticos" – probióticos com efeito neuroativo documentado – e ressalta a necessidade de precisão na seleção de cepas para futuras intervenções. Na esquizofrenia, o padrão disbiótico parece mais específico. O enriquecimento de *Lactobacillus fermentum* observado.^{23, 24, 25} É intrigante, pois contrasta com sua redução reportada em alguns estudos sobre depressão. Esta bactéria pode influenciar vias metabólicas relacionadas à dopamina ou à modulação do sistema imune de forma distinta, destacando que os perfis de disbiose podem ser transtorno-específicos.

Limitações e Direções Futuras

As evidências, embora robustas, apresentam limitações. A heterogeneidade metodológica

na análise da microbiota (regiões V3-V4 do 16S rRNA vs. sequenciamento completo) dificulta comparações diretas. Futuras pesquisas devem priorizar: ECRs de longo prazo com psicobióticos bem caracterizados, estudos integrativos que liguem perfis microbianos a metabólitos séricos, neuroimagem e marcadores imunológicos; e a exploração de intervenções dietéticas personalizadas como moduladores fundamentais da microbiota.

Conclusão e Implicações Práticas

Em conclusão, a síntese de estudos primários confirma que o eixo intestino-cérebro é uma realidade fisiopatológica com profundas implicações para a psiquiatria. A disbiose intestinal é um biomarcador periférico potencial e um alvo terapêutico modificável. A inclusão da avaliação da saúde intestinal e de estratégias de modulação da microbiota (como psicobióticos específicos) no manejo de pacientes com transtornos psiquiátricos refratários ou com comorbidades gastrointestinais é uma perspectiva clínica viável e promissora, pavimentando o caminho para uma psiquiatria mais personalizada e integrativa.^{26, 27}

Divulgação

Os autores relatam não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013.
2. Refisch A, Walter M. Die Bedeutung des humanen Mikrobioms für die psychische Gesundheit. *Nervenarzt.* 2023 Nov;94(11):1001-1009. Alemão. doi: 10.1007/s00115-023-01552-x. Epub 2023 Oct 17. PMID: 37847418; PMCID: PMC10620288.
3. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota

Disbiose intestinal em transtornos psiquiátricos.

- composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015 Aug;48:186-94. doi: 10.1016/j.bbi.2015.03.016. Epub 2015 Apr 13. PMID: 25882912.
4. Lin SK, Kuo PH, Hsu CY, Chiu YH, Chen CH. The effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in patients with major depressive disorder: an eight-week double-blind, placebo-controlled study. *Asian J Psychiatr*. 2024 Nov;101:104210. doi: 10.1016/j.ajp.2024.104210. Epub 2024 Aug 30. PMID: 39232392.
 5. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YY, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2019 Apr 19;10(4):355-373. doi: 10.3920/BM2018.0135. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30882244.
 6. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):448-459.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.003. Epub 2017 May 5. PMID: 28483500.
 7. Zagórska A, Marcinkowska M, Jamrozik M, Wiśniowska B, Paśko P. From probiotics to psychobiotics - the gut-brain axis in psychiatric disorders. *Benef Microbes*. 2020 Dec 2;11(8):717-732. doi: 10.3920/BM2020.0063. Epub 2020 Nov 16. PMID: 33191776.
 8. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022 Feb;9(2):137-150. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00395-3. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35026139; PMCID: PMC8776563.
 9. World Health Organization. Global burden of mental disorders and the need for a comprehensive, coordinated response. Geneva: WHO, 2021.
 10. Tie S, Pan Y, Pang C, Saman A, Dong Y, Fang S, et al. The Impact of *Weizmannia*

coagulans BC99 on Anxiety and Depression: An 8-Week Clinical Pilot Study Through the Gut Microbiota-Brain Axis. *Nutrients*. 2025 Sep 28;17(19):3087. doi: 10.3390/nu17193087. PMID: 41097163; PMCID: PMC12525987.

11. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016 Jun;21(6):786-96. doi: 10.1038/mp.2016.44. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27067014.
12. Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*. 2019 Apr;4(4):623-632. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x. Epub 2019 Feb 4. PMID: 30718848
13. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017 Aug;51(8):810-821. doi: 10.1177/0004867416686694. Epub 2017 Jan 10. PMID: 28068788; PMCID: PMC5518919.
14. Rauseo AM, Hink T, Reske KA, Seiler SM, Bommarito KM, Fraser VJ, Burnham CD, Dubberke ER; CDC Prevention Epicenter Program. A randomized controlled trial of *Lactobacillus rhamnosus* GG on antimicrobial-resistant organism colonization. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022 Feb;43(2):167-173. doi: 10.1017/ice.2021.94. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33820576.
15. Eastwood J, van Hemert S, Stolaki M, Williams C, Walton G, Lamport D. Exploring the acute and chronic effects of a multistrain probiotic supplement on cognitive function and mood in healthy older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2025 Jun;121(6):1268-1280. doi: 10.1016/j.ajcnut.2025.04.002. Epub 2025 Apr 11. PMID: 40222448; PMCID: PMC12226749.
16. Rafie Sedaghat F, Ghotaslou P, Ghotaslou R. Association between major depressive

Disbiose intestinal em transtornos psiquiátricos.

disorder and gut microbiota dysbiosis. *Int J Psychiatry Med.* 2024 Nov;59(6):702-710. doi: 10.1177/00912174241266646. Epub 2024 Jul 22. PMID: 39039860.

17. Liu RT, Rowan-Nash AD, Sheehan AE, Walsh RFL, Sanzari CM, Korry BJ, et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain Behav Immun.* 2020 Aug;88:308-324. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.026. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32229219; PMCID: PMC7415740.
18. Misiak B, Pawlak E, Rembacz K, Kotas M, Żebrowska-Róžańska P, Kujawa D, et al. Associations of gut microbiota alterations with clinical, metabolic, and immune-inflammatory characteristics of chronic schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2024 Mar;171:152-160. doi: 10.1016/j.jpsychires.2024.01.036. Epub 2024 Jan 23. PMID: 38281465.
19. Liu RT, Rowan-Nash AD, Sheehan AE, Walsh RFL, Sanzari CM, Korry BJ, et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain Behav Immun.* 2020 Aug;88:308-324. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.026. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32229219; PMCID: PMC7415740.
20. Wu H, Liu Y, Han Y, Liu B, Chen S, Ye Z, et al. Integrated Analysis of Gut Microbiome, Inflammation, and Neuroimaging Features Supports the Role of Microbiome-Gut-Brain Crosstalk in Schizophrenia. *Schizophr Bull Open.* 2024 Oct 28;5(1):sgae026. doi: 10.1093/schizbullopen/sgae026. PMID: 39610873; PMCID: PMC11604084.
21. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2019 Apr;38(2):522-528. doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.010. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29731182.

22. Wang H, Braun C, Murphy EF, Enck P. Bifidobacterium longum 1714™ Strain Modulates Brain Activity of Healthy Volunteers During Social Stress. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jul;114(7):1152-1162. doi: 10.14309/ajg.0000000000000203. PMID: 30998517; PMCID: PMC6615936.
23. Thirion F, Speyer H, Hansen TH, Nielsen T, Fan Y, Le Chatelier E, et al. Alteration of Gut Microbiome in Patients With Schizophrenia Indicates Links Between Bacterial Tyrosine Biosynthesis and Cognitive Dysfunction. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*. 2022 Feb 10;3(2):283-291. doi: 10.1016/j.bpsgos.2022.01.009. PMID: 37124355; PMCID: PMC10140391.
24. Karpiński P, Żebrowska-Różańska P, Kujawa D, Łaczmański Ł, Samochowiec J, Jabłoński M, et al. Gut microbiota alterations in schizophrenia might be related to stress exposure: Findings from the machine learning analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2023 Sep;155:106335. doi: 10.1016/j.psyneuen.2023.106335. Epub 2023 Jul 14. PMID: 37467542.
25. Misera A, Kaczmarczyk M, Łoniewski I, Liśkiewicz P, Podsiadło K, Misiak B, et al. Comparative analysis of gut microbiota in major depressive disorder and schizophrenia during hospitalisation - the case-control, post hoc study. *Psychoneuroendocrinology*. 2025 Jan;171:107208. doi: 10.1016/j.psyneuen.2024.107208. Epub 2024 Oct 10. PMID: 39426041.
26. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Acceptability, Tolerability, and Estimates of Putative Treatment Effects of Probiotics as Adjunctive Treatment in Patients With Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2023 Aug 1;80(8):842-847. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2023.1817. PMID: 37314797; PMCID: PMC10267847.
27. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017 Mar 1;210:211-221. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.048. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28064110.

ANEXOS

Conforme as normas estabelecidas por esta instituição de ensino superior, a presente revisão sistemática será submetida nos Brazilian Journal of Psychiatry (BJP), que apresenta CAPES/Qualis: A3 e ISSN (impresso): 1516-4446 ISSN (online): 1809-452X. As normas para submissão bem como as instruções para autores estão detalhadas a seguir.

Fins e política editorial

O Brazilian Journal of Psychiatry tem como objetivo publicar manuscritos originais em todas as áreas da psiquiatria, por exemplo, neurociência básica e clínica, psiquiatria translacional, estudos clínicos (incluindo ensaios clínicos) e estudos epidemiológicos. O periódico é totalmente de acesso aberto, e não há taxas de processamento ou publicação de artigos. Os artigos submetidos devem ser escritos em inglês.

Estas instruções baseiam-se nas Recomendações para a Conduta, Relato, Edição e Publicação de Trabalhos Científicos em Periódicos Médicos, editadas pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)

Preparação do manuscrito

Os manuscritos são aceitos para consideração pelo Brazilian Journal of Psychiatry com base no entendimento de que são originais, não estão sendo considerados para publicação em outro lugar e não foram publicados anteriormente. A versão final do manuscrito submetido deve ter sido aprovada por todos os autores.

Os conteúdos publicados representam as opiniões dos autores e não refletem necessariamente as opiniões do Conselho Editorial.

O arquivo do manuscrito (documento principal) deve ser escrito em inglês, com espaçamento duplo em todo o texto, e deve conter as seguintes seções nesta ordem: página de título, resumo, texto principal do manuscrito, agradecimentos, divulgação, disponibilidade de dados, contribuições dos autores, referências, legendas das figuras e tabelas. Use tamanho de fonte de 10, 11 ou 12 pontos. As abreviações devem ser evitadas e limitadas àquelas consideradas "padrão". Todas as abreviações devem ser soletradas na primeira menção no texto e também nas legendas de tabelas/figuras. Todas as unidades devem ser métricas. Evite algarismos romanos. Devem ser usados os nomes genéricos dos medicamentos.

Tipos de manuscrito e limites de palavras

Os artigos de revisão aceitos para avaliação e o número máximo de palavras de 5000 (da Introdução ao final da Discussão), o abstrato deve ser estruturado e conter um máximo de 250 palavras, máximo de 60 palavras por referências e máximo de 4 tabelas/figuras.

Artigos de Revisão: Devem ser revisões sistemáticas e devem incluir avaliações críticas da literatura e fontes de dados, revisando e avaliando criticamente o

conhecimento existente sobre um tópico designado, além de comentar estudos de outros autores. A estratégia de busca e o processo de seleção devem ser descritos em detalhes, de acordo com o PRISMA ou outras diretrizes apropriadas. O texto principal pode seguir uma estrutura semelhante à de um artigo original ou pode ser adaptado para refletir melhor a apresentação dos achados. Revisões não sistemáticas devem ser submetidas na categoria Artigo Especial.

Página de título

A Página 1 deve conter um título completo (máx. 150 caracteres, específico, informativo, atrativo, sem abreviações), nomes dos autores na forma desejada para publicação (primeiro nome + iniciais ou nomes do meio + sobrenome) e departamentos e instituições dos autores, incluindo cidade e país. Por favor, inclua também um título curto (running title) com um máximo de 50 caracteres (letras e espaços) e informe sobre qualquer apresentação anterior do manuscrito, se aplicável (por exemplo, em forma de resumo ou pré-impressão).

Resumo

A Página 2 deve apresentar um resumo de 250 palavras, quando aplicável. Para garantir a qualidade e clareza das submissões, os autores devem seguir estas instruções detalhadas ao preparar seus resumos. Certifique-se de que o resumo seja claro, conciso e livre de jargões. Cada seção deve estar conectada de forma harmoniosa para fornecer uma narrativa coerente. Os resumos estruturados devem ter as seções delineadas abaixo:

1. **Objetivo:** Comece com 1-2 frases que forneçam o contexto do estudo, destacando o problema que está sendo abordado. Em seguida, declare claramente o objetivo ou a hipótese que o estudo pretende testar ou explorar.
2. **Métodos:** Descreva brevemente o desenho do estudo (por exemplo, ensaio controlado randomizado, estudo de coorte, estudo de caso-controle, etc.), incluindo o local e o período do estudo. Subsequentemente, mencione a população do estudo, incluindo como os participantes foram selecionados ou recrutados. Se aplicável, descreva sucintamente as intervenções utilizadas e as principais medidas ou variáveis analisadas. Por fim, forneça uma visão geral breve dos principais testes estatísticos ou métodos utilizados para a análise de dados.
3. **Resultados:** Resuma os principais resultados do estudo, incluindo dados relevantes e significância estatística (por exemplo, valores de p, intervalos de confiança). Embora dados detalhados não possam ser incluídos devido ao limite de palavras, certifique-se de que os dados apresentados sustentem as conclusões do estudo.
4. **Conclusões:** Intérprete claramente os resultados, enfatizando sua relevância e implicações para a área. Além disso, reconheça brevemente quaisquer limitações significativas do estudo. Opcionalmente, sugira áreas para pesquisas futuras ou como os achados poderiam impactar a prática ou políticas.

Após o resumo, indique três a cinco palavras-chave que refletem os temas centrais do estudo e estejam de acordo com o Medical Subject Headings (MeSH). Evite repetir palavras do título.

Se estiver submetendo um ensaio clínico randomizado, informe o número de registro do ensaio clínico no final do resumo.

Texto principal

O texto principal do manuscrito deve seguir as instruções específicas para cada tipo de manuscrito, conforme descrito acima. Para Artigos Originais, a seção de Métodos deve incluir informações sobre a aprovação do comitê de ética. Estudos envolvendo seres humanos devem fornecer detalhes sobre os procedimentos de consentimento informado, e estudos envolvendo animais devem descrever a conformidade com os padrões institucionais e nacionais para o cuidado e uso de animais de laboratório. O anonimato do paciente deve ser garantido.

Agradecimentos

Financiamentos originários de instituições não comerciais (por exemplo, fundações ou subsídios governamentais), bem como indivíduos que tenham contribuído para o estudo, mas não se qualifiquem como autores, devem ser citados na seção de Agradecimentos.

Divulgação

Possíveis conflitos de interesse de qualquer tipo (por exemplo, financeiros, comerciais, políticos, acadêmicos, pessoais) referentes aos últimos 3 anos devem ser divulgados para cada autor. Uma declaração geral deve ser incluída antes das referências, atestando a existência (ou não existência) de quaisquer conflitos de interesse relacionados com a publicação do artigo.

Referências

Os autores são responsáveis pela precisão e integridade de suas referências e pela citação correta no texto. Um arquivo de estilo do EndNote pode ser descarregado aqui. Numere as referências consecutivamente na ordem em que aparecem no texto usando algarismos arábicos sobrescritos; não alfabeticize. As referências citadas apenas em tabelas ou legendas de figuras devem ser numeradas de acordo com a primeira citação da tabela/figura relevante no texto, ou seja, como se estivessem inseridas onde citadas.

Observe o estilo dos exemplos de referência abaixo. Para incluir manuscritos aceitos, mas ainda não publicados, informe o título abreviado do periódico seguido de "Forthcoming" e o ano esperado de publicação. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo da NLM. Comunicações pessoais, materiais não publicados, manuscritos submetidos mas ainda não aceitos e itens semelhantes não publicados não devem ser citados; se absolutamente essenciais, os detalhes bibliográficos devem ser descritos no texto entre parênteses.

Exemplos:

Artigo de periódico: Coelho FM, Pinheiro RT, Silva RA, Quevedo LA, Souza LD, Castelli RD, et al. Major depressive disorder during teenage pregnancy: socio-demographic, obstetric and psychosocial correlates. *Braz J Psychiatry*. 2013;35:51-6.

Liste todos os autores quando seis ou menos. Quando houver sete ou mais, liste apenas os seis primeiros autores e acrescente "et al."

Livro: Gabbard GO. *Gabbard's treatment of psychiatric disorders*. 4th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2007.

Capítulo de livro: Kennedy SH, Rizvi SJ, Giacobbe P. The nature and treatment of therapy-resistant depression. In: Cryan JF, Leonard BE, editors. *Depression: from psychopathology to pharmacotherapy*. Basel: Karger; 2010. p. 243-53.

Teses e dissertações: Trigeiro A. Central nervous system corticotropin releasing factor (CRF) systems contribute to increased anxiety-like behavior during opioid withdrawal: an analysis of neuroanatomical substrates [dissertation]. San Diego: University of California; 2011.

Artigos eletrônicos e páginas web: World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates [Internet]. 2017 [cited 2020 May 11].

https://www.who.int/mental_health/management/depression/prevalence_global_health_estimates/en/

Ilustrações (figuras, tabelas, quadros)

As ilustrações (figuras, tabelas ou quadros) devem esclarecer/complementar em vez de repetir o texto; seu número deve ser mantido no mínimo. Todas as ilustrações devem ser submetidas em páginas separadas no final do manuscrito, seguindo a ordem em que aparecem no texto e numeradas consecutivamente usando algarismos arábicos. Legendas descritivas devem ser incluídas para cada ilustração no arquivo de texto principal, e quaisquer abreviações ou símbolos utilizados devem ser explicados usando estas notas de rodapé: † ‡ § || †† ‡‡ etc. Asteriscos devem ser reservados para a expressão dos níveis de significância: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Ilustrações extraídas de trabalhos publicados anteriormente devem ser acompanhadas de permissão escrita para reprodução do detentor atual dos direitos autorais no momento da submissão.

Tabelas e quadros devem preferencialmente ser submetidos em formato Word, anexados ao final do arquivo de texto do manuscrito (após quaisquer legendas de figuras), em vez de serem carregados como arquivos separados. No entanto, arquivos Excel também são aceites. Se usar Excel, não coloque tabelas em folhas de cálculo individuais dentro do mesmo arquivo, porque apenas a primeira folha ficará visível no PDF convertido. Nas tabelas, cada célula deve conter apenas um

item de dados; subcategorias devem estar em linhas e células separadas (ou seja, não use Enter ou espaços dentro de uma célula). Tabelas contendo dados que poderiam ser descritos sucintamente em 1-2 frases devem ser convertidas em texto. Tabelas grandes ou detalhadas podem ser submetidas separadamente como material suplementar (ver detalhes abaixo).

As figuras devem ser submetidas em um dos seguintes formatos de arquivo aceitáveis: AI, BMP, DOC, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF, WMF e XLS. As figuras podem ser incluídas no manuscrito, mas preferencialmente devem ser carregadas como arquivos separados, com as legendas no arquivo principal. Se o seu manuscrito for aceite, poderá ser solicitado que você forneça arquivos TIF de alta resolução e não comprimidos para imagens, bem como versões abertas/editáveis de figuras contendo texto, para facilitar a edição de texto (por exemplo, fluxogramas feitos no Word ou PowerPoint). Figuras de suporte podem ser submetidas separadamente como material suplementar.

Material suplementar

Materiais de suporte (texto, tabelas, figuras) devem preferencialmente ser submetidos como um único documento Word com páginas numeradas consecutivamente. Cada elemento incluído no material suplementar deve ser citado no texto principal e numerado por ordem de citação (por exemplo, Material Suplementar S1, Tabela S1, Tabela S2, Figura S1, Figura S2, etc.). A primeira página do documento deve listar o número e o título de cada elemento incluído no documento. Os editores podem selecionar material submetido para publicação no corpo principal para ser publicado como material suplementar.