

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Nutrição

Ana Elisa Silva Carvalho
Fernanda Lopes Fiadi
Geovanna Vermuti
Mell Giglio
Raissa Muniz

**RELAÇÃO DA SAÚDE DA MICROBIOTA INTESTINAL, INFLUÊNCIA DA
INGESTÃO DE TRIPTOFANO EM INDIVÍDUOS COM DEPRESSÃO: ESTUDO
DAS ABORDAGENS DIETOTERÁPICAS**

São Paulo
2024

**Ana Elisa Silva Carvalho
Fernanda Lopes Fiadi
Geovanna Vermuti
Mell Giglio
Raissa Muniz**

**RELAÇÃO DA SAÚDE DA MICROBIOTA INTESTINAL, INFLUÊNCIA DA
INGESTÃO DE TRIPTOFANO EM INDIVÍDUOS COM DEPRESSÃO: ESTUDO
DAS ABORDAGENS DIETOTERÁPICAS**

Trabalho de conclusão de curso (TCC),
apresentado ao curso de Nutrição, do
Centro Universitário São Camilo,
orientado pelo Prof Rafael Ferreira
Ribeiro, como requisito parcial para a
obtenção do título de Nutricionista.

São Paulo
2024

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Relação da saúde da microbiota e produção de serotonina em indivíduos com depressão / Ana Elisa Silva Carvalho... [et al.]. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2024.
35 p.

Orientação de Rafael Ribeiro.

Trabalho de Conclusão de Curso de Nutrição (Graduação),
Centro Universitário São Camilo, 2024.

1. Depressão 2. Microbiota 3. Serotonina I. Carvalho, Ana Elisa Silva II. Fiadi, Fernanda Lopes III. Vermuti, Geovanna IV. Giglio, Mell Lazzaretto V. Collese, Tatiana Sadalla VI. Centro Universitário São Camilo VII. Título

**Ana Elisa Silva Carvalho
Fernanda Lopes Fiadi
Geovanna Vermuti
Mell Giglio
Raissa Muniz**

**RELAÇÃO DA SAÚDE DA MICROBIOTA INTESTINAL, INFLUÊNCIA DA
INGESTÃO DE TRIPTOFANO EM INDIVÍDUOS COM DEPRESSÃO: ESTUDOS
DAS ABORDAGENS DIETOTERÁPICAS**

São Paulo, ____ de _____ de _____

**Professor orientador
(Rafael Ferreira Ribeiro)**

**Professor examinador
(Marcus Vinicius Lucio Dos Santos)**

RESUMO

Segundo o Global Burden of Disease Study, apesar da evolução dos tratamentos, as taxas de transtornos mentais não apresentaram redução desde 1990, indicando a necessidade de novas estratégias. A depressão pode se apresentar de forma leve ou grave, por curtos ou longos períodos. Traz consigo uma lista de sinais e sintomas; por exemplo, humor irritável, alterações no apetite e sono, pensamentos suicidas e interferência em diversos sistemas do corpo humano, como o neurológico, endócrino, imunológico e metabólico. Essas perturbações causadas pelo transtorno, podem ser potencializadas por alterações no ecossistema bacteriano presente no intestino. Os tratamentos disponíveis apresentam uma abordagem multidisciplinar, envolvendo psicoterapia, medicação em alguns casos, atividade física, hábitos saudáveis e dietoterapia (com aminoácidos, vitaminas, prebióticos, probióticos e AGCC). Uma microbiota equilibrada é importante para a homeostase, digestão, síntese de vitaminas e disponibilidade de triptofano, serotonina e AGCC. Diante disso, a manutenção estrutural do intestino garante uma permeabilidade intestinal ideal, regulando a entrada de substâncias nas vias sinalizadoras do eixo intestino-cérebro. Já na disbiose, há um aumento na quantidade de microrganismos patogênicos responsáveis pela síntese de citocinas pró-inflamatórias, resultando em uma inflamação crônica relacionada ao transtorno depressivo maior. O triptofano, um aminoácido essencial proveniente da alimentação, desempenha efeito direto na composição da microbiota, porém, sua principal função é ser precursor de serotonina por meio das células da mucosa intestinal. Ademais, reduções em seu nível sérico estão ligadas à mudanças de humor e podem estar relacionadas com o transtorno depressivo. Entender a ligação entre o transtorno depressivo e a nutrição, com foco na influência da microbiota intestinal e o papel do triptofano, tanto na ingestão quanto no metabolismo, destacando sua importância na síntese de serotonina, através de evidências científicas atuais. Este estudo é uma revisão sistemática da literatura que investigou a relação da saúde da microbiota e produção de serotonina em indivíduos com depressão. Foram selecionados artigos na base de dados PubMed utilizando as palavras-chave “depression” e “microbiota” com termos auxiliares, focando em ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados, publicados a partir de 2014 a março de 2024. Ao aplicar os critérios de inclusão, 14 artigos foram analisados. Foi demonstrado que alguns alimentos, com destaque aveia e nozes, suplementos probióticos e lactobacillus e compostos bioativos como flavonoide e curcumina, são capazes para tratar alguns sintomas depressivos ou complementar outras terapias, através da modulação da microbiota. Porém, não há estudos que evidenciam a influência do metabolismo no triptofano e serotonina de maneira concreta em específico indivíduos com depressão. Apesar dos estudos demonstrarem a influência do eixo intestino-cérebro na depressão, a interferência da ingestão de triptofano na produção de serotonina e a ação dos metabólitos microbianos ainda devem ser aprofundados e explorados, além da literatura, em indivíduos com depressão. Sendo assim, o potencial terapêutico da modulação da microbiota, por meio de suplementação probiótica, dietas específicas, transplante de microbiota fecal e compostos bioativos, investiga a eficácia de uma abordagem alternativa para o tratamento dos sintomas do transtorno depressivo maior.

Palavras-chaves: depressão; microbiota; serotonina.

ABSTRACT

According to the Global Burden of Disease Study, despite the evolution of treatments, rates of mental disorders have not fallen since 1990, indicating the need for new strategies. Depression can be mild or severe, for short or long periods. It brings with it a list of signs and symptoms; for example, irritable mood, changes in appetite and sleep, suicidal thoughts and interference in various systems of the human body, such as the neurological, endocrine, immunological and metabolic. These disturbances caused by the disorder can be enhanced by alterations in the bacterial ecosystem present in the gut. The treatments available take a multidisciplinary approach, involving psychotherapy, medication in some cases, physical activity, healthy habits and diet therapy (with amino acids, vitamins, prebiotics, probiotics and AGCC). A balanced microbiota is important for homeostasis, digestion, vitamin synthesis and the availability of tryptophan, serotonin and AGCC. Therefore, the structural maintenance of the intestine ensures optimal intestinal permeability, regulating the entry of substances into the signaling pathways of the gut-brain axis. In dysbiosis, on the other hand, there is an increase in the amount of pathogenic microorganisms responsible for the synthesis of pro-inflammatory cytokines, resulting in chronic inflammation related to major depressive disorder. Tryptophan, an essential amino acid that comes from the diet, has a direct effect on the composition of the microbiota, but its main function is as a precursor of serotonin via the cells of the intestinal mucosa. Furthermore, reductions in its serum level are linked to changes in mood and may be related to depressive disorder. To understand the link between depressive disorder and nutrition, focusing on the influence of gut microbiota and the role of tryptophan, both in intake and metabolism, highlighting its importance in serotonin synthesis, through current scientific evidence. This study is a systematic review of the literature investigating the relationship between microbiota health and serotonin production in individuals with depression. Articles were selected from the PubMed database using the keywords "depression" and "microbiota" with auxiliary terms, focusing on clinical trials and randomized clinical trials, published from 2014 to March 2024. When applying the inclusion criteria, 14 articles were analyzed. It has been shown that some foods, particularly oats and nuts, probiotic supplements and lactobacillus and bioactive compounds such as flavonoids and curcumin, are able to treat some depressive symptoms or complement other therapies by modulating the microbiota. However, there are no studies that show the influence of metabolism on tryptophan and serotonin in a concrete way in specific individuals with depression. Although studies have shown the influence of the gut-brain axis on depression, the interference of tryptophan intake on serotonin production and the action of microbial metabolites have yet to be explored in depth, beyond the literature, in individuals with depression. Therefore, the therapeutic potential of microbiota modulation, through probiotic supplementation, specific diets, fecal microbiota transplantation and bioactive compounds, investigates the efficacy of an alternative approach to treating the symptoms of major depressive disorder.

Keywords: depression; microbiota; serotonin.

AGRADECIMENTOS

Queremos expressar a nossa gratidão a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

Primeiramente, queremos agradecer a Deus, por nos conceder sabedoria e força frente aos obstáculos encontrados, além de nos manter firmes em nossos propósitos.

Obrigada a todos os familiares e amigos que participaram da jornada acadêmica por nos apoiar, incentivar e dar suporte, principalmente nos momentos mais desafiadores. Vocês foram essenciais nesse processo.

À Instituição Centro Universitário São Camilo e a todos os professores do curso de Nutrição que lecionaram e dividiram os seus conhecimentos conosco. A participação de todos, auxiliou no desenvolvimento e aperfeiçoamento das ideias apresentadas. Ao nosso professor orientador Rafael Ferreira Ribeiro, por nos orientar, ter paciência e nos dar apoio desde o início, quando tudo era apenas uma ideia. Suas sugestões enriqueceram o trabalho e aperfeiçoaram ainda mais nosso olhar acadêmico.

Aos pesquisadores, agradecemos por sua dedicação às pesquisas relacionadas a microbiota intestinal, depressão, ingestão de triptofano e produção de serotonina que viabilizaram a produção deste trabalho. A integridade e compromisso destes demonstram a importância da valorização da pesquisa na área, com o objetivo em comum, promoção da saúde mental e buscar tratamentos alternativos e eficazes dos sintomas da depressão.

A todos, nosso muito obrigada!

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	11
2.1. OBJETIVO GERAIS	11
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3. METODOLOGIA	11
4. DESENVOLVIMENTO	13
4.1. MICROBIOTA INTESTINAL	13
4.2 EIXO INTESTINO-CÉREBRO	15
4.3. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DECORRENTES DA DEPRESSÃO E SUA RELAÇÃO COM A DISBIOSE	17
4.4. RELAÇÃO DO TRIPTOFANO E MICROBIOTA	18
4.5. VIAS DE CONVERSÃO DE TRIPTOFANO EM SEROTONINA E OUTROS METABÓLITOS	19
4.6. MICROBIOTA INTESTINAL, SEROTONINA E DEPRESSÃO	22
5. CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	33

1. INTRODUÇÃO

Um relatório recente do Global Burden of Disease Study demonstrou que não houve redução no fardo dos transtornos mentais desde 1990 apesar da disponibilidade de tratamentos. A prevalência dos distúrbios mentais evidencia a necessidade de novas estratégias com uma ação mundial, assim, a Comissão Lancet sobre saúde mental global e desenvolvimento sustentável coloca a saúde mental como um direito humano fundamental. Na mesma linha, há movimentos para a inclusão dos transtornos mentais dentro do conjunto das doenças não transmissíveis junto ao câncer, diabetes, doenças respiratórias e cardiovasculares (LANE et al., 2022).

As taxas de depressão e ansiedade aumentaram em 25-27% no primeiro ano da pandemia de acordo com o Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2020, somando-se aos quase um bilhão de pessoas que já viviam com os transtornos, emergindo como uma preocupação devido ao seu impacto significativo na qualidade de vida e na saúde pública.

A depressão, em alguns casos, se manifesta por curtos períodos de tempo com estresse leve ou moderado que pode durar por algumas horas, dias ou até semanas. Porém, pode se apresentar de forma severa durante meses ou até anos (OMS, 2022). A mesma é caracterizada por uma complexidade recorrente que exhibe diversos sinais e sintomas, como, por exemplo, humor irritável, falta de motivação e uma notável redução no comportamento adaptativo. Além disso, incluem alterações no apetite, sono, atividade motora e uma sensação persistente de fadiga. Aspectos como baixa autoestima, sentimento de culpa, dificuldades de concentração, indecisão e até mesmo pensamentos suicidas podem acompanhar esse quadro (RUFINO et al., 2018). Ademais, o transtorno afeta profundamente diversos sistemas do corpo humano, incluindo o sistema neurológico e endócrino, além do sistema imunológico e metabólico, com foco na capacidade neurotransmissora. O desequilíbrio causado pela depressão pode ser influenciado pelos microrganismos presentes na microbiota intestinal. (LIMA et al., 2022).

O tratamento geralmente envolve uma abordagem multidisciplinar composta por psicoterapia, medicação (em casos mais graves), atividade física e hábitos saudáveis, a fim de melhorar e promover a saúde. Evidências científicas sugerem que

a dietoterapia pode ser aliada no tratamento adjuvante no transtorno depressivo. A dieta pode reduzir inflamação, estresse oxidativo, aumentar o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e equilibrar a microbiota gastrointestinal. Alguns nutrientes estão relacionados no auxílio do tratamento de sintomas depressivos como aminoácidos, vitaminas, prebióticos, probióticos e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (CASTRO et al., 2021).

A literatura científica tem reconhecido a relação entre a qualidade da dieta, saúde intestinal e transtornos mentais (LANE et al., 2022). Esta correlação é relevante, uma vez que os fatores podem atuar de forma conjunta ou individual para influenciar o estado mental e físico das pessoas afetadas. Portanto, é fundamental abordar essa interação para auxiliar no tratamento e manejo da depressão (LIMA et al., 2022).

O eixo intestino-cérebro se relaciona através de vias de sinalização entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central; quando a estrutura do primeiro está comprometida, a funcionalidade da barreira protetora é prejudicada, assim, causando o aumento da permeabilidade intestinal. Desse modo, ocorre a entrada de substâncias que podem alterar as funções fisiológicas. Essa cadeia de eventos resulta na ativação da resposta imune inata, gerando níveis elevados de mediadores inflamatórios (GENEROSO et al., 2020).

O ecossistema intestinal é complexo, são 100 trilhões de células microbianas que habitam o intestino grosso e delgado. Um microbioma equilibrado é crucial para manter a homeostase, desempenhando funções como a digestão, a síntese de vitaminas, modulação parcial da disponibilidade de triptofano circulante, serotonina e AGCC; também ativa as células imunes periféricas e glias cerebrais e produz moléculas neuroativas (FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021).

Já um microbioma anormal é definido pela alteração do equilíbrio no equilíbrio e diversidade da composição intestinal, essa situação quando manifesta-se de forma crônica, pode ocasionar problemas do sistema imunológico, infecções e distúrbios neuropsiquiátricos. Logo, a disbiose envolve um aumento de micróbios patogênicos que são responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias; e, conseqüentemente, a diminuição de micróbios simbióticos, produtores de citocinas anti-inflamatórias. Assim, causando uma inflamação crônica que está relacionada no desenvolvimento e progressão clínica da depressão (SIMPSON et al., 2021).

O triptofano é um aminoácido essencial, ou seja, necessita ser ingerido para estar presente no organismo humano, dessa forma, encontra-se predominantemente

no trato gastrointestinal, tendo efeito direto na composição do microbioma intestinal (do intestino). Sua principal função é ser precursor do neurotransmissor serotonina, e sua conversão é feita pelas células da mucosa intestinal. Além disso, alterações na sua concentração plasmática estão diretamente relacionadas a mudanças de humor, sintoma comum na depressão (SIMPSON et al., 2021).

De acordo com os fatos apresentados, o objetivo deste trabalho é mostrar a relação entre o transtorno depressivo e a nutrição com o destaque na influência da microbiota intestinal e na ingestão e metabolismo do triptofano, com foco na síntese de serotonina, de acordo com as evidências científicas.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAIS

Estudar a relação entre o transtorno depressivo e a nutrição com o destaque na influência da microbiota intestinal e na ingestão e metabolismo do triptofano com foco na síntese de serotonina, de acordo com as evidências científicas.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Com base no objetivo geral, o presente estudo tem como objetivos específicos os seguintes tópicos:

- Descrever a microbiota intestinal humana;
- Apresentar a relação do eixo intestino-cérebro;
- Entender a relação da produção da serotonina através do triptofano com a depressão;
- Mostrar a influência do triptofano na microbiota;
- Relacionar a depressão com a microbiota.

3. METODOLOGIA

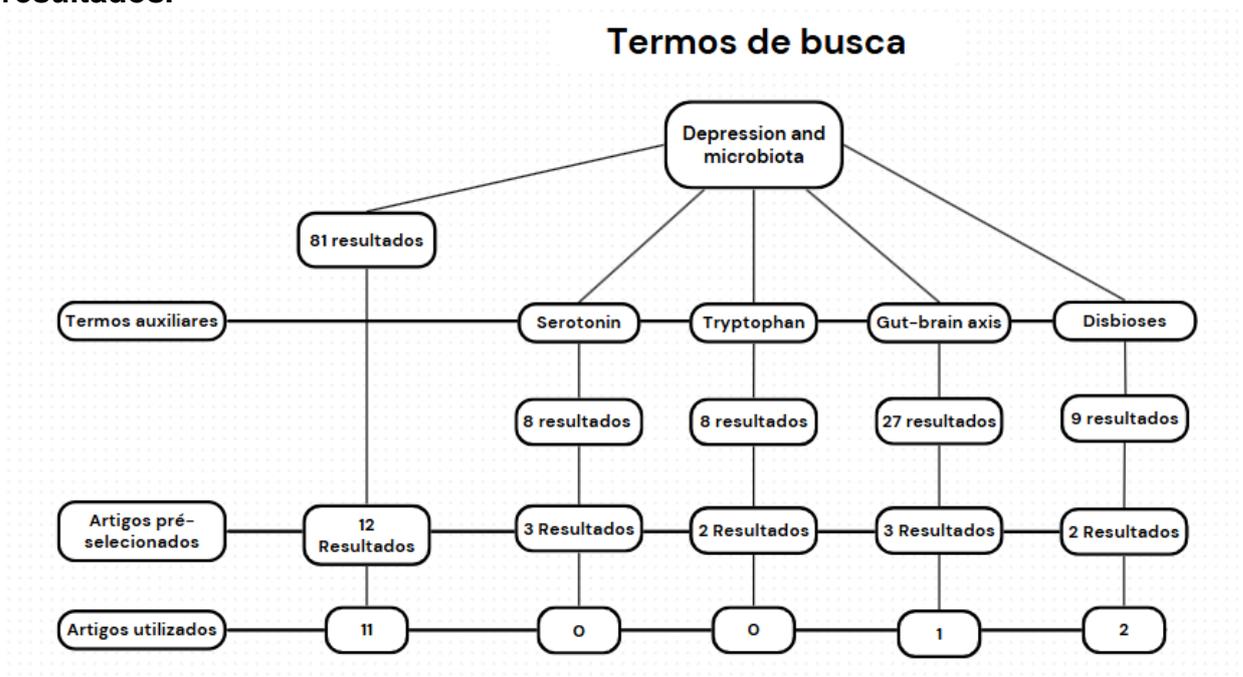
Esse presente estudo é uma revisão sistemática da literatura baseada nos artigos encontrados na base de dados PubMed. As palavras-chave de busca foram “depression” e “microbiota” e foi utilizado o conector booleano “and”; os critérios de pesquisa selecionaram os artigos caracterizados como ensaios clínicos e ensaios

clínicos randomizados publicados no período de 2014 a março de 2024, na língua inglesa ou portuguesa, assim resultando em 81 artigos.

A partir dos artigos encontrados, 11 foram selecionados de acordo com concordância ao tema, a realização dos estudos em indivíduos que apresentavam depressão e que possuíam livre acesso ao texto íntegro nas revistas científicas e base de dados virtuais.

Após realizar a primeira pesquisa e mantendo o mesmo método, termos auxiliares foram acrescentados às palavras-chave, sendo eles “serotonin”, “tryptophan”, “gut-brain axis” e “disbioses”, desse modo, obteve-se o total de 8, 8, 27 e 9 artigos respectivamente. Seguindo os mesmos critérios de apuração, utilizou-se 1 artigo relacionado aos termos e “gut-brain axis”, e 2 relacionados à “disbioses” e nenhum relacionado com o triptofano e serotonina por não se adequar aos critérios de seleção. Esses números se devem pela exclusão de estudos realizados em crianças ou em adultos saudáveis, resultando um total de 14 artigos. O quadro abaixo demonstra o fluxograma com os textos científicos utilizados.

ILUSTRAÇÃO 1- Fluxograma dos termos de busca e seus respectivos resultados.



4. DESENVOLVIMENTO

4.1. MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal e sua relação com a depressão tem sido explorada amplamente em roedores, porém ela ainda é pouco investigada em humanos (KNUESEL; MOHAJERI, 2022). Um microbioma desregulado está frequentemente associado à diversidade reduzida, e é capaz de influenciar circuitos neurais e comportamentos associados com uma resposta estressora sendo encontrada em uma variedade de doenças, como obesidade, diabetes, câncer, doenças cardíacas, asma, alergias, autismo, doença de Alzheimer e com destaque na depressão (BUTLER; CRYAN; DINAN, 2019; SOUZEDO; BIZARRO; PEREIRA, 2020).

O microbioma impacta a função cerebral através da liberação de diversas moléculas sinalizadoras e é sensível a fatores como estresse e dietas ricas em gordura. (BREMNER et al., 2020). Na literatura há relatos sobre a diferença das espécies da microbiota entre indivíduos saudáveis e pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM), sendo que algumas bactérias são correlacionadas à qualidade de vida e outras à gravidade da depressão. (FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021).

Manter um microbioma saudável influencia no desenvolvimento normal dos sistemas endócrino e nervoso, impactando no neurodesenvolvimento, na neuroplasticidade, nos sistemas de neurotransmissores, na neurogênese e vários fenótipos comportamentais (FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021).

Knuesel e Mohajeri (2022) mostram a relação entre depressão, aumento da permeabilidade da parede intestinal e translocação bacteriana, ocasionando aumento da ativação imunológica e inflamação. Além disso, a microbiota é responsável por regular o sistema imunológico da mucosa, podendo auxiliar nas respostas imunitárias à inflamação crônica e na capacidade de resposta ao estresse (FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021). Portanto, uma resposta disfuncional pode prejudicar o hospedeiro, contribuindo para o aparecimento de distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC), dentre eles o TDM. (MINAYO; MIRANDA; TELHADO, 2021).

O transtorno neuropsiquiátrico em discussão apresenta heterogeneidade dos fenótipos clínicos e é preciso compreender mais sobre a etiologia para buscar novas terapias a fim de prever e prevenir o transtorno. A investigação da composição da microbiota criou uma nova abordagem de tratamento, a qual explora a atuação

conjunta do sistema imunológico e do microbioma intestinal (FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021).

Dentro do corpo humano, alguns microrganismos vivos, conhecidos como probióticos, têm sido associados a alguns benefícios, como melhora do humor, redução da ansiedade, e melhora do desempenho cognitivo. Com a variabilidade da composição da microbiota entre indivíduos, biomarcadores baseados no microbioma podem ajudar a personalizar os tratamentos (FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021; XU et al., 2023). A modulação da microbiota intestinal, por meio de dietas, suplementação, probióticos ou transplante de microbiota fecal (TMF), poderia ser um aliado ao tratamento depressivo e atenuar seus sintomas. (KNUESEL; MOHAJERI, 2022).

Outros fatores que podem influenciar no desenvolvimento do TDM são as moléculas derivadas do microbioma intestinal, como neurotransmissores, triptofano e AGCC (FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021).

Os AGCCs butirato, acetato e propionato, derivados da fermentação anaeróbica de carboidratos, têm diversas ações fisiológicas, dentre elas os efeitos na regulação energética, lipohomeostase, regulação da integridade da barreira intestinal, modulação da barreira hematoencefálica (BHE), expressão do BDNF, função do sistema imunológico, modulação da epigenética e regulação sistêmica da inflamação e do perfil de citocinas (ORTEGA et al., 2022; FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021). Knuesel e Mohajeri (2022) observaram que indivíduos com depressão apresentaram bactérias produtoras de AGCCs diminuídas.

Ademais, pesquisas comprovam que o butirato tem um efeito antidepressivo, capaz de reverter efeitos comportamentais como anedonia, baixa energia, habilidades cognitivas e sociais em camundongos (ORTEGA et al., 2022). Porém, ainda que achados pré-clínicos sugerem que os AGCCs são substâncias neuroativas que interferem no cérebro e o comportamento, poucos estudos clínicos comprovam esses efeitos em humanos (SPICHAK et al., 2021).

Como demonstrado por Spichak et al. (2021) o acetato pode regular a saciedade, e o butirato potencializar a integridade da BHE. Adicionalmente, há achados científicos que relatam a presença de AGCC no líquido cefalorraquidiano, criando a hipótese de que eles entram no cérebro; mas suas ações e níveis de concentração ainda são desconhecidos.

Segundo Knuesel e Mohajeri (2022) as bactérias intestinais produzem metabólitos como citocinas e prostaglandinas. Esses metabólitos podem emigrar do

intestino e interagir com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), sistema imune e nervos aferentes vagais, gerando uma resposta exagerada ou reduzida do estresse.

4.2 EIXO INTESTINO-CÉREBRO

O eixo intestino-cérebro estabelece a ligação bidirecional por meio de vias variadas entre intestino e o cérebro. As vias de comunicação desse eixo são através do sistema nervoso autônomo, sistema nervoso entérico, o sistema neuroendócrino e sistema imunológico. A sinalização ocorre por meio de vias neurais, como o nervo vago, vias imunológicas e humorais, que permitem a passagem de metabólitos e neurotransmissores produzidos pelo intestino (FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021; SOUZEDO; BIZARRO; PEREIRA, 2020). Essa comunicação é mediada por moléculas como os AGCC, ácidos biliares secundários, neurotransmissores ácido Gama-aminobutírico (GABA), triptofano e seus metabólitos, colina, lactato e vitaminas (ALLI et al., 2022; FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021).

Estudos em animais, evidenciaram a importância da colonização bacteriana do intestino no desenvolvimento do SNC. Desse modo, quando há deficiência dessa colonização, ocorrem, além de disfunções no TGI, alterações na sinalização dos neurotransmissores no SNC. Portanto, o equilíbrio do microbioma em questão pode ser benéfico na inflamação e no eixo intestino-cérebro. (MINAYO; MIRANDA; TELHADO, 2021).

O nervo vago é fundamental no sistema nervoso parassimpático, sendo a via mais direta entre o eixo intestino-cérebro, transmitindo sinais bidirecionais, assim, modulando a composição e função da microbiota intestinal. (GENEROSO et al., 2020; FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021). As fibras aferentes do nervo vago atravessam a camada epitelial da parede digestiva e não estão diretamente em contato com a microbiota intestinal. As células enteroendócrinas, que representam cerca de 1% das células epiteliais, interagem com as fibras aferentes vagais ativando-as e liberando serotonina (GENEROSO et al., 2020).

No lúmen, a passagem selecionada de nutrientes, eletrólitos e água ocorre pelo epitélio intestinal. Quando esta barreira epitelial permanece íntegra, evita a entrada de patógenos e toxinas, e permite a absorção de elementos importantes para a circulação (FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021). Dessa forma, quando há um aumento na permeabilidade intestinal, ocorre a movimentação dos lipopolissacarídeos (LPS) e outras substâncias para a corrente sanguínea, promovendo a síntese de citocinas

inflamatórias e, conseqüentemente, alterando as funções (MINAYO; MIRANDA; TELHADO, 2021; GENEROSO et al., 2020).

O estresse crônico, pode aumentar a permeabilidade da camada epitelial intestinal, elevando a emigração de endotoxinas do intestino. Esses eventos levam à ativação da resposta imune inata, resultando em níveis continuamente elevados de mediadores inflamatórios, conhecidos por desencadear diversas doenças com baixo grau de inflamação, como o TDM. (GENEROSO et al., 2020; FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021).

Pacientes com TDM apresentam níveis plasmáticos elevados de citocinas pró-inflamatórias, indutores de inflamação, sensores ativados, níveis aumentados de proteínas de fase aguda, e moléculas de adesão no sangue e no líquido cefalorraquidiano. (GENEROSO et al., 2020)

Além de todas as comunicações já mencionadas, outra interação importante entre microbiota e o sistema endócrino, é a mediada pelo eixo HPA (FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021). Sua principal função é controlar vários processos corporais, dentre eles, a resposta ao estresse (MINAYO; MIRANDA; TELHADO, 2021).

O estresse ativa o eixo HPA estimulando uma série de reações, começando com a produção do hormônio liberador de corticotropina pelo hipotálamo, em seguida a produção do hormônio adrenocorticotrófico pela hipófise e, por último, cortisol pelas glândulas supra-renais (BUTLER; CRYAN; DINAN, 2019). A desregulação desse eixo afeta a liberação de serotonina (5-HT) e dopamina, impactando na resposta ao estresse. Isso, por sua vez, influencia o BDNF a liberar fatores inflamatórios relacionados com a depressão. (ALLI et al., 2022).

O sistema imunológico intestinal mantém uma comunicação constante com as células microbianas presentes no intestino. Esse sistema equilibra a tolerância aos comensais e a imunidade contra patógenos. Diante o exposto, o desequilíbrio entre o sistema imunológico e a microbiota pode causar inflamação e contribuir para diversas doenças (GENEROSO et al., 2020).

4.3. MECANISMOS FISIOLÓGICOS DECORRENTES DA DEPRESSÃO E SUA RELAÇÃO COM A DISBIOSE

Os catabólitos derivados do metabolismo da serotonina e moléculas de sinalização produzidas por bactérias intestinais dependentes de triptofano atuam na regulação dos sistemas hormonal, imunológico e neural (SONALI et al., 2022). Evidências científicas relacionadas à depressão, mostraram a diminuição dos níveis de 5-HT em relação aos níveis de quinurenina no plasma. (CORREIA; VALE, 2022; GAO et al., 2020; LUKIĆ et al., 2022).

O estresse crônico e a neuroinflamação, características do TDM, estão intimamente ligados ao metabolismo do triptofano (TRP). Como resposta, o eixo HPA é ativado e eleva os níveis de glicocorticoides, principalmente o cortisol, que ativa a enzima triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) e indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), aumentando a produção de quinurenina e desviando o metabolismo do TRP da produção de 5-HT (CORREIA; VALE, 2022).

Com os níveis de cortisol elevados, há um aumento da permeabilidade intestinal, que induz a disbiose. Como consequência, esse desequilíbrio causa danos à estrutura do intestino, reduzindo as proteínas de junção estreitas e aderentes, e as células caliciformes, responsáveis pela produção de muco. Com a integridade intestinal comprometida, pode ocorrer a endotoxemia, caracterizada pela passagem do LPS imunogênico liberado da parede celular bacteriana gram-negativa pela barreira, promovendo a neurodegeneração e a síntese de cortisol por meio da hiperativação do eixo HPA (SONALI et al., 2022).

Ao decorrer o desequilíbrio do microbioma, o triptofano do plasma é depletado e o sistema imunológico é intensamente ativado, liberando IFN- γ , o qual promove atividade enzimática da IDO, responsável por converter o triptofano em formil-quinurenina, sendo intimamente relacionada com a doença neuropsiquiátrica (SONALI et al., 2022). No eixo HPA, ocorre também a ativação dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) pelo ácido quinolínico. Assim, estimula a síntese de citocinas pró-inflamatórias como a IL-6, IL-1 β e TNF- α (CORREIA; VALE, 2022).

O BDNF, é essencial na plasticidade neuronal, permitindo que o sistema nervoso se adapte a diversos estímulos. Em indivíduos depressivos, tanto no sangue quanto nas estruturas cerebrais, apresenta-se em níveis reduzidos. A expressão desse fator pode ser comprometida pela interação dos metabólitos neurotóxicos das vias de

quinurenina com o receptor NMDA, o qual enfraquece as redes neuronais gliais fundamentais para a síntese do mesmo (CORREIA; VALE, 2022).

A soma desses eventos resulta em uma inflamação crônica de baixo grau, prejudicando a transmissão neural e biossíntese de neurotransmissores que influenciam na composição e variedade microbiana, como o 5-HT, dopamina, glutamato, noradrenalina e GABA (SONALI et al., 2022).

4.4. RELAÇÃO DO TRIPTOFANO E MICROBIOTA

A microbiota intestinal influencia o metabolismo do triptofano do hospedeiro de várias maneiras. De forma direta, através de seus próprios metabólitos (como AGCC e indóis), e indiretamente, modulando o sistema imunológico, e afetando a atividade da enzima IDO e a via da quinurenina (LUKIĆ et al., 2022). Portanto, alterações na composição e diversidade da microbiota intestinal podem alterar a disponibilidade desse nutriente e gerar alterações no desenvolvimento do SNC (ROTH et al., 2021).

O TRP é um aminoácido essencial obtido principalmente através da alimentação sendo absorvido pelo epitélio intestinal e chegando à corrente sanguínea. Diferente de outros aminoácidos, o triptofano circula no sangue principalmente ligado à albumina, com apenas 10-20% em sua forma livre, a qual está disponível para o metabolismo e transporte para o cérebro. O TRP entra no SNC através do transportador de aminoácidos do tipo L (LAT 1/Lat1) através da BHE e é utilizado por neurônios e células gliais em suas vias metabólicas (LUKIĆ et al., 2022).

Nos mamíferos, além de ser usado na síntese de proteínas, o triptofano pode seguir duas principais vias metabólicas: a via da serotonina, que leva à produção de serotonina, e posteriormente, melatonina, e a via da quinurenina, que resulta na produção da mesma e seus metabólitos (LUKIĆ et al., 2022).

A ingestão habitual de TRP varia entre 900 e 1.000 mg por dia. No entanto, a dose diária recomendada para adultos é menor, entre 250 e 425 mg por dia, o que equivale a cerca de 3,5 a 6,0 mg de TRP por quilograma de peso corporal por dia (CHOJNACKI et al., 2020). Outros micronutrientes podem ser importantes na disponibilidade do triptofano, como a vitamina B6, que é um cofator enzimático no seu metabolismo, e a B3, que pode ser convertida em TRP, sendo que 1 mg de niacina pode ser transformada em 60 mg do aminoácido essencial (PADOVANI et al., 2006; GAO et al., 2020).

Ao relacionar o nutriente à alimentação, os alimentos proteicos, como leite, atum, peru, queijo e ovos, são fontes de triptofano. Também é encontrado em aveia, nozes, sementes e grãos, banana, amêndoas, mel e chocolate amargo (ROTH et. al., 2021; JÚNIOR; VERDE; LANDIM, 2021). Outra substância importante na produção do triptofano, a niacina, está presente em carne, grãos integrais, leite, produtos lácteos, amendoins, peixes, cogumelos, leveduras, legumes e nozes (HRUBŠA et al., 2022).

Estudos evidenciam a relação da restrição dietética do triptofano com alterações no sistema serotoninérgico, o qual reduz a síntese de serotonina e provoca alterações no humor em pacientes deprimidos (LUKIC et.al, 2022). A produção de metabólitos da via de degradação da quinurenina ainda permanece elevada, independente dos níveis baixos de TRP, como nos indivíduos com transtorno de humor (CHOJNACKI, 2020).

Muitos fatores afetam o metabolismo do TRP, por exemplo, a expressão de Triptofano Hidroxilase (TPH) 1 no trato digestivo é potencializada por alguns nutrientes, bactérias e citocinas pró-inflamatórias e reduzida por hormônios do estresse (CHOJNACKI, 2020).

A ingestão com outros aminoácidos também traz limitações na absorção e disponibilidade. Se não for absorvido, o TRP serve como substrato metabólico para micróbios do cólon, onde podem estimular a inflamação sistêmica. Da mesma forma, os carboidratos dietéticos reduzem a captação de TPR, pois a liberação de insulina estimula preferencialmente a captura de aminoácidos neutros não-TPR (ROTH et.al., 2021).

4.5. VIAS DE CONVERSÃO DE TRIPTOFANO EM SEROTONINA E OUTROS METABÓLITOS

Segundo Minayo, Miranda e Telhado (2021), 90% da serotonina é originada na periferia pelas células enterocromafins do intestino que expressam TPH1, enquanto o restante provém dos neurônios do SNC, que expressam TPH2, caracterizando a síntese central de 5-HT (LUKIĆ et al., 2022; ROTH et al., 2021). A expressão de TPH pode ser influenciada por vários fatores, como o excesso de triptofano e o estresse (GAO et al., 2020; CORREIA; VALE, 2022). Também, em condições de neurodegeneração e envelhecimento, essa enzima fica suscetível aos danos oxidativos (MENDONÇA et al., 2022).

No SNC, a serotonina é um importante neuromodulador no hipocampo, no córtex entorrinal, e por isso, atua como um neurotransmissor fundamental, envolvido nas funções fisiológicas e comportamentais, humor, apetite, sono e processamento da dor, comportamento sexual, atividade física e cognição. (ROTH et al., 2021). Ademais, ela funciona como um fator neurotrófico, regulando a formação, diferenciação e migração de neurônios e células gliais (MENDONÇA et al., 2022). A síntese de 5-HT central, depende do triptofano que passa pela BHE através da circulação sanguínea, sendo este o principal limitante da conversão (LUKIĆ et al., 2022).

Já a 5-HT periférica age como um hormônio e é responsável pela transmissão de sinais do intestino para os neurônios do SNC, desencadeando vários processos, como o peristaltismo intestinal, absorção de nutrientes, vasodilatação, motilidade e secreção (LIAQAT; PARVEEN; KIM, 2022). Diante disso, alterações no TGI e no humor podem ser ocasionadas por disfunções nas vias serotoninérgicas. (MINAYO; MIRANDA; TELHADO, 2021). Porém, apesar de ser o principal componente de sinalização gastrointestinal, a serotonina periférica não consegue atravessar a BHE (GAO et al., 2020).

No intestino, uma superexpressão da enzima TPH-1 ou a diminuição da atividade de inibidores responsáveis pela degradação da serotonina, aumenta a síntese desse neurotransmissor. Também, sua produção pode ser influenciada por fatores como dieta e microbiota intestinal (CHOJNACKI et al., 2022).

A expressão da enzima TPH nos neurônios da rafe é promovida pelo BDNF, e por isso a captação de serotonina e o metabolismo do triptofano depende da função desse fator. Segundo Correia e Vale (2022), em indivíduos deprimidos a depleção de triptofano não levou a uma resposta compensatória nos níveis de BDNF, mecanismo comum em indivíduos saudáveis. Além disso, uma má expressão do BDNF pode reduzir a função de receptores de serotonina, como o transportador seletivo de recaptção de serotonina (SERT).

A TPH1 e 2 transformam o triptofano em L-5-hidroxitriptofano (5-HTP), que posteriormente será convertido em 5-HT através da L-aminoácido descarboxilase. Aproximadamente 1-2% do triptofano ingerido é designado para conversão de serotonina. Dentro da glândula pineal, a 5-HT origina melatonina, a qual regula o ritmo circadiano, interfere nas vias moleculares, na função imunológica, apoptose,

angiogênese e estresse oxidativo; porém, também estimula a atividade do IDO1, que pode gerar um ciclo de feedback negativo (LIAQAT; PARVEEN; KIM, 2022).

Outra trajetória da serotonina pode ser a catabolização pela enzima monoamina oxidase (MAO), gerando 5-hidroxiindol acetaldeído e sendo excretada na urina na forma de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). As células intestinais expressam o SERT, permitindo uma recaptação de serotonina com eficácia pela MAO para sua degradação. A 5-HT restante é absorvida pelas plaquetas da rede capilar do epitélio intestinal, servindo como reservatório sistêmico e como forma de distribuição para os tecidos periféricos (ROTH et al., 2021).

Segundo GAO et al. (2020), a serotonina pode ser produzida por biossíntese nas células enterocromafins do cólon por meio de bactérias comensais. Elas são dependentes de metabólitos e têm influência na serotonina periférica. Além disso, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* e *Klebsiella* sintetizam a triptofano sintetase, o que permite a produção de serotonina de forma direta a partir do triptofano presente no intestino.

A maior parte do triptofano é metabolizado na via da quinurenina, cujas principais funções são o envolvimento nos processos de geração de energia celular, inflamação, resposta imune e neurotransmissão. (CORREIA; VALE, 2022; FOSTER; BAKER; DURSUN, 2021). Em condições como o TDM, na qual ocorre o aumento de cortisol e citocinas inflamatórias, há o estímulo da produção de TDO e IDO respectivamente, que por sua vez contribuem na conversão de triptofano em quinurenina (CORREIA; VALE, 2022; LUKIĆ et al., 2022; SPICHAK et al., 2021). A hiperativação desta via está relacionada à menor síntese de serotonina, assim, promove e contribui com a depressão por ocorrer uma intensificação na via do ramo neurotóxico (CORREIA; VALE, 2022).

Existem outros contextos que podem levar à uma maior conversão de triptofano em quinurenina; são elas: através do LPS e a diminuição na síntese de AGCCs que elevam as citocinas inflamatórias induzindo a atividade da IDO (CASPERI et al., [s.d.]).

Os catabólitos dessa via podem ser o neuroprotetor ácido quinurênico, o excitotóxico ácido quinolínico, 3-HK, ácido xanturênico (XA), 3-HAA, ácido picolínico (PA), ácido quinolínico (QA) e NAD⁺ (SPICHAK et al., 2021). Com a ativação dessa via na depressão ocorre um desequilíbrio, reduzindo os fatores neuroprotetores em relação aos neurotóxicos e, somada a perda de astrócitos, torna-se mais suscetível à morte celular (CORREIA; VALE, 2022).

As bactérias intestinais, a partir do triptofano, podem sintetizar indóis através da enzima triptofanase. Esses compostos com efeito antioxidante auxiliam na integridade intestinal por meio da contribuição à resistência das junções estreitas e produção de mucina, motilidade e sinalização neuronal entérica. Atua também nos astrócitos do cérebro contribuindo para a regulação da inflamação e da imunidade (SPICHAK et al., 2021; CORREIA; VALE, 2022).

4.6. MICROBIOTA INTESTINAL, SEROTONINA E DEPRESSÃO

É possível perceber uma importante relação entre a microbiota intestinal, a síntese de serotonina e o TDM. Conforme mencionado anteriormente, a integridade da barreira intestinal permite um bom funcionamento do metabolismo da serotonina, condição não vista em indivíduos com sintomas depressivos. Logo, quando há uma permeabilidade intestinal elevada, permite-se uma maior movimentação de LPS e entrada de endotoxinas na corrente sanguínea. Nestes pacientes, é caracterizado um alto nível de estresse que desregula o eixo HPA, que por conseguinte afeta a liberação de serotonina, influencia o BDNF e libera fatores inflamatórios, o que compromete comportamentos psicológicos relacionados com a depressão.

Estudos investigaram a atuação de probióticos como alternativa terapêutica no TDM, bem como analisaram as alterações microbianas nesses indivíduos (SCHAUB, A. C. et al, 2022). Ensaios clínicos realizados com diferentes cepas, doses e período de administração obtiveram concordância nos achados. Shaub et al (2022) usou altas doses de 8 cepas diferentes de bactérias (Vivomixx®, Mendes SA, Lugano, Suíça), resultando uma dose de 900 bilhões de UFC/dia por 4 semanas; já Chen et al. (2021) administrou 300mg de *Lactobacillus plantarum* PS128, correspondente a 30 bilhões de UFC/dia por 8 semanas. Ambos demonstraram que a intervenção probiótica melhorou os sintomas depressivos, assim, destacam a relação do eixo intestino-cérebro com TDM.

Os probióticos demonstraram uma melhora prolongada na reatividade ao humor negativo e processos cognitivos relacionados à depressão 8 semanas após o término da intervenção, em relação ao grupo placebo, no estudo de Chahwan et al. (2019). Com metodologia diferente, Yamanandaeva et al. (2022) comprovou o mesmo resultado através de exames de neuroimagem multimodal, os quais atribuíram efeito neuroprotetor e amenizaram os sintomas depressivos por meio da conservação da integridade neuronal na via fronto-límbica direita.

Os probióticos *Lactobacillus* JYLP-326 tiveram seus benefícios relacionados ao alívio de ansiedade, depressão e insônia em universitários de acordo com os estudos de Zhu et al. (2023). Ademais, eles estão associados à alterações na composição e diversidade microbiana intestinal prejudicadas pelo estresse, comum à depressão.

Contudo, Chahwan et al. (2019) destacou que o tratamento probiótico isoladamente não manifestou efeito na atenuação da TDM, por isso deve ser combinado a terapia cognitivo comportamental para obter resultados benéficos. Em concordância, Reininghaus et al. (2022) não apresentou diferenças significativas na diversidade bacteriana entre os grupos que receberam placebo e probiótico, entretanto, também não houve melhora nos sintomas psiquiátricos ou marcadores de função de barreira intestinal. Assim, este estudo propõe a realização do tratamento padrão da TDM junto ao probiótico para atingir o equilíbrio microbiano desses indivíduos.

Além da suplementação probiótica, alguns alimentos e compostos foram associados à melhora dos sintomas e mudanças na microbiota de indivíduos com TDM. O consumo de nozes, cerca de 2 porções ou 56 gramas, por dias se mostrou benéfico a estudantes com estresse acadêmico e sintomas autorreferidos de depressão. Após as 16 semanas de intervenção, foram observadas mudanças nas pontuação de saúde mental, estresse e depressão, porém, o consumo diário de nozes não amenizou os sintomas de humor. Ainda sim, foi relatado maior diversidade da microbiota feminina, que era afetada pelo estresse acadêmico de acordo com os exames de fezes coletados, devido ao consumo de nozes. (HERSELMAN, M. F. et al., 2022).

O suco de laranja pode ser outro alimento com efeito terapêutico na depressão, de acordo com o estudo de Park et al. (2020). O consumo reduzido de flavonoides presente em vegetais e frutas, e o elevado consumo de processados, doces, carne vermelha e produtos lácteos com alto teor de gordura estão relacionados com a maior probabilidade de desencadear a depressão.

Embora o efeito dos flavonoides como alternativa terapêutica na depressão não sejam tão claramente elucidado na literatura, esse ensaio clínico demonstrou que o grupo que recebeu o suco de laranja rico em flavonoides (FR) tiveram aumento nos níveis séricos de BDNF, e melhora na composição e diversidade na microbiota quando comparado com grupo que recebeu o suco de laranja com baixo teor de flavonoides

(FL). Além disso, foi observado um aumento de *Lachnospiraceae_uc*, no grupo FR, sendo essa bactéria relacionada a produção de butirato.

Outro composto que teve a sua relação com a depressão investigada foi o extrato de curcumina. A administração de 500mg de Curcugen™ por 8 semanas se mostrou eficaz na melhora dos sintomas gastrointestinais e na ansiedade em adultos, porém, testes revelaram que não houve alterações significativas na microbiota. No entanto, neste estudo de Lopresti et al. (2021), não houve diferenças na pontuações de depressão e estresse, sendo assim, o extrato de curcumina deve ser mais estudado em indivíduos com TDM devido às suas características antioxidantes e anti inflamatórias, que oportunamente poderiam agir na barreira intestinal, inflamação e atividade neurotransmissora.

Mais estudos buscaram compreender a relação da dieta, metabolismo do triptofano e microbiota com a depressão associada a outras comorbidades. De acordo com os resultados apresentados por Pedro et al. (2018) indivíduos com Síndrome do Intestino Irritável (SII) e sofrimento psicológico manifestaram pequenas divergências na microbiota em comparação àqueles que não tinham depressão. Através de técnicas de aprendizado de máquina foram identificadas 148 espécies não classificadas (principalmente das famílias *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae*) relacionadas ao sofrimento psicológico. Ademais, foi relatado que o filo da *Proteobacteria* é comum em pacientes com TDM e característica de SII. Sendo assim, as evidências ressaltam a conexão dos aspectos psicológicos, principalmente a depressão, com o microbioma intestinal.

Considerando a complexidade da associação da depressão, SII e o ecossistema microbiano intestinal Guo et al. (2021), investigou a eficácia do tratamento por meio de transplante fecal (TMF) para o tratamento dos sintomas de ambas comorbidades. Os dados obtidos, apesar da literatura ter resultados controversos, demonstraram melhora dos sintomas clínicos e nas pontuações dos questionários SII, ansiedade e depressão. Os benefícios se prolongaram após o período de intervenção, com relato de melhora da qualidade de vida dos indivíduos que receberam TMF, maior crescimento e diversificação bacteriana.

Da mesma forma, a Doença de Crohn (DC), outra patologia que afeta o sistema gastrointestinal, tem a disbiose como potencial agente nas alterações do metabolismo dos ácidos biliares e transtornos psicológicos, de acordo com relato de Feng et al. (2021). Com a homeostase afetada, é desencadeada uma maior permeabilidade da

mucosa intestinal, assim, possibilitando a inflamação e um alto risco de ocorrência de sofrimento psicológicos.

Ao avaliar a funcionalidade das fibras, nutriente que interfere no trânsito intestinal, fermentação e metabólitos microbianos, Chen et al. (2023) observou efeitos positivos nos pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) que receberam uma dieta rica em fibras, assim, este grupo apresentou uma melhora dos sintomas depressivos e ansiosos. Ademais, foi atribuído às fibras características protetoras e moduladoras da microbiota.

Recentemente, devido a pandemia do coronavírus-19 (COVID -19), estudos revelaram a relação dos sintomas gastrointestinais, alterações na biossíntese de triptofano, e a concentração sérica de serotonina à piora da saúde mental de indivíduos infectados tanto na fase aguda quanto na COVID-19 prolongada. A inflamação sistêmica ocasionada por essa infecção viral comprovou a intensa comunicação do eixo intestino cérebro e o potencial facilitador do desequilíbrio da homeostase, de modo que os sintomas depressivos estão intimamente ligados à saúde intestinal (BLACKET, et al. 2022).

QUADRO 1- Relação dos artigos encontrados, seu principal assunto, objetivo e conclusão.

AUTOR, ANO	ASSUNTO PRINCIPAL / OBJETIVO	PRINCIPAL CONCLUSÃO
CHAHWAN, B. et al., 2019.	Verificar a eficiência de probióticos na melhora dos sintomas depressivos e na reatividade cognitiva especialmente no humor triste. Ademais, analisa se o efeito do tratamento varia de acordo com o nível de depressão.	<p>Não houve diferença na variedade alfa e beta microbiana entre os grupos placebo e que receberam probióticos. Contudo, o consumo diário de probióticos pode auxiliar no tratamento de depressão, entretanto, o estudo destacou a importância de combiná-los com consultas agendadas e terapia cognitivo-comportamental, de modo que os probióticos não reduzissem os sintomas depressivos isoladamente.</p> <p>Os probióticos podem estar envolvidos na atuação em processos cognitivos relacionados à depressão, com uma melhora prolongada após as 8 semanas de intervenção, porém, é necessário realizar estudos mais prolongados e com diferentes doses para confirmar a hipótese.</p>
HERSELMA N, M. F. et al., 2022	Avaliar a relação do estresse acadêmico e a saúde mental através de marcadores bioquímicos da saúde geral e a diversidade e composição da microbiota intestinal e como o consumo diário de nozes poderia interferir nesses parâmetros.	O estresse acadêmico esteve positivamente relacionado com sintomas autorreferidos de depressão e o consumo diário de nozes se mostrou efetiva na mudança de pontuações de saúde mental, estresse e depressão, assim, podem aliviar os efeitos negativos na saúde mental. Ademais, o estresse acadêmico foi relacionado a uma menor diversidade na microbiota feminina e o consumo de nozes diário se mostrou eficiente em atenuar esses efeitos negativos. Contudo, o consumo diário de nozes não abrandou os distúrbios de humor, ainda que demonstrou um efeito protetor no estresse acadêmico e saúde mental, é necessário estudos mais estendidos para

		avaliar a relevância do consumo desse alimento em marcadores bioquímicos de estresse crônico.
CHEN L. et al., 2023	Avaliar se uma dieta rica em fibras é capaz de trazer mudanças na microbiota intestinal, metabolismo sérico e humor emocional de pacientes com DM2.	<p>A ingestão de fibras dietéticas demonstrou efeitos protetores no ecossistema intestinal, e a modulação da composição da microbiota intestinal resultou em melhorias na homeostase da glicose em pacientes com diabetes mellitus tipo 2.</p> <p>A dieta rica em fibras melhorou o metabolismo lipídico dos participantes com diabetes tipo 2, indicando que a adição de carboidratos fermentáveis pode trazer benefícios metabólicos clínicos ao grupo tratado. Também, perceberam melhoras nos estados depressivos e ansiosos no grupo de intervenção devido uma ingestão mais diversificada de carboidratos.</p>
CHEN, H. M. et al., 2021	Avaliar os efeitos do <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 na psicofisiologia de pacientes com transtorno depressivo maior (TDM)	Em conclusão, não foram observadas alterações relevantes nos marcadores de inflamação, permeabilidade intestinal ou na composição da microbiota intestinal. É recomendável a realização de um estudo envolvendo um número maior de participantes.
FENG E. U. et al., 2021	Explicar a ligação da microbiota intestinal, o metabolismo dos ácidos biliares e doença mental na Doença de Crohn. Além disso, analisar os elementos bacterianos e os ácidos biliares que podem interferir no desenvolvimento de	Foi mostrada uma interferência da disbiose intestinal no metabolismo dos ácidos biliares nas doenças psicológicas na DC. Os ácidos biliares agem na manutenção da homeostase e inflamação da mucosa intestinal através de receptores. Diante disso, o estudo identificou alterações nos perfis de ácidos biliares em pacientes com diagnóstico de DII. Esses indivíduos

	depressão em indivíduos com DC	apresentaram um aumento de ácidos biliares primários conjugados nas fezes e redução dos secundários, tanto séricos, quanto fecais.
YAMANAND AEVA, G. et al, 2022.	Analisar o efeito da suplementação de probióticos na estrutura, função e perfusão do cérebro fronto-límbico em pacientes com depressão por meio de exames de neuroimagem multimodal.	O grupo que teve a suplementação probiótica foi observada uma melhora nos sintomas depressivos após um longo período de acompanhamento em relação ao grupo placebo, diferente do período subsequente à intervenção. Além disso, o estudo gerou a hipótese de que os probióticos possuem capacidade neuroprotetora, pois foi observado a estabilização da difusividade média na região fronto-límbica direita no grupo probiótico. Outros resultados como alteração na conectividade funcional em repouso de algumas regiões do cérebro, mudanças na anisotropia fracionada sugerem que os probióticos podem amenizar os sintomas depressivos por meio da conservação da integridade neuronal na via fronto-límbica direita.
BLACKET, J. W. et al., 2022.	Investiga a relação dos mecanismos da biossíntese microbiana de triptofano e nas concentrações plasmáticas de serotonina e os sintomas gastrointestinais em pacientes com coronavírus-19 (COVID-19), tanto na sua fase aguda quanto 6 meses após a infecção.	Os resultados demonstraram relação entre a diminuição da biossíntese de triptofano e níveis de serotonina podem causar distúrbios nas interações intestino cérebro, prejudicando também outras vias microbianas como a respiração aeróbica e a biossíntese de tiamina. Assim, há a possibilidade de que essas alterações no microbioma ,devido a inflamação sistêmica da COVID-19, resultem em sintomas gastrointestinais e afetem a saúde mental até mesmo após a infecção. Ainda que o

		estudo tenha sido realizado com uma amostra pequena e com variedade nos métodos de avaliação, ele pode catapultar futuras pesquisas sobre a relação do eixo intestino cérebro e na sinalização serotoninérgica na COVID-19 longa.
PEDRO, J. et al., 2018.	Explorar os correlatos microbianos do sofrimento psicológico em pacientes com Síndrome do Intestino Irritável (SII)	O estudo reforça a relação entre o estado psicológico e a composição do microbioma intestinal em pacientes com SII, destacando a importância das interações entre o cérebro e o intestino na manifestação dos sintomas. Além disso, reforçam a importância das bactérias intestinais para a reatividade ao estresse em humanos e para abordagens integradas de manejo clínico da SII.
GUO, Q. et al., 2021.	Investigar a eficácia do transplante de microbiota fecal no tratamento dos sintomas da síndrome do intestino irritável (SII) comórbido com depressão e ansiedade.	Ainda que a literatura tenha apresentado resultados controversos em relação a melhora dos sintomas de SII, o estudo relatou melhora nos sintomas clínicos e na pontuações de SIS-SSS, ansiedade e depressão; e melhora na qualidade de vida a partir da primeira semana e se estendeu até o período de 12 semanas de teste. Ademais, houve mais diversificação bacteriana, enriquecimento de bactérias benéficas e supressão das maléficas.
LOPRESTI et al., 2021	Investigar os efeitos do extrato de curcumina (CurcugenTM) nos sintomas gastrointestinais, humor e a qualidade de vida de adultos com problemas digestivos. Ainda, objetivou verificar	Em conclusão, o estudo demonstrou que a curcumina, na forma de Curcugen TM, é eficaz na redução dos sintomas gastrointestinais e da ansiedade em adultos com queixas digestivas auto-relatadas, superando os efeitos do placebo nesses aspectos. Não foram observadas alterações

	seus mecanismos terapêuticos e seus impactos na microbiota intestinal e proliferação bacteriana no intestino delgado.	significativas no perfil microbiano intestinal nem no crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado (SIBO) com o uso de curcumina.
ZHU, R. et al, 2023	Identificar os efeitos mentais do <i>Lactobacillus</i> JYLP-326 em ansiedade, depressão e insônia desencadeados por estresse de exame.	De acordo com os achados, a suplementação duas vezes ao dia por três semanas do L. JYLP-326, amenizou os sintomas de ansiedade, depressão e insônia dos estudantes. Também, a intervenção probiótica pode acarretar alterações positivas em relação à diversidade e composição da microbiota intestinal, a qual é prejudicada pelo estresse.
REININGHAUS et al., 2020	Investigar a intervenção com probiótico multi-espécie "Omnibiotic Stress Repair®" em comparação com placebo, em indivíduos com depressão, durante dias	O grupo intervenção mostrou um aumento da espécie bacteriano <i>Coprococcus</i> 3 ao final dos dias de estudo. Porém, entre os grupos, não houveram mudanças significativas na diversidade bacteriana total. Outros fatores que não se diferenciaram entre os grupos, foram: a melhora nos sintomas psiquiátricos, entretanto, foi identificado melhora em ambos os grupos; e o marcador da função de barreira intestinal, conhecido como zonulina. Diante os fatos apresentados, sugerem que os suplementos probióticos aliados ao tratamento padrão, podem melhorar a composição da microbiota intestinal e influenciar as vias relacionadas à comorbidades somáticas em pacientes com TDM.
SCHAUB, A. C. et al, 2022	Estudar um novo método de tratamento para TDM com a suplementação probiótica	O eixo intestino-cérebro tem um papel importante no TDM. As novas opções de tratamento para depressão envolvendo a

	influenciando o eixo intestino-cérebro, esperando atenuar os sintomas depressivos e modificar a microbiota nesses pacientes.	microbiota têm grande potencial de crescimento por serem acessíveis e práticas, e podem melhorar a eficácia dos tratamentos já utilizados.
PARK, M. et al. , 2020	Analisar os efeitos dos flavonoides na microbiota intestinal e nos sintomas depressivos em jovens adultos.	Ao final do estudo, nenhuma alteração significativa nas pontuações CES-D (Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos) foi identificada entre os grupos FR (rico em flavonoides) e FL (baixo teor de flavonoides). Em relação ao BDNF, o grupo FR apresentou níveis séricos mais elevados comparando o início e fim das 8 semanas de intervenção, porém, não foram encontradas diferenças entre os grupos. Ainda no grupo FR, foi observado um aumento da <i>Lachnospiraceae uc</i> , espécie associada com os níveis de BDNF e com a síntese de butirato, e, também, significativas mudanças taxonômicas na microbiota comparadas ao grupo FL.

5. CONCLUSÃO

De acordo com os dados coletados e analisados, embora alguns artigos relacionam a modulação da microbiota intestinal como alternativa de tratamento para amenizar os sintomas do TDM através de suplementação probiótica, dietas específicas, TMF e compostos bioativos, os resultados demonstraram que os métodos utilizados devem ser aprimorados e ampliados em demais pesquisas para que tenhamos uma maior comprovação do efeito desejado.

Ainda sim, os estudos elucidados comprovaram a existência e influência da relação da depressão com o desequilíbrio homeostático da interação do eixo intestino cérebro, interferindo nas vias envolvidas com esse metabolismo. Todavia, a ligação da depressão com a ingestão de triptofano, a produção de serotonina e metabólitos

microbianos derivados dessa via tem os seus papéis muito bem descritos na literatura, porém faltam estudos científicos com indivíduos depressivos para comprovar a sua efetividade.

Diante os fatos descritos, mais estudos devem se aprofundar sobre a ação da ingestão de triptofano e o potencial terapêutico da saúde microbiana intestinal em casos de TDM, para consolidar uma opção de recurso terapêutico e seus benefícios associados.

REFERÊNCIAS

- ALLI, S. R.; GORBOVSKAYA, I.; LIU, J. C. W.; KOLLA, N. J.; BROWN, L.; MULLER, D. J. The Gut Microbiome in Depression and Potential Benefit of Prebiotics, Probiotics and Synbiotics: A Systematic Review of Clinical Trials and Observational Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, Canadá, v. 23, n. 9, 27 pág., abr. 2022.
- BREMNER, J. D.; MOAZZAMI, K.; WITTBRODT, M. T.; NYE, J. A.; LIMA, B. B.; GILLESPIE, C. F.; RAPAPORT, M. H.; PEARCE, B. D.; SHAH, A. J.; VACCARINO, V. Diet, Stress and Mental Health. *Nutrients*, EUA, v. 12, n. 8, 27 pág., ago. 2020.
- BUTLER, M. I.; CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Man and the Microbiome: A New Theory of Everything?. *Annual Review of Clinical Psychology*, Irlanda, v. 15, p. 371–398, maio. 2019.
- CASPANI, G.; KENNEDY, S.; FOSTER, J. A.; SWANN, J. Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms. *Microbial Cell*, Canadá, v. 6, n. 10, p. 454–481, set. 2019.
- CASTRO, M. L.; RATTO, R. da S.; COELHO, K. V.; BAMPI, S. R.; RAPHAELLI, C. O.; PETER, N. B.. A influência da alimentação na microbiota e a relação com distúrbios como ansiedade e depressão/ The influence of food on the microbiota and its relationship with disorders such as anxiety and depression. *Brazilian Journal of Development*, Pelotas, pág. 25 v. 7, n. 7, 25 pág., jul. 2021.
- CHOJNACKI, C.; POPLAWSKI, T.; KONRAD, P.; FILA, M.; BLASIAK, J.; CHOJNACKI, J. Antimicrobial treatment improves tryptophan metabolism and mood of patients with small intestinal bacterial overgrowth. *Nutrition & Metabolism*, Polônia, v. 19, n. 1, p. 66, set. 2022.
- CHOJNACKI, C.; POPLAWSKI, T.; CHOJNACKI, J.; FILA, M.; KONRAD, P.; BLASIAK, J. Tryptophan Intake and Metabolism in Older Adults with Mood Disorders. *Nutrients*, Polônia, v. 12, n. 10, p. 11, out. 2020.
- CORREIA, A. S.; VALE, N. Tryptophan Metabolism in Depression: A Narrative Review with a Focus on Serotonin and Kynurenine Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, Portugal, v. 23, n. 15, p. 17, jan. 2022.
- FOSTER, J. A.; PADEIRO, G. B.; DURSUN, S. M. The Relationship Between the Gut Microbiome-Immune System-Brain Axis and Major Depressive Disorder. *Frontiers in Neurology*, Canadá, v. 12, p. 9, set. 2021.
- GAO, K.; MU, C.; FARZI, A.; ZHU, W. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Science Direct*, China, v. 11, n. 3, p. 709–723, dez. 2019.
- GENEROSO, J. S.; GIRIDHARAN, V. V.; LEE, J.; MACEDO, D.; BARICHELLO, T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry*, EUA, v. 43, p. 293–305, jul. 2020.
- HRUBŠA, M.; SIATKA, T.; NEJMANOVÁ, I.; VOPRSALOVÁ, M.; KRCMOVÁ, L. K.; MATOUŠOVÁ, K.; JAVORSKÁ, L.; MACÁKOVÁ, K.; MERCOLINI, L.; REMIÃO, F.; MÁTUS, M.; MLADENKA, P. Biological Properties of Vitamins of the B-Complex, Part 1: Vitamins B1, B2, B3, and B5. *Nutrients*, República Tcheca, 14, n. 3, p. 484, jan. 2022.
- JÚNIOR, D. T. S.; VERDE, T. F. C. L.; LANDIM, L. A. S. R. Alimentos ricos em triptofano e seu efeito na liberação da serotonina e possíveis benefícios no transtorno de ansiedade. *Research, Society and Development*, Brasil, v. 10, p.7, nov. 2021.
- KNUESEL, T.; MOHAJERI, M. H. The Role of the Gut Microbiota in the Development and Progression of Major Depressive and Bipolar Disorder. *Nutrients*, Suíça, v. 14, n. 1, p. 37, jan. 2022.
- LANE, M. M.; GAMAGE, E.; TRAVICA, N.; DISSANAYAKA, A.; ASHTREE, D. N.; GAUCI, S.; LOTFALIANY, M.; O'NEIL, A.; JACKA, F.; MARX, W. Ultra-Processed Food Consumption and Mental

Health: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*, Austrália, v. 14, n. 13, 22 pág, jan. 2022.

LIAQAT, H.; PARVEEN, A.; KIM, S. Y. Neuroprotective Natural Products' Regulatory Effects on Depression via Gut–Brain Axis Targeting Tryptophan. *Nutrients*, Coreia do Sul, v. 14, n. 16, 40 pág, jan. 2022.

LIMA, M. E. M.; SOUZA, L. de S.; SILVA, D. L. e; FREITAS, F. M. N. de O.; LOBO, R. H. Relação entre microbiota intestinal e doença mental: a depressão. *Research, Society and Development*, Brasil, v.11, n.12, 12 págs., set. 2022.

LUKIĆ, I.; IVKOVIC, S.; MITIC, M.; ADZIC, M. Tryptophan metabolites in depression: Modulation by gut microbiota. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, Sérvia, v. 16, 17 pág., set. 2022.

MARUF, A. A.; GREENSLADE, A.; ARNOLD, P. D.; BOUSMAN, C. Antidepressant pharmacogenetics in children and young adults: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, Canadá, v. 254, p. 98–108, jul. 2019.

MENDONÇA, C. R.; MANHÃES-DE-CASTRO, R.; SANTANA, B. J. R. C. de; SILVA, L. O. da; TOSCANO, A. E., GUZMÁN-QUEVEDO, O.; GALINDO, L. C. M. Effects of flavonols on emotional behavior and compounds of the serotonergic system: A preclinical systematic review. *European Journal of Pharmacology*, Brasil, v. 916, fev. 2022.

MINAYO, M. de S.; MIRANDA, I.; TELHADO, R. S. Revisão sistemática sobre os efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: terapêutica alternativa? *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, 14 pág., set. 2021.

OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. Depressão. OPAS, s.d. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/topicos/depressao> >. Acesso em 19 abr. 2024.

ORTEGA, M. A.; ALVAREZ-MON, M. A.; GARCIA-MONTERO, C.; FRAILE-MARTINEZ, O.; GUIJARRO, L. G.; LAHERA, G. MONSERRAT, J.; VALLS, P.; MORA, F.; RODRÍGUEZ-JIMÉNEZ, R.; QUINTERO, J.; ALVAREZ-MON, M. Gut Microbiota Metabolites in Major Depressive Disorder—Deep Insights into Their Pathophysiological Role and Potential Translational Applications. *Metabolites*, Espanha, v. 12, n. 1, p. 50, jan. 2022.

PADOVANI, R. M.; AMAYA-FARFÁN, J.; COLUGNATI, F. A. B.; DOMENE, S. M. A. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Revista de Nutrição*, Campinas, v. 19, n. 6, p. 741–760, dez. 2006.

ROTH, W.; ZADEH, K.; VEKARIYA, R.; GE, Y.; MOHAMADZADEH, M. Tryptophan Metabolism and Gut-Brain Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, Florida, v. 22, n. 6, p. 2973, jan. 2021.

RUFINO, S.; LEITE, R. S.; FRESCHI, L.; VENTURELLI, V. K.; OLIVEIRA, E. S. de; FILHO, D. A. M. M. Aspectos gerais, sintomas e diagnóstico da depressão. *Revista Saúde em Foco*, Brasil, n. 10, p. 837-843, 2018.

SIMPSON, C. A.; DIAZ-ARTECHE, C.; ELIBY, D.; SCHWARTZ, O. S.; SIMMONS, J. G.; COWAN, C. S. M. The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. *Clinical Psychology Review*, Austrália, v. 83, p. 101943, fev. 2021.

SONALI, S.; RAY, B.; TOUSIF, H. A.; RATHIPRIYA, A. G.; SUNANDA, T.; MAHALAKSHMI, A. M.; RUNGRATANAWANICH, W.; ESSA, M. M.; QORONFLEH, M. W.; CHIDAMBARAM, S. B.; SONG, B. J. Mechanistic Insights into the Link between Gut Dysbiosis and Major Depression: An Extensive Review. *Cells*, Índia, v. 11, n. 8, p. 1362, jan. 2022.

SOUZEDO, F. B.; BIZARRO, L.; PEREIRA, A. P. A. de. O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, Porto Alegre, v. 69, p. 269–276, dez. 2020.

SPICHAK, S.; BASTIAANSEN, T. F. S.; BERDING, K.; VLCKOVA, K. CLARKE, G.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Mining microbes for mental health: Determining the role of microbial metabolic pathways in human brain health and disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Irlanda, v. 125, p. 698–761, jun. 2021.

World Health Organization. *World mental health report: transforming mental health for all*. World Health Organization, 2022. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/356119>. Acesso em 19 abr. 2024.

XU, F.; XIE, Q.; KUANG, W.; DONG, Z. Interactions Between Antidepressants and Intestinal Microbiota. *PubMed, China*, v. 20, n. 2, p. 359–371, mar. 2023.

XUE, C.; LI, G.; ZHENG, Q.; GU, X.; SHI, Q.; SU, Y.; CHU, Q.; YUAN, X.; BAO, Z.; LU, J.; LI, L. Tryptophan metabolism in health and disease. *PubMed, China*, v. 35, n. 8, p. 1304–1326, ago. 2023.