

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

MARIA BEATRIZ VIDAL PONTES FERREIRA

**EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO: IMPLICAÇÕES NO TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR**

RIO DE JANEIRO

2025

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”
UNIGRANRIO

MARIA BEATRIZ VIDAL PONTES FERREIRA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza
Herdy”, como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Marta Cristina da Cunha Rodrigues

RIO DE JANEIRO
2025

MARIA BEATRIZ VIDAL PONTES FERREIRA

**EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO: IMPLICAÇÕES NO TRANSTORNO
DEPRESSIVO MAIOR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade do Grande Rio "Prof. José de Souza
Herdy", como requisito parcial para a obtenção do
título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Marta Cristina da Cunha Rodrigues

Aprovada em:

Barra da Tijuca, 04 de novembro de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br MARTA CRISTINA DA CUNHA RODRIGUES
Data: 27/10/2025 21:01:51-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Marta Cristina da Cunha Rodrigues (orientador)

Carlos José Ferreira da Silva
Prof. Carlos José Ferreira da Silva

Leticia Maria da Silva Antonio
Prof. Leticia Maria da Silva Antonio

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha orientadora por ter me ajudado com a escrita do trabalho e à professora de TCC Thuany, que foi essencial para esse processo ser mais calmo, sempre tirando dúvidas e acolhendo quando necessário.

Aos participantes da banca pela disponibilidade e por reservar parte do tempo para me ouvir defendendo o trabalho, além das críticas construtivas.

Aos meus amigos de infância e de outras circunstâncias, especialmente aqueles que sempre estiveram comigo, me motivando, eu agradeço por tudo.

Agradeço às minhas amigas da faculdade, sem elas, a vida acadêmica seria menos colorida. Foi muito importante ter o apoio, o companheirismo e o acolhimento nos momentos mais desafiadores dessa jornada. Um obrigada em especial à Ana Luisa Abdon e à Julia Constantino.

Agradeço ao meu namorado Luigi por não ter desistido de mim durante todo o processo, que sempre foi muito paciente e fez questão de me mostrar como eu sou capaz.

Agradeço à minha psicóloga e ao meu psiquiatra, sem o auxílio deles, também não seria possível.

Por último, porém não menos importante, agradeço à minha família, em especial à minha mãe, à minha tia, ao meu irmão Gael e à minha avó. Vó, obrigada por todo o apoio financeiro e emocional. Se eu pude ter a educação privilegiada que tive todos esses anos, devo a você. Obrigada por tudo.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Relação da disbiose com a depressão.....	11
Figura 2: Comunicação do eixo microbiota-intestino-cérebro em condições saudáveis e não saudáveis.....	12
Figura 3: Comparação entre peso e comportamento entre o grupo CON e o grupo CUMS.....	14
Figura 4: Comparação comportamental entre o grupo FMT-CON e o grupo FMT-CUMS.....	15
Figura 5: Comparação de expressão de citocinas e IDO1 entre o FMT-CON e FMT-CUMS.....	16
Figura 6: Alterações da expressão gênica da IL-6 após 4 semanas em tratamento com probiótico em pacientes com transtorno depressivo maior.....	17
Figura 7: Variação da Pontuação do BDI e da concentração sérica de hs-CRP após 8 semanas de tratamento com suplementação probiótica.....	18
Figura 8: Evolução da média dos escores da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD-17) durante as 8 semanas de tratamento, comparando o grupo probiótico com o grupo placebo.....	19
Figura 9: Evolução da média dos escores da Inventário de Sintomatologia Depressiva - Auto-relatado (IDS-SR), durante as 8 semanas de tratamento, comparando o grupo probiótico com o grupo placebo.....	20
Figura 10: Avaliação por meio da escala Impressão Clínica Global - Melhora.....	21

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 METODOLOGIA.....	12
3 RESULTADOS.....	13
4 DISCUSSÃO.....	21
5 CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS.....	24

EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO: IMPLICAÇÕES NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

Maria Beatriz Vidal Pontes Ferreira¹

Marta Cristina da Cunha Rodrigues²

RESUMO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um transtorno psiquiátrico recorrente que compromete a qualidade de vida do indivíduo de maneira funcional e psicossocial. Estudos apontam a importância do papel da microbiota intestinal como moduladora de funções neurológicas afetando o comportamento. Essa comunicação com o Sistema Nervoso Central (SNC) é bidirecional e ocorre através do eixo microbiota-intestino-cérebro. Esta pesquisa teve como objetivo compreender e analisar a relação do eixo microbiota-intestino-cérebro e o TDM, enfatizando a relevância na fisiopatologia e nas perspectivas terapêuticas. Trata-se de uma revisão integrativa de abordagem qualitativa, realizada nas bases Pubmed, ScienceDirect, Google Acadêmico e SciELO, com publicações entre 2001 e 2024. Os estudos analisados mostraram que a disbiose intestinal está associada ao aumento do quadro inflamatório, levando a neuroinflamação. Além disso, a modulação da microbiota intestinal por meio da suplementação probiótica pode contribuir para melhora da sintomatologia da depressão e, futuramente, ser vista como um tratamento adjunto em casos de Depressão Resistente ao Tratamento. Conclui-se, então, que o eixo microbiota-intestino-cérebro desempenha um papel significativo na fisiopatologia do TDM, com novas perspectivas no tratamento e, conseqüentemente, a melhoria na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Transtorno Depressivo Maior. Microbiota intestinal. Eixo intestino-cérebro. Disbiose. Probióticos.

¹ Graduando(a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

² Biomédica, Doutora em Ciências, Docente da Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

ABSTRACT

Major Depressive Disorder (MDD) is a recurrent psychiatric disorder that functionally and psychosocially impairs the individual's quality of life. Studies highlight the important role of gut microbiota as a modulator of neurological functions, influencing behavior. This communication with the Central Nervous System (CNS) is bidirectional and occurs through the gut-brain-microbiota axis. This research aimed to understand and analyze the relationship between the gut-brain-microbiota axis and MDD, emphasizing its relevance in pathophysiology and therapeutic perspectives. It is an integrative review with a qualitative approach, conducted in the PubMed, ScienceDirect, Google Scholar, and SciELO databases, covering publications from 2001 to 2024. The analyzed studies showed that intestinal dysbiosis is associated with increased inflammatory responses, leading to neuroinflammation. Furthermore, modulation of gut microbiota through probiotic supplementation may contribute to the improvement of depressive symptoms and, in the future, be considered an adjunctive treatment for cases of Treatment-Resistant Depression. It is concluded that the gut-brain-microbiota axis plays a significant role in the pathophysiology of MDD, offering new perspectives for treatment and, consequently, improving patients' quality of life.

Keywords: Major Depressive Disorder. Gut microbiota. Gut-brain axis. Dysbiosis. Probiotics.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma doença psiquiátrica, altamente recorrente e crônica, podendo ser nociva em relação à capacidade de autonomia, de trabalhar, de se comunicar, de aprender, prejudicando, assim, a qualidade de vida do indivíduo de maneira funcional e psicossocial (DOS SANTOS et al., 2020). Além do humor deprimido, o TDM traz um sofrimento excessivo, uma vez que há a possibilidade de levar ao sentimento abundante de culpa, à auto depreciação, aos pensamentos suicidas, e de deteriorar, também, a parte cognitiva, dificultando o processo de tomar decisões e de concentração (MÔNEGO et al., 2022).

É válido ressaltar que, segundo o Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), o TDM é uma das classificações inseridas na categoria mais ampla de transtornos depressivos, sendo considerado, também, como o mais grave. Os fatores de risco para o desenvolvimento deste pode ser de vieses: temperamentais, aumentando a probabilidade de episódios depressivos quando o indivíduo é exposto a acontecimentos estressantes por meio do neuroticismo (afetividade negativa); ambientais, sobretudo na infância repleta de experiências adversas de diferentes tipos; genéticos e fisiológicos com sua herdabilidade de 40% e a chance de desenvolver a doença aumentada de 2 a 4 vezes ao possuir parentes de primeiro grau com o transtorno em relação ao resto da população; e os modificadores de curso com a presença de transtornos maiores não relacionados ao humor, por exemplo, transtorno obsessivo-compulsivo e relacionados, transtornos alimentares, ansiedade, traumas, o uso de substâncias, elevando, também, o risco de desenvolver depressão (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022).

Estima-se que cerca de 300 milhões de indivíduos são afetados pela depressão. O Brasil apresenta a maior prevalência na América Latina com 11,5 milhões de brasileiros, representando 5,8% da população brasileira, e, mundialmente, perde apenas para os Estados Unidos da América. É relatado que, aproximadamente, 800 mil pessoas morrem por ano de suicídio (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Nessa perspectiva, é notório que a depressão é uma questão de saúde pública (FERRARI et al., 2012) e há a necessidade de estudá-la e tratá-la com seriedade.

A patogênese da depressão é explicada por hipóteses, das quais a principal é a monoaminérgica, baseada no desequilíbrio químico das monoaminas, com

protagonismo da serotonina (5-HT), da dopamina (DA) e da norepinefrina (NE). No entanto, existem outras relevantes como a hipótese envolvendo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que está diretamente ligada ao aumento do hormônio glicocorticóide cortisol pelo estresse crônico, o que levaria à atrofia do hipocampo e à diminuição da neurogênese, contribuindo para aparição dos sintomas depressivos (BELMAKER; AGAM, 2008). Nesse contexto, além dessas teorias clássicas, a microbiota intestinal desempenha um papel importante na patogenia da depressão por meio do eixo microbiota-intestino-cérebro (ORTEGA et al., 2021).

O atual estudo torna-se pertinente, principalmente para uma perspectiva terapêutica. A Depressão Resistente ao Tratamento (DRT) é uma condição sobre cuja definição ainda não há um consenso, no entanto, a mais aceita é a tentativa falha de tratamento feito através de dois ou mais antidepressivos com a dose correta e acompanhamento adequado. Os pacientes com TDM geralmente começam a farmacoterapia usando inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) ou inibidores de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) (O'CONNOR et al., 2023) e acabam não conseguindo responder ao tratamento convencional de maneira satisfatória, podendo levar ao quadro de DRT (MCINTYRE et al., 2023). Nessa conjuntura, é necessário ter diferentes estratégias terapêuticas para esses indivíduos, como a inserção de probióticos que poderão modular a microbiota a favor da recuperação do quadro depressivo (ZHU; TU; CHEN, 2022).

Estima-se que haja 100 trilhões de microrganismos no intestino que medeiam processos químicos, consomem, armazenam e distribuem energia, e que possuem a capacidade de se autorreplicar (BÄCKHED et al., 2005). A microbiota intestinal tem um papel de extrema importância para a vida do ser humano por ter uma influência não somente na nutrição, mas também na fisiologia (QUIN; et al., 2010). Elas têm um papel no equilíbrio da barreira intestinal, na distribuição de gordura, na motilidade intestinal, na absorção de nutrientes (CRYAN; DINAN, 2012) (BERCIK, COLLINS, VERDU; 2012) e no funcionamento e desenvolvimento da resposta imune inata e adaptativa, promovendo respostas inflamatórias locais e sistêmicas (ROUND; O'CONNELL; MAZMANIAN, 2009) (OLSZAK et al., 2012). Além disso, são responsáveis pela produção e secreção de neurotransmissores como a serotonina, dopamina e noradrenalina, os quais estão diretamente ligados à depressão (SONALI et al., 2022).

A disbiose intestinal é uma condição em que ocorre redução de microrganismos benéficos e um aumento de microrganismos patogênicos, trazendo, assim, prejuízos à homeostase imunológica e nervosa (CHIDAMBARAM et al., 2022). Essa condição afeta funções neurológicas por meio do aumento de permeabilidade da barreira intestinal, permitindo a passagem de fragmentos bacterianos como os lipopolissacarídeos (LPS) para a circulação sanguínea. Os LPS ativam o sistema imune através de liberação de citocinas pró-inflamatórias, que são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, gerando neuroinflamação (figura 1). A neuroinflamação é conhecida por prejudicar regiões como o hipocampo, o qual é fundamental para a regulação do humor, e com isso, pode contribuir para o desenvolvimento da depressão (MAES; KUBERA; LEUNIS, 2008).

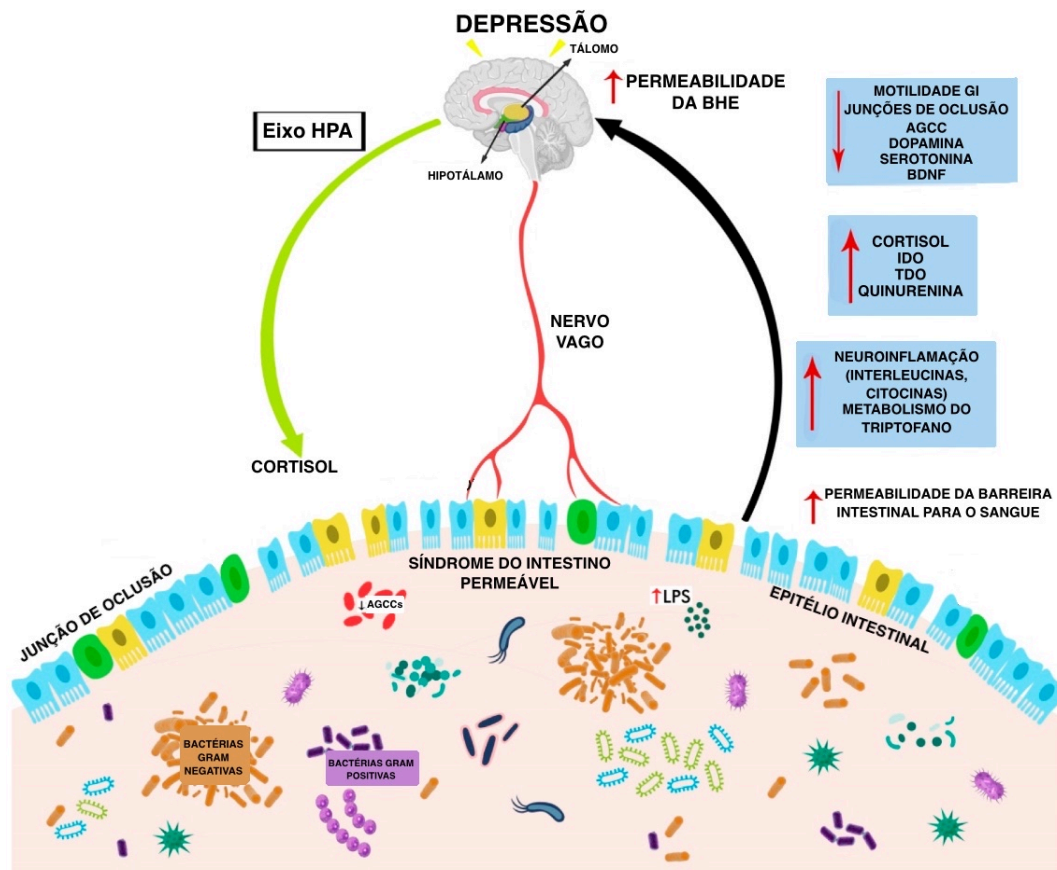


Figura 1: Relação da disbiose com a depressão. Fonte: Adaptada de SONALI et al., 2022.

O eixo microbiota-intestino-cérebro é uma comunicação feita de forma bidirecional. A microbiota intestinal consegue modular o sistema nervoso central, o sistema nervoso entérico e os sistemas neuroendócrino e neuroimune (BORRE et al., 2014). O nervo vago tem um papel fundamental no eixo, pois é por ele que

acontece a comunicação. Ele permite que os sinais viscerais sensoriais do intestino cheguem até o sistema nervoso central e façam mudanças no humor e o cérebro manda sinais e muda fisiologicamente o intestino (figura 2) Portanto, quando há disbiose no intestino, há a desregulação de todo esse eixo, podendo trazer consequências, inclusive, para saúde mental (SUGANYA; KOO, 2020).

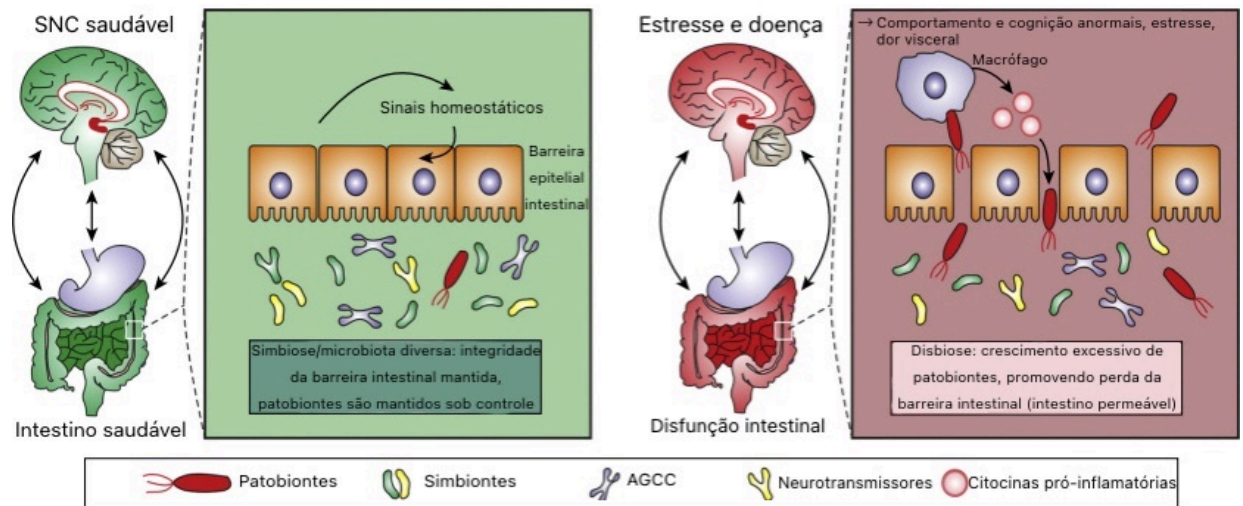


Figura 2: Comunicação do eixo microbiota-intestino-cérebro em condições saudáveis e não saudáveis. Fonte: Adaptado de Borre et. al, 2014.

Os probióticos são microrganismos já existentes na flora intestinal que são capazes de reduzir bactérias patogênicas que liberam componentes tóxicos, modulando positivamente a microbiota intestinal. Os gêneros mais comuns de serem utilizados nos probióticos são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (ALVAREZ-OLMOS; OBERHELMAN, 2001). Por serem lacto-ácidas, conseguem diminuir o pH do intestino diminuindo o crescimento de bactérias patogênicas e voltando ao estado de homeostase da microbiota intestinal (DORON; GORBACH, 2006). Desse modo, existe interesse em compreender se o tratamento com probióticos consegue melhorar o quadro depressivo.

O objetivo do estudo é compreender e analisar a relação do eixo microbiota-intestino-cérebro com o TDM enfatizando a relevância desta interação no contexto da fisiopatologia e das perspectivas para o tratamento do TDM.

2 METODOLOGIA

O atual estudo baseia-se em uma pesquisa bibliográfica de revisão integrativa com abordagem qualitativa que sintetiza e analisa a interação do eixo

microbiota-intestino-cérebro com o Transtorno Depressivo Maior. Nesse contexto, para o levantamento de artigos foram utilizados os bancos de dados como: Pubmed, ScienceDirect, Google Acadêmico e Scielo. Nesse sentido, as palavras-chave foram: “eixo intestino-cérebro”, “microbiota intestinal”, “disbiose”, “transtorno depressivo maior”, “probióticos” sendo aplicados operadores booleanos “AND” ou “OR” conectando os termos a fim de ter uma especificidade maior nas referências abordadas.

Como critérios de inclusão foram selecionados trabalhos em língua inglesa e portuguesa, publicados entre 2001 a 2024, sendo artigos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos. Em contrapartida, os critérios de exclusão foram artigos publicados antes do ano de 2000 e artigos de opinião.

3 RESULTADOS

O estudo de Li e colaboradores (2019) analisou a relação do eixo microbiota-intestino-cérebro e o TDM por meio da realização de um Transplante de Microbiota Fecal (FMT) em modelo animal. O estudo foi conduzido com dois estágios. No estágio 1 foram usados 32 camundongos machos de 8 semanas de idade e randomizados em dois grupos: grupo controle (grupo CON) e grupo submetido ao procedimento de estresse leve crônico imprevisível (grupo CUMS). Para analisar comportamentos depressivos e ansiosos, foram utilizados testes comportamentais como o Teste de Preferência a Sacarose (SPT), um indicador de anedonia; Teste de Campo Aberto (OFT), indicador de comportamento exploratório; Labirinto em Cruz Elevado (EPM), que avalia o comportamento ansioso; e o Teste de Nado Forçado (FST), responsável por avaliar o desespero comportamental. A figura 3 mostra que os camundongos que foram submetidos ao procedimento CUMS demonstraram perda de peso significativa, além de comportamentos ansiosos e depressivos em comparação aos camundongos CON. Após realizar os testes comportamentais, os camundongos de ambos os grupos foram eutanasiados e parte do ceco e do hipocampo foram recolhidos.

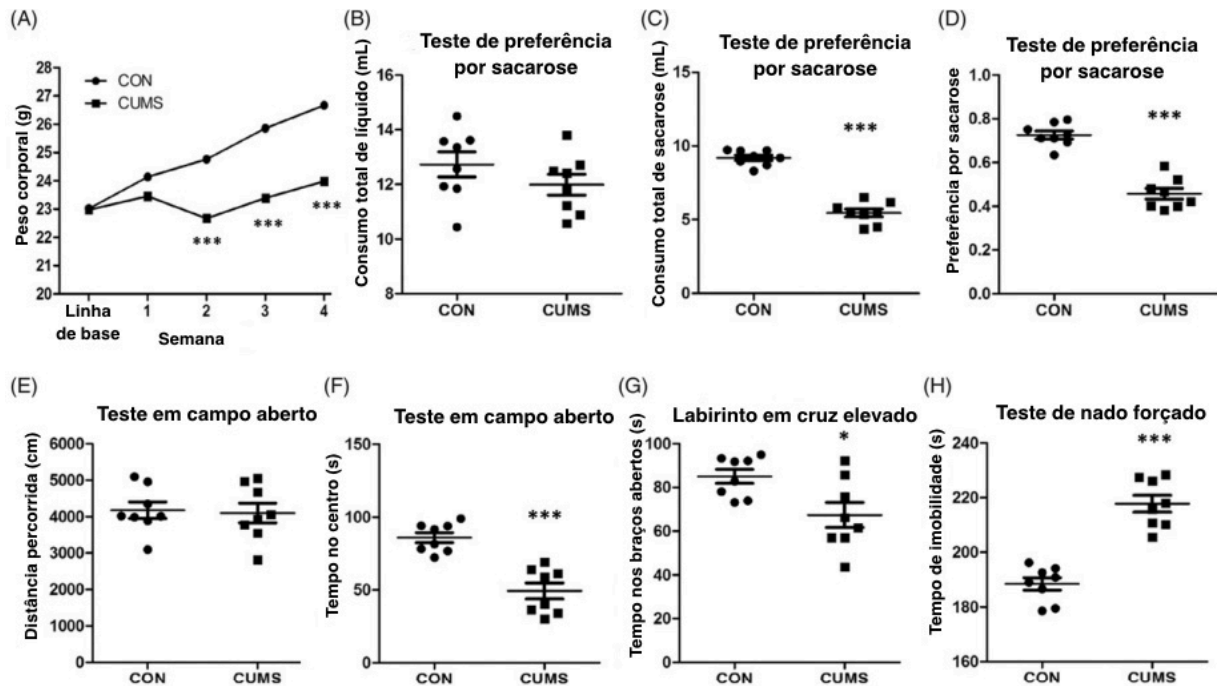


Figura 3: Comparação entre peso e comportamento entre o grupo CON e o grupo CUMS. (A) Efeito corporal do CUMS. (B) Sem diferença significativa no total de líquido consumido no SPT. (C) O total da solução de sacarose consumida pelo CUMS foi significativamente menor do que o grupo CON. (D) CUMS demonstra menos interesse em sacarose. (E) No OFT, ambos percorrem a mesma distância total. (F) CUMS permaneceu menos tempo no centro. (G) CUMS ficou menos tempo nos braços abertos. (H) O tempo de imobilidade foi significativamente maior no grupo CUMS. Fonte: Adaptado de Li, N. et al., 2019.

No estágio 2, foram usados 16 novos camundongos machos (C57BL/6J) de 8 semanas divididos em dois grupos: FMT-CON (n=8), que recebeu microbiota intestinal do grupo CON e FMT-CUMS (n=8), que recebeu microbiota intestinal do grupo CUMS. Para a depleção da microbiota intestinal original, foram administrados antimicrobianos aos animais dos dois grupos por duas semanas antes do transplante. Os testes foram realizados duas semanas após o FMT. Os camundongos receptores de microbiota CUMS (FMT-CUMS) mostraram um aumento significativo em parte dos comportamentos depressivos e ansiosos em relação aos camundongos receptores de microbiota CON (FMT-CON) demonstrados nos testes OFT, EPL e FST (figura 4 E-H). No entanto, o SPT não revelou uma diferença significativa entre esses dois grupos (figura 4 B-D). Após os testes, os camundongos foram eutanasiados e tiveram o ceco recolhido.

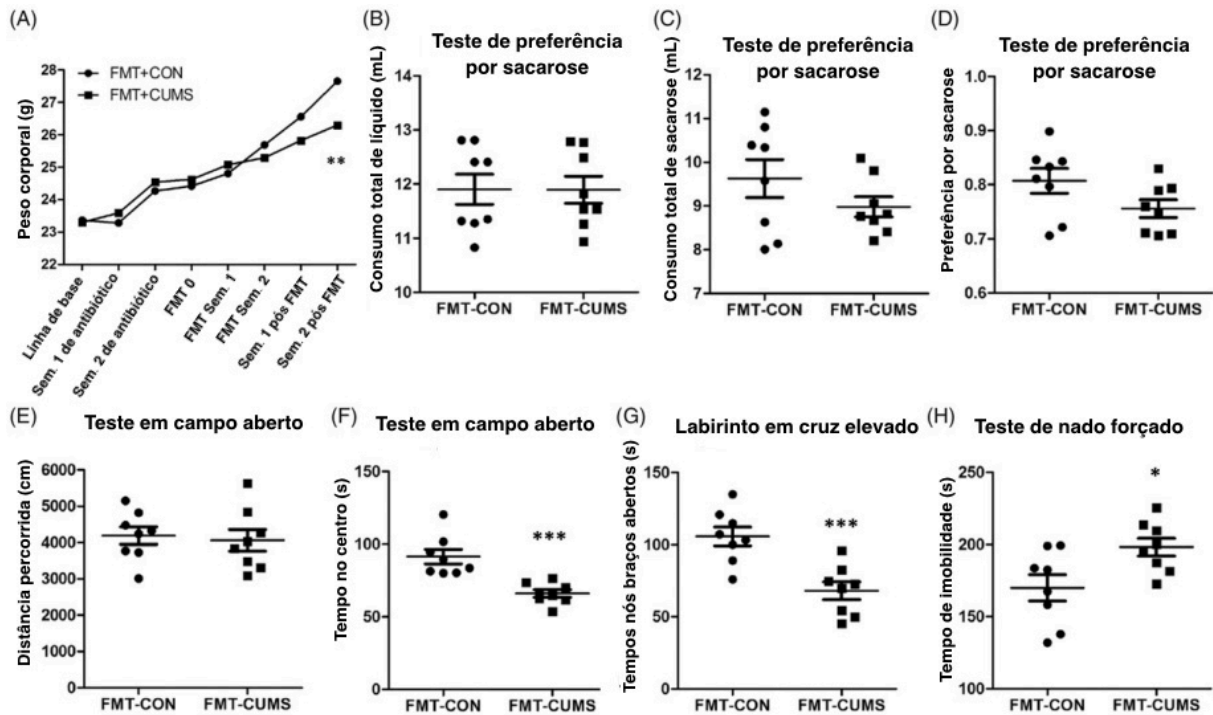


Figura 4: Comparação comportamental entre o grupo FMT-CON e o grupo FMT-CUMS. (A) comparação do peso corporal, o grupo FMT-CUMS ganhou menos peso do que o grupo FMT-CON. (B) Sem diferença no total de líquido consumido no SPT. (C) Sem diferença no total de solução de sacarose consumida. (D) Sem diferença na preferência por sacarose. (E) Ambos percorreram a mesma distância no OFT. (F) FMT-CUMS gastou menos tempo na zona central do que FMT-CON. (G) FMT-CUMS obteve menos tempo nos braços abertos. (H) O tempo de imobilidade foi significativamente maior no grupo FMT-CUMS. Fonte: Adaptado de Li, N. et al., 2019.

Além da avaliação comportamental, foram analisados o perfil de neuroinflamação com marcadores inflamatórios (IL-6, TNF- α , IFN- γ) e anti-inflamatório (IL-10) e a expressão da Indoleamina 2,3-dioxigenase 1 (IDO1), uma enzima catalisadora do triptofano. Os achados indicaram uma maior neuroinflamação como o aumento dos níveis de TNF- α e IFN- γ no grupo FMT-CUMS, apesar de não ter diferenças significativas na IL-6 e IL-10 (Figura 5 A-D). Em relação a IDO1, o grupo FMT-CUMS expressou níveis mais altos dessa enzima (Figura 5 E).

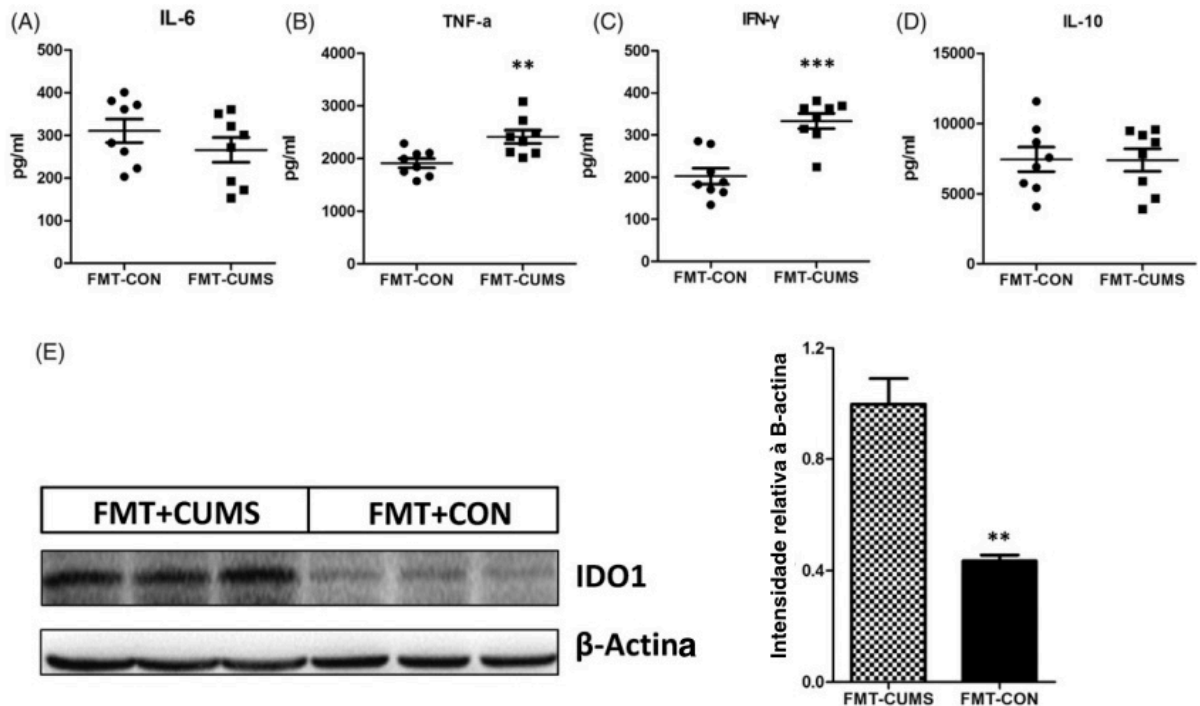


Figura 5: Comparação de expressão de citocinas e IDO1 entre o FMT-CON e FMT-CUMS. (A) expressão da IL-6. Sem diferença significativa entre os grupos. (B) Expressão do TNF-α. (C) Expressão de IFN-γ. O Grupo FMT-CUMS obteve uma maior expressão de IFN-γ. (D) Expressão da IL-10. Sem diferença significativa entre os grupos. (E) Resultado do Western Blot da IDO1. Grupo FMT-CUMS revelou maior expressão de IDO1. Fonte: Adaptado de Li, N. et al., 2019.

Por fim, foi realizado a técnica de sequenciamento do gene 16S rRNA para analisar a composição da microbiota intestinal dos camundongos do estágio 1 (CON e CUMS) e do estágio 2 (FMT-CON e FMT-CUMS) com a utilização de amostras do ceco de cada grupo. No estágio 1, o grupo CUMS apresentou um aumento significativo dos filos Proteobacteria e Verrucomicrobia e uma diminuição expressiva de filos de bactérias benéficas como a Lactobacillaceae e Bifidobacteriaceae em comparação ao grupo controle. Além disso, houve um aumento do gênero Akkermansia apenas no grupo CUMS. No estágio 2, observou-se que os camundongos FMT-CUMS apresentaram a microbiota intestinal semelhante ao seu doador (CUMS), e os camundongos FMT-CON, assim como seus doadores (CON) mantiveram a microbiota intestinal íntegra.

O estudo publicado por Reiter e colaboradores (2020) teve como objetivo investigar os efeitos de um probiótico multiespécie sobre a expressão gênica de biomarcadores inflamatórios com ênfase na IL-6 (interleucina-6) em pacientes com transtorno depressivo maior. Foi realizado através de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e monocêntrico realizado no Departamento de Psiquiatria e Medicina Psicoterapêutica da Universidade Médica

de Graz durante 4 semanas. Foram randomizados 82 indivíduos e apenas 61 destes completaram o estudo. Os critérios de inclusão foram pacientes diagnosticados com TDM entre 18 e 75 anos, já os critérios de exclusão especificaram condições como amamentação e gravidez, dependência de drogas, doenças autoimunes, outras doenças psiquiátricas graves, e o uso de antibióticos e probióticos. Os participantes foram separados em dois grupos: grupo probiótico e grupo placebo. O grupo de probiótico recebeu suplementação de 'OMNi-BiOTiC® STRESS Repair' contendo cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* enquanto o grupo placebo recebeu uma bebida visualmente e gustativamente idêntica porém sem microrganismos ativos. Para a expressão gênica, foram coletadas amostras de sangue periférico permitindo, assim, a quantificação do marcador inflamatório IL-6. Após 4 semanas, o grupo probiótico mostrou uma redução significativa da expressão da IL-6 enquanto o grupo placebo apresentou um aumento considerável da expressão dessa citocina, sendo possível observar esses resultados na figura 6. Foi avaliado também a melhora dos sintomas depressivos, ambos grupos obtiveram resultados satisfatórios em função do uso contínuo de antidepressivos, no entanto, o estudo se torna mais relevante para verificar o quadro inflamatório.

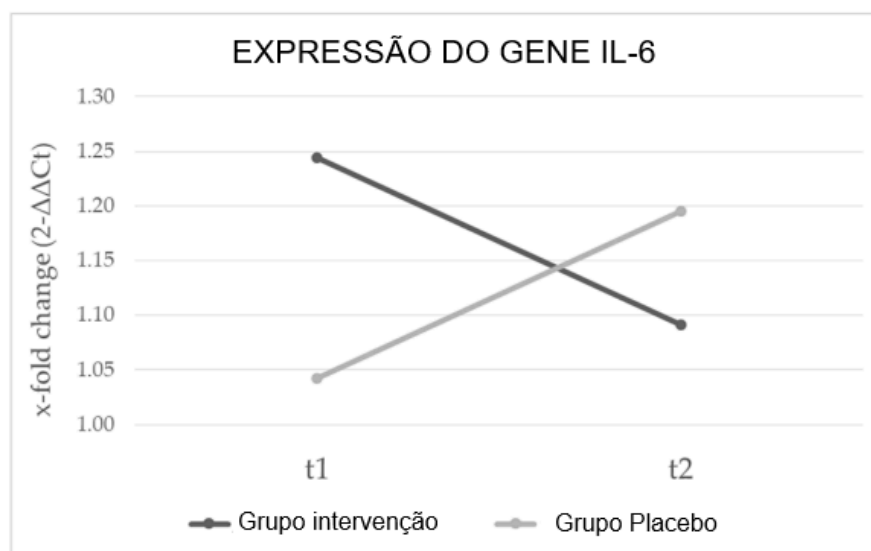


Figura 6: Alterações da expressão gênica da IL-6 após 4 semanas em tratamento com probiótico em pacientes com transtorno depressivo maior. Adaptado de Reiter et al., 2020.

O estudo de Akkasheh e colaboradores (2016) teve como objetivo investigar os efeitos da suplementação probiótica sobre os sintomas depressivos, perfis metabólicos e níveis séricos de proteína c reativa de alta sensibilidade (PCR-as). Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo

com duração de 8 semanas com 40 participantes diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior de 20 a 55 anos. Os participantes foram divididos em dois grupos: grupo intervenção, sendo administrados cápsulas de probióticos contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* e grupo placebo. O humor depressivo foi avaliado através do Inventário de Depressão de Beck (BDI), um questionário que mensura a gravidade dos sintomas depressivos. Como resultados após 8 semanas de estudo, o grupo probiótico obteve-se uma diminuição expressiva do BDI, e dos níveis séricos de hs-CRP (Figura 7), com melhoras nos sintomas depressivos comparado ao grupo placebo.

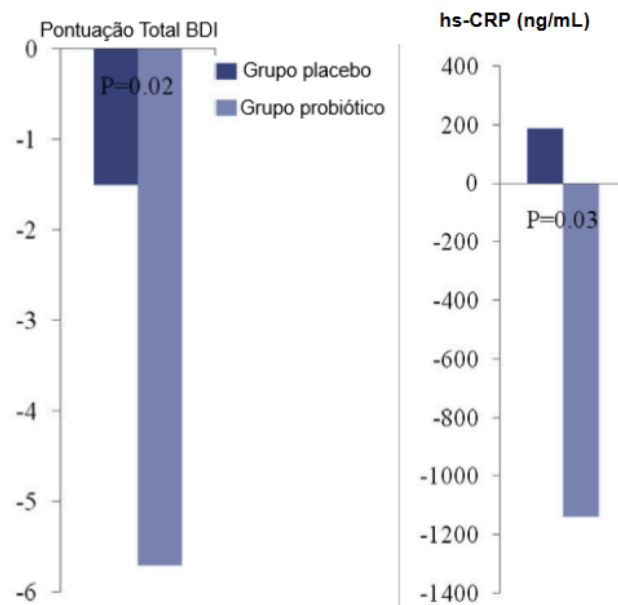


Figura 7: Variação da Pontuação do BDI e da concentração sérica de hs-CRP após 8 semanas de tratamento com suplementação probiótica. Fonte: Adaptado de Akkasheh et al., 2016.

O estudo de Nikolova e colaboradores (2023) avaliou a eficácia do uso de probióticos como tratamento adjuvante em pacientes com depressão por meio de um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado por placebo com duração de 8 semanas. A pesquisa foi feita com 50 pacientes diagnosticados com TDM com escore maior que 13 na Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD-17), com 18 a 55 anos, e que vinham utilizando antidepressivos por pelo menos 6 semanas, sem melhora sintomática. Esses pacientes foram randomizados em dois grupos, sendo eles: grupo intervenção, que recebeu 4 cápsulas por dia de probiótico com 14 cepas bacterianas contendo *Bacillus subtilis*, diversas espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e *Streptococcus thermophilus* e o grupo placebo, o

qual recebeu cápsulas idênticas visualmente porém sem as bactérias. Os sintomas depressivos foram avaliados através das escalas: HAMD-17, que avalia a gravidade dos sintomas depressivos por entrevista clínica; o Inventário de Sintomatologia Depressiva - Auto-relatado (IDS-SR), uma avaliação auto relatada pelos participantes a respeito da melhora dos sintomas; e Impressão Clínica Global - Melhora (CGI-I), feita pelo profissional a partir da observação do paciente para avaliar o quanto o estado clínico melhorou ou piorou com o tratamento. Os resultados obtidos mostraram que o uso do probiótico foi satisfatório com uma melhora de escores expressiva nas escalas. Em relação à escala HAMD-17 (figura 8), no início do estudo, ambos os grupos tinham escores parecidos, o grupo probiótico com média de 16,5 e o grupo placebo com média de 17,3. Após 4 semanas, o grupo probiótico demonstrou uma diminuição mais expressiva dos sintomas depressivos, com média 11,00, enquanto o grupo placebo ficou com média de 14,04, sendo estatisticamente significativo ($p=0.04$). Entre a quarta e a oitava semana, ambos os grupos continuaram diminuindo progressivamente, porém de maneira semelhante, diferentemente das primeiras semanas, em que o grupo intervenção obteve uma queda mais significativa. Ao final do estudo, as médias do grupo probiótico e do grupo placebo ficaram, respectivamente, 8,83 e 11,09. Nessa conjuntura, observa-se que o uso do probiótico levou a uma melhora mais rápida nas primeiras semanas de tratamento quando comparada ao placebo.

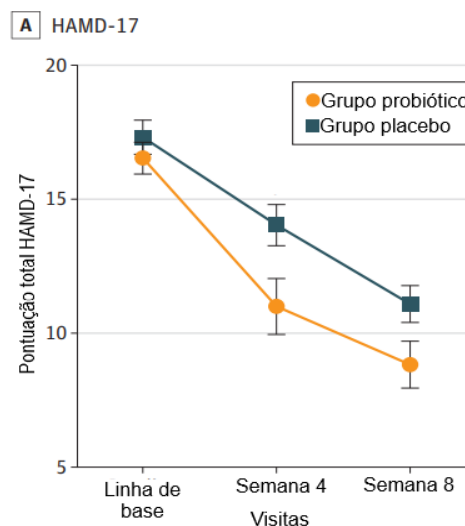


Figura 8: Observa-se a evolução da média dos escores da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD-17) durante as 8 semanas de tratamento, comparando o grupo probiótico com o grupo placebo. Fonte: Adaptado de Nikolova et al., 2023.

Os resultados da escala Inventário de Sintomatologia Depressiva - Auto-relatado (IDS-SR) (figura 9) que é usada para avaliar a evolução dos sintomas depressivos a partir da percepção própria do paciente tem-se que no início do estudo, os grupos tiveram médias parecidas, sendo o probiótico com 37,5 e o placebo com 37,0. Contudo, nas primeiras 4 semanas, o grupo probiótico já demonstrou uma evolução maior, com média de 30,17, enquanto o grupo placebo com média de 33,82. Após o tratamento, a média do probiótico ficou 25,05 e a do placebo ficou 29,64, esses achados foram estatisticamente significativos ($p=0,04$). Nesse contexto, nota-se que os participantes do grupo probiótico notaram um alívio maior e mais acelerado dos sintomas depressivos do que os pacientes do grupo placebo. Além disso, esses resultados corroboram com os achados da escala HAMD-17.

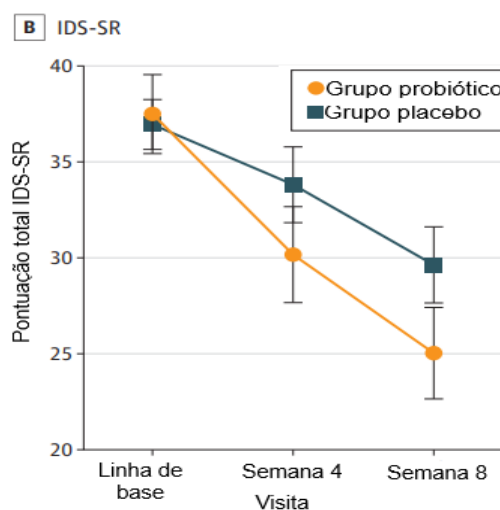


Figura 9: Observa-se a evolução da média dos escores da Inventário de Sintomatologia Depressiva - Auto-relatado (IDS-SR), durante as 8 semanas de tratamento, comparando o grupo probiótico com o grupo placebo. Fonte: Adaptado de Nikolova et al., 2023.

Por fim, os achados da escala Impressão Clínica Global - Melhora (CGI-I), (figura 10), mostraram diferenças relevantes entre os grupos. Em primeira instância, ao observar o gráfico D referente a visita após 4 semanas, percebe-se que 14 participantes do grupo placebo não tiveram mudança. Em compensação, o grupo probiótico apresentou 4 participantes na categoria “extremamente melhor”, 5 participantes na categoria “muito melhor”, 11 participantes na categoria “minimamente melhor” e somente 4 participantes na categoria “sem mudanças”. Essa diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,003$) e sugere que o grupo probiótico apresentou uma resposta ao tratamento mais rápida inicialmente. No

gráfico E, referente a visita após 8 semanas, ambos os grupos demonstraram melhora com o tratamento adjuvante de probiótico, no entanto, o grupo probiótico ainda mostrou ter desempenho superior, sendo o único grupo a ter pacientes na categoria “extremamente melhor”, enquanto o grupo placebo obteve sua maior concentração na categoria “minimamente melhor” e manteve sendo a maioria na categoria “sem mudanças”.

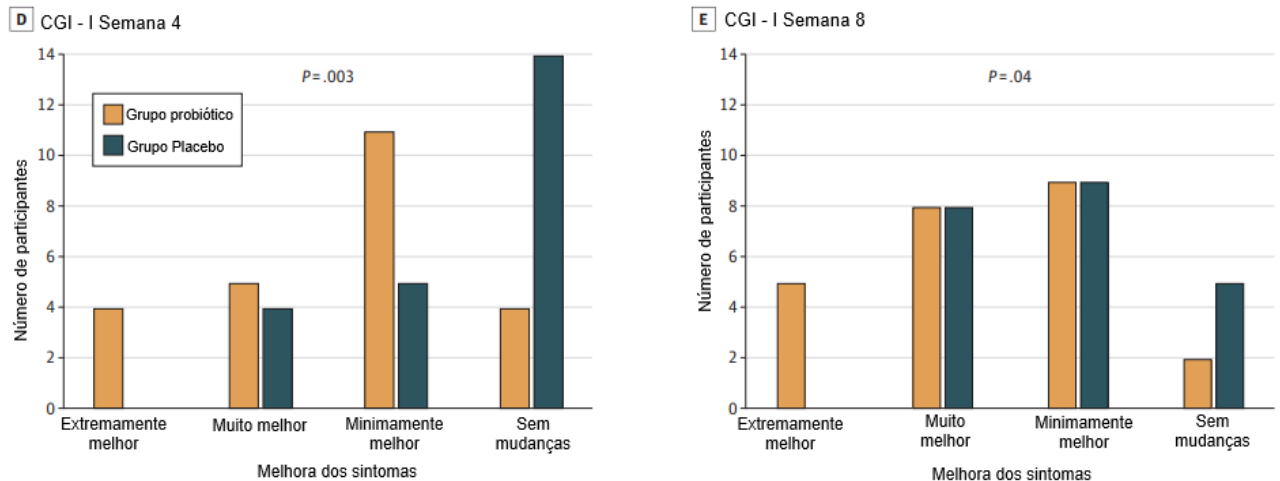


Figura 10: Avaliação por meio da escala Impressão Clínica Global - Melhora (CGI-I). O gráfico D refere-se a visita feita em 4 semanas enquanto o gráfico E é referente a visita ao final do estudo, após 8 semanas. Fonte: Adaptado de Nikolova et al., 2023.

4 DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo reforçam que há uma grande correlação entre o eixo microbiota-intestino-cérebro e o TDM. Os achados demonstram que intervenções na microbiota intestinal influenciam de maneira expressiva a sintomatologia depressiva e marcadores neuro inflamatórios relacionados ao eixo microbiota-intestinal-cérebro. Em modelo animal, o estudo de Li (2019) afirma a importância do eixo na fisiopatologia da depressão. O achado do sequenciamento 16S rRNA mostra que tanto os camundongos doadores estressados (CUMS) do estágio 1, quanto os receptores (FMT-CUMS) do estágio 2 desenvolveram uma disbiose causada pelo estresse no estágio 1 e pelo transplante no estágio 2, uma vez que houve um desequilíbrio da microbiota com o aumento de bactérias como a Akkermansia e a diminuição de bactérias benéficas como Lactobacillaceae e Bifidobacteriaceae, e por meio disso, os grupos desenvolveram comportamentos depressivos e ansiosos. Com a mudança de comportamentos de camundongos receptores após passarem pelo processo de TFM de doadores com comportamentos depressivos e ansiosos, sugere-se que a disbiose intestinal pode

impactar na patogênese da depressão, além de ser também uma consequência da doença. Ademais, os achados encontrados no hipocampo dos camundongos FMT-CUMS são de extrema importância para a fisiopatologia da depressão. O aumento da expressão da IDO1, uma enzima que degrada o triptofano em metabólitos neurotóxicos, leva à diminuição da concentração da serotonina, um neurotransmissor regulador do humor, juntamente aos níveis altos de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IFN- γ), sugere que a disbiose pode levar à neuroinflamação, ou seja, a microbiota intestinal consegue modular citocinas no hipocampo por meio do eixo microbiota-intestino-cérebro, e esse processo se mostra estar diretamente ligado aos sintomas depressivos.

Dessa maneira, esses achados corroboram com o do estudo em humanos com Reiter e colaboradores (2023), que mostrou que após o tratamento com probiótico, o grupo intervenção apresentou uma diminuição significativa da expressão da IL-6, enquanto o grupo placebo apresentou um aumento desta citocina pró-inflamatória. Com isso, sugere-se que os probióticos têm uma ação moduladora sobre a inflamação sistêmica que, uma vez exacerbada, pode chegar ao Sistema Nervoso Central, provocando a neuroinflamação, levando a piora dos sintomas depressivos.

Os estudos de Akkasheh e colaboradores (2016) e Nikolova e colaboradores (2023) se complementam ao usar suplementação probiótica em pacientes com depressão e tem resultados parecidos quanto à melhora da gravidade dos sintomas depressivos avaliados em diferentes escalas. Além do quadro clínico, o estudo de Akkasheh e colaboradores (2016) mostram que houve melhora também no quadro inflamatório, com a diminuição da concentração sérica de PCR-as. Nessa conjuntura, sugere-se que o uso de probióticos foi benéfico e pode ser um tratamento coadjuvante para esses pacientes. Através da modulação da microbiota, retomando-se a homeostase, tem-se uma melhora mais rápida e significativa no quadro depressivo.

5 CONCLUSÃO

O atual estudo evidenciou a importância do eixo microbiota-intestino-cérebro no contexto do TDM, mostrando que a disbiose intestinal pode ser causa ou consequência do transtorno, e que através da intervenção na microbiota intestinal, pode-se desenvolver um novo protocolo de tratamento por meio da suplementação

probiótica para pacientes depressivos que não demonstram melhora sintomatológica tomando apenas antidepressivos convencionais, ou aqueles que apresentam DRT. No entanto, tornam-se necessários mais estudos para compreender se a longo prazo essa intervenção ainda é satisfatória e qual a dosagem e quais cepas são mais eficientes. Conclui-se, então, que a implicação do eixo microbiota-intestino-cérebro evidencia não somente a fisiopatologia da depressão, mas também aumenta as perspectivas terapêuticas, sendo capaz de melhorar a qualidade de vida de indivíduo com TDM de maneira funcional e psicossocial.

REFERÊNCIAS

- AKKASHEH, Ghodarz *et al.* Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)**, v. 32, n. 3, p. 315–320, 2016.
- ALVAREZ-OLMOS, M. I.; OBERHELMAN, R. A. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, v. 32, n. 11, p. 1567–1576, 2001.
- AMERICAN PSYCHIATRIC. **DSM-5-TR® classification**. Arlington, TX, USA: American Psychiatric Association Publishing, 2022.
- BÄCKHED, F. *et al.* Host-bacterial mutualism in the human intestine. **Science (New York, N.Y.)**, v. 307, n. 5717, p. 1915–1920, 2005.
- BELMAKER, R. H.; AGAM, G. Major depressive disorder. **The New England journal of medicine**, v. 358, n. 1, p. 55–68, 2008.
- BERCIK, P.; COLLINS, S. M.; VERDU, E. F. Microbes and the gut-brain axis: Microbiota-gut-brain axis. **Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society**, v. 24, n. 5, p. 405–413, 2012.
- BORRE, Y. E. *et al.* Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. **Trends in molecular medicine**, v. 20, n. 9, p. 509–518, 2014.
- CHIDAMBARAM, S. B. *et al.* The influence of gut dysbiosis in the pathogenesis and management of ischemic stroke. **Cells (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 7, p. 1239, 2022.
- CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature reviews. Neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 701–712, 2012.
- DORON, Shira; GORBACH, Sherwood L. Probiotics: their role in the treatment and prevention of disease. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 4, n. 2, p. 261–275, 2006.
- DOS SANTOS, É. N. *et al.* Long-term effectiveness of two models of brief psychotherapy for depression: A three-year follow-up randomized clinical trial. **Psychiatry research**, v. 286, n. 112804, p. 112804, 2020.
- FERRARI, A. J. *et al.* Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. **Psychological medicine**, v. 43, n. 3, p. 471–481, 2013.
- LI, N. *et al.* Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis. **Stress (Amsterdam, Netherlands)**, v. 22, n. 5, p. 592–602, 2019.

MAES, Michael; KUBERA, Marta; LEUNIS, Jean-Claude. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. **Neuro endocrinology letters**, v. 29, n. 1, p. 117–124, 2008.

MCINTYRE, R. S. et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. **World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)**, v. 22, n. 3, p. 394–412, 2023.

MÔNEGO, B. G. et al. Major Depressive Disorder: A comparative study on social-emotional cognition and executive functions. **Psicologia Teoria e Pesquisa**, v. 38, 2022.

NIKOLOVA, V. L. *et al.* Acceptability, tolerability, and estimates of putative treatment effects of probiotics as adjunctive treatment in patients with depression: A randomized clinical trial. **JAMA psychiatry (Chicago, Ill.)**, v. 80, n. 8, p. 842–847, 2023.

O'CONNOR, S. J. et al. Predictors and risk factors of treatment-resistant depression: A systematic review: A systematic review. **The journal of clinical psychiatry**, v. 85, n. 1, 2023.

OLSZAK, T. et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. **Science (New York, N.Y.)**, v. 336, n. 6080, p. 489–493, 2012.

ORTEGA, M. A. et al. MicroRNAs as critical biomarkers of major Depressive Disorder: A comprehensive perspective. **Biomedicines**, v. 9, n. 11, p. 1659, 2021.

QIN, J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**, v. 464, n. 7285, p. 59–65, 2010.

REITER, A. *et al.* Interleukin-6 gene expression changes after a 4-week intake of a multispecies probiotic in major depressive disorder-preliminary results of the PROVIT study. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2575, 2020.

ROUND, J. L.; O'CONNELL, R. M.; MAZMANIAN, S. K. Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. **Journal of autoimmunity**, v. 34, n. 3, p. J220-5, 2010.

SONALI, S. et al. Mechanistic insights into the link between gut dysbiosis and major depression: An extensive review. **Cells (Basel, Switzerland)**, v. 11, n. 8, p. 1362, 2022.

SUGANYA, K.; KOO, B.-S. Gut-brain axis: Role of gut Microbiota on neurological disorders and how probiotics/prebiotics beneficially modulate microbial and immune pathways to improve brain functions. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 20, p. 7551, 2020.

ZHU, F.; TU, H.; CHEN, T. The Microbiota-gut-brain axis in depression: The potential pathophysiological mechanisms and Microbiota combined antidepressant effect. **Nutrients**, v. 14, n. 10, p. 2081, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and other common mental disorders: global health estimates. **Geneva: World Health Organization, 2017.**

Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>. Acesso em: 22 maio 2025