

“Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva”

Ana Sofia Vilar Silva Gomes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Professor Doutor Joaquim Manuel Soares Cerejeira

Maio de 2022

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Dedicatória

Dedico esta Dissertação aos meus pais, irmã e avó.

E a ti também, Mirco.

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Joaquim Cerejeira, por todo o apoio e orientação fornecidos para a realização desta Dissertação.

Agradeço aos meus pais e irmã, pela força e carinho que me deram durante toda a minha vida, além de todo o apoio que forneceram para a realização desta Dissertação, e à minha avó, por ser a minha grande referência.

Agradeço, ainda, a todos os meus amigos que me acompanham desde sempre, à Sara e à Catarina, que apesar de estarem tão longe, estão tão perto.

A todos, um sincero obrigada.

“Quando fores crescido, hás de querer ser feliz. Por enquanto não pensas nisso e é por isso mesmo que o és. Quando pensares, quando quiseres ser feliz, deixarás de sê-lo. A felicidade não é coisa que se conquiste. Hão de dizer-te que sim. Não acredites. A felicidade é ou não é.”

José Saramago in *Clarabóia*

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Resumo

Atualmente tem-se verificado um aumento do número de diagnósticos de depressão, bem como da sua associação a riscos de suicídio dos indivíduos. Esta perturbação do humor possui uma elevada influência na qualidade de vida e capacidade funcional, além da sua associação a uma elevada percentagem de doentes que não responde aos tratamentos atuais ou à recorrência de sintomas. Por isso, o enfoque nos últimos anos, tem sido no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e avaliar novos mecanismos de doença que permitam aprimorar o diagnóstico e acompanhamento dos indivíduos. O microbioma tem demonstrado ser de grande importância tanto para o desenvolvimento da depressão, como também da evolução e resolução da mesma, onde diversas teorias têm explicado a sua associação não só à patologia depressiva, como também a outras patologias de saúde mental. Esta interação poderá, ainda, levar ao desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, de modo a auxiliar a mitigação dos sintomas. Por conseguinte, esta monografia tem como objetivo analisar as diferentes vertentes que caracterizam a interação entre o microbioma intestinal e a depressão, bem como a possibilidade de realização de novas abordagens para esta patologia.

Palavras-chave

Depressão;Microbioma;MicrobiomaIntestinal;Psiquiatria;EixoCérebroIntestino;

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Abstract

Currently, there has been an increasing number of cases of depression, as well as its association to suicide risks for the individuals. This mood disorder has a high influence in quality of life and functional capacity, as well as an association to a high percentage of patients that do not respond to current treatment options, or have recurring symptoms. Therefore, the focus during the last decades resides in the development of new treatment options and studying new disease mechanisms that can allow and improve diagnostics and follow-up. The microbiome has revealed to be of great significance for the development of this disturbance, as well as its evolution and resolution, where different theories have been used to explain its association, not only to depression, but as well as other mental health pathologies. This interaction might lead to the development of new treatment options, mitigating the symptoms of depression. Therefore, this monography aims to analyse the different aspects that characterize the interaction between the gut microbiome and depression, as well as the possibility of creating new approaches to this disturbance.

Keywords

Depression, Microbiome, Gut Microbiome, Psychiatry, Gut Brain Axis

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Índice

Resumo	vii
Palavras-chave	vii
Abstract	ix
Keywords	ix
Capítulo 1 – Introdução	1
Capítulo 2 - Objetivos	5
Capítulo 3 - Materiais e Métodos	7
Capítulo 4 – Depressão	9
4.1 Definição	9
4.2 Classificação e Etiologia	11
4.3 Terapêutica da Depressão	14
Capítulo 5 - Eixo Cérebro-Intestino	17
5.1 Definição	17
5.2 Fisiologia	22
5.2.1 Eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal.....	22
5.2.2 Inflamação	25
5.2.3 Neurotransmissores e Metabolismo	29
5.2.3.1 Triptofano (e Serotonina).....	29
5.2.3.2 Glutamato.....	31
5.2.3.3 Ácido γ -Aminobutírico (GABA).....	32
5.2.3.4 Ácidos Gordos de Cadeia Curta Livres	33
5.2.4 Nervo Vago	36
Capítulo 6 - Próbióticos, Psicobióticos e os efeitos da Antibioterapia	39
Capítulo 7 - Dieta	45
Capítulo 8 - Distúrbios do Sono	49
Capítulo 11 – Referências Bibliográficas	59

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Lista de Acrónimos

[1 linha de intervalo]

GRP	Gabinete de Relações Públicas
UBI	Universidade da Beira Interior
OMS	Organização Mundial da Saúde
DSM-5	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais nº5
HPA	Eixo Hipotálamo-Pituitária Adrenal
EIC	Eixo Intestino-Cérebro
SNC	Sistema Nervoso Central
5-HT	Serotonina
NE	Norepinefrina
DA	Dopamina
BDNF	Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
CRH	Hormona Libertadora de Corticotrofina
TSH	Hormona Estimuladora da Tiróide
TRH	Hormona Libertadora de Tireotrofina
REM	Movimentos Oculares Rápidos
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina
TCC	Terapia Cognitivo-Comportamental
ECT	Eletroconvulsivoterapia
SNA	Sistema Nervoso Autónomo
TNBS	Ácido 2,4,6-Trinitrobenzenosulfónico
LPS	Lipopolissacárido(s)
TNF-α	Fator de Necrose Tumoral-α
NF-κB	Fator Nuclear-κB
TLR	Recetores Tipo <i>Toll</i>
PVN	Núcleo Paraventricular
CRF	Fator Libertador da Corticotrofina
ACTH	Hormona Corticotrópica
CTRA	Resposta Transcricional Conservada à Adversidade
BHE	Barreira Hematoencefálica
IL-10	Interleucina-10
TGF-β	Fator de Crescimento Transformador-β
TLR-4	Recetor Tipo <i>Toll-4</i>
GALT	Tecido Linfóide Associado ao Intestino
PCR	Proteína C Reativa
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patogénios
DAMPs	Padrões Moleculares Associados a Perigo
IL-1β	Interleucina 1β
IL-18	Interleucina 18
INF-γ	Interferão-γ
MR16.1	Anticorpo do Recetor Anti-IL-6
AGCL	Ácidos Gordos de Cadeia Curta
TPH1	Triptofano Hidroxilase-1
EAAT₂	Transportador de Aminoácidos Excitatório 2

GABA	Ácido γ-Aminobutírico
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
DAT	Transportador de Dopamina
MSM	Modelo de Separação Materna
SNE	Sistema Nervoso Entérico
CUMs	Modelo de Stress Moderado Imprevisível
CAP	Capsaicina
TRPV1	Recetor de Potencial Transitório Vaniloide Tipo 1
MAOA	Monoamina Oxidase A
NFIL3	Fator Nuclear Regulado por Interleucina-3
HAM-D	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton
PSQI	Índice de Avaliação do Sono de Pittsburg
TDC	Enzima Tirosina Descarboxilase

Capítulo 1 – Introdução

De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a Depressão é uma patologia com incidência à escala global, afetando cerca de 4,4% da população mundial (1), com uma prevalência ao longo da vida dos doentes de cerca de 16%-20% (2). Atualmente afirma-se que esta patologia é causada por uma interação entre diversos fatores, nomeadamente “genéticos”, “neurobiológicos” e “socio-psicológicos” (1).

A Depressão Major, uma das diversas classificações da depressão, é definida de acordo com o Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais nº5 (DSM-5) como a presença, durante pelo menos duas semanas, de sintomas característicos: humor depressivo, culpa excessiva, anedonia, ideação suicida, alterações do apetite e sono, retardo psicomotor, diminuição da capacidade de concentração e fadiga (3).

Infelizmente, ao longo do seu curso 30-40% dos doentes não vão responder de forma adequada aos tratamentos farmacológicos ou psicológicos atuais, sendo causa de grandes impactos na qualidade de vida, bem como nos serviços de saúde que procuram dar resposta a este problema de saúde (4). Tal é comprovado pelo aumento das taxas de incidência de suicídio em indivíduos jovens, sendo esta a segunda causa principal de morte entre os 15 anos e dos 29 anos de idade (2,5).

Paralelamente, e apesar de surgirem cada vez mais estudos que procuram comprovar a etiologia desta patologia, os seus mecanismos de doença ainda não estão completamente elucidados. Dentro das teorias para a explicação da fisiopatologia da doença, foram propostas: a “hipótese monoaminérgica”, alterações no “eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA)”, “inflamação”, “neuroplasticidade e neurogénese”, “alterações estruturais e funcionais do cérebro”, “genética”, “condições ambientais e epigenética”. (6)

Face a esta multiplicidade de mecanismos e hipóteses, verifica-se um aumento da importância fornecida ao microbioma intestinal como possível fator de doença, tendo em conta as alterações observadas na patologia depressiva. Por isso, o microbioma tem sido explorado tanto como possível mecanismo de doença, como alvo de novas terapêuticas, das quais possuem menor potencial em número e intensidade de efeitos adversos, verificados nos atuais antidepressivos e ansiolíticos (7).

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

O trato gastrointestinal humano é composto por cerca de 10^{13} – 10^{14} microrganismos que incluem bactérias, vírus, fungos e archaea, sendo as bactérias as maioritárias, com variações inter-individuais na abundância relativa de cada tipo. Estes microrganismos têm capacidade de interagir com o seu hospedeiro e adquirir um papel fundamental na regulação do seu metabolismo, importante para manter uma barreira mucosa intestinal funcionante e íntegra, bem como para a regulação do sistema imunitário e proteção contra agentes patogénicos (1,3,8–10).

Esta interação bidirecional foi designada por Eixo Intestino-Cérebro (EIC), estabelecido por quatro vias principais: metabólicas, imunológicas, neuronais e endócrinas (6,7). Desta forma, acredita-se que a qualidade e a quantidade do microbioma do indivíduo podem influenciar o seu comportamento e emoções, sendo estas transformações em relação ao estado basal do indivíduo designadas coletivamente por Disbiose (8). Diversos fatores, principalmente em relação ao estilo de vida de cada indivíduo, podem alterar a composição da microbiota intestinal, causando disbiose. Estes podem ser, por exemplo: hábitos alimentares, de exercício e tabágicos (11).

De facto, um número crescente de estudos tem vindo a demonstrar uma relação plausível entre uma disbiose do trato gastrointestinal e várias patologias do foro mental, nomeadamente a patologia depressiva. A possível demonstração de uma associação causal poderá guiar intervenções no sentido da criação de novas abordagens terapêuticas inovadoras para esta patologia, bem como de outras do foro mental, além de servir como auxílio ao diagnóstico. O diagnóstico poderá, então, ser aprimorado através da identificação precoce de modificações do estado basal do microbioma, detetando indivíduos com um maior risco potencial para desenvolver doenças mentais ou para sofrer exacerbações de uma doença já estabelecida (3,6,7,12–14).

Com o intuito de melhorar a terapêutica antidepressiva, estão a ser avaliados os efeitos de probióticos no microbioma, além do desenvolvimento de novos fármacos, nomeadamente os designados “psicobióticos” (1,15,16).

Um probiótico é definido como “um conjunto de microrganismos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício de saúde ao hospedeiro” (16). Um psicobiótico, por sua vez, engloba os probióticos, e recentemente os prébióticos, que possuem efeitos ao nível do sistema nervoso central, exercendo ações no comportamento e, por isso, são relevantes no contexto da saúde mental (17), bem como o conjunto dos microrganismos com alvo dirigido ao tratamento de alterações de humor, cognitivas e emocionais, promovendo assim a interação entre a microbiota

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

intestinal e o cérebro (15). Estes são cada vez mais considerados nas abordagens terapêuticas de patologias de saúde mental, nomeadamente a patologia depressiva, com o intuito de diminuir ou eliminar a disbiose observada e dos seus efeitos no trato gastrointestinal (16), promovendo a restauração da flora habitual, com consequente reversão dos seus efeitos negativos no humor dos indivíduos. Estes diversos suplementos permitem a síntese de agentes neuroativos e neuroendócrinos que exercem o seu efeito no Sistema Nervoso Central (SNC) através de vias do sistema imunológico, nomeadamente a secreção de citocinas e outros intermediários da inflamação (1). Estudos recentes demonstraram benefícios aquando do uso adjuvante destes suplementos para atenuar os sintomas depressivos e de ansiedade (1).

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Capítulo 2 - Objetivos

O presente trabalho pretende avaliar a importância de uma possível relação entre o microbioma e o desenvolvimento ou agravamento da sintomatologia da patologia depressiva, explorando os diferentes mecanismos fisiopatológicos que explicam a interação bidirecional deste eixo, além da exploração dos efeitos de determinados fatores externos ao hospedeiro (como dieta e fármacos que interagem com a flora intestinal) que influenciam a qualidade do microbioma individual e as consequências psiquiátricas de uma possível disbiose intestinal.

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Capítulo 3 - Materiais e Métodos

Para a realização deste trabalho foi utilizada a plataforma “PubMed” para a recolha de artigos, de forma a obter a informação necessária à redação da mesma. Para isso, foram utilizadas as palavras-chave “microbiome” e “depression”, com a pesquisa refinada para artigos publicados entre 2020 e 2021 e em “free full text”, bem como a escolha de artigos de revisão e revisão sistemática. Assim, foram encontrados 67 artigos, sendo seleccionados 38 para análise com base no seu título e *abstract*. Todos os artigos recolhidos encontram-se em inglês. Foram ainda seleccionados dois livros: “Harrison’s Basic Principles of Internal Medicine” e “Manual de Psiquiatria Clínica”.

Em janeiro de 2022 foi necessário recorrer a uma nova pesquisa na plataforma “PubMed”, recorrendo às palavras-chave “depression”, “microbiome”, “inflammation”, “psychobiotics” e “psychiatry”, com artigos de 2020 a 2021, de “free full text”, “systematic review” e “review”.

Posteriormente, em março de 2022, foi necessário recorrer a novas pesquisas de artigos, de forma a completar as informações recolhidas, sendo feita uma nova pesquisa na plataforma “PubMed”, com recurso às palavras-chave “depression” e “cognitive behavioral therapy”, com escola de artigos entre 2019 e 2022, em “free full text”. Foram encontrados 212 artigos, sendo apenas seleccionados dois para efeitos de complementação da informação previamente recolhida.

Após análise de cada artigo, foram seleccionados no total 59 artigos para a realização deste trabalho.

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Capítulo 4 – Depressão

4.1 Definição

A patologia depressiva inclui-se nas perturbações do humor ou doenças afetivas (18). Define-se como uma sensação de tristeza persistente associada a anedonia, humor irritável e disfunções cognitivas (19). Para o seu diagnóstico, estas alterações de humor necessitam de estar presentes diariamente, durante um período de pelo menos duas semanas (20). É uma das doenças mais prevalentes a nível mundial, onde cerca de 15% da população poderá vir a desenvolver um episódio de depressão ao longo da sua vida (20).

É importante referir que a depressão é caracterizada pela presença de uma tristeza patológica, distinta da tristeza considerada normal e vivenciada no quotidiano por indivíduos sem diagnóstico da mesma. Neste caso em concreto, a ocorrência de um evento negativo na vida de um indivíduo irá, naturalmente, despoletar sensações e emoções negativas que serão uma reação natural e normal face ao evento negativo. No entanto, considerando o tempo de evolução, a permanência e gravidade dos sintomas, estes são diferentes comparativamente a um simples episódio do quotidiano, reativos a uma situação desagradável e que eventualmente será ultrapassada sem disfunção ou impacto significativos no dia-a-dia do indivíduo.

Na patologia depressiva estas sensações e emoções agravam-se e são verdadeiramente importantes para o bem-estar do indivíduo, induzindo uma forte incapacidade funcional a vários níveis, nomeadamente: afetivo ou emocional; cognitivo; somático; motor e comportamental (18).

Além de todos estes efeitos associados ao bem-estar mental e humor do indivíduo, a depressão acarreta também a associação de diversas comorbilidades, tais como doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, metabólicas e oncológicas, sendo a depressão em si um fator de *outcomes* terapêuticos não favoráveis. A longevidade dos indivíduos que padecem desta não só é afetada por estas comorbilidades associadas, como também pelo próprio risco aumentado de suicídio associado à depressão (21). De facto, cerca de 4-5% das pessoas com este diagnóstico irão cometer suicídio (20). Desta forma, torna-se imperativo o profissional de saúde questionar o indivíduo acerca deste tipo de pensamentos, de forma empática e compreensiva, uma vez que alguns doentes poderão

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

não se sentir confortáveis para abordar este assunto, a não ser que o profissional de saúde os questione diretamente (20).

Desta forma, a depressão assume um papel importante como patologia no mundo atual, com uma elevada prevalência e com tendência crescente. Há uma elevada taxa de recorrência dos sintomas, mesmo após o início da terapêutica farmacológica, pelo que torna-se importante a abordagem e desenvolvimento de novas terapêuticas para auxiliar os indivíduos com este diagnóstico a obterem uma melhor qualidade de vida.

4.2 Classificação e Etiologia

Atualmente a DSM-5 classifica esta patologia em diferentes categorias (19):

- Perturbação Disruptiva por Desregulação do Humor;
- Perturbação Depressiva Major;
- Perturbação Depressiva Persistente (Distímia);
- Perturbação Disfórica Pré-Menstrual;
- Perturbação Depressiva por outra condição médica.

A origem desta patologia ainda permanece em discussão, admitindo-se a interação de diversos fatores. Estes podem ser genéticos (código genético individual e epigenética), ambientais e associados ao neurodesenvolvimento, culminando em alterações neuroquímicas, neuroendócrinas, neuroestruturais e neurofuncionais em diferentes áreas do cérebro (18).

Analisando alguns dos modelos que explicam as causas possíveis, destacam-se a “perspetiva psicanalítica” e o “modelo cognitivo de depressão” (18).

De acordo com Freud e a sua perspetiva psicanalítica, esta patologia advinha de uma perda, verdadeira ou imaginada, de algo significativo para o indivíduo. Com base nesta perspetiva surgiram adaptações, nomeadamente a associação da depressão com a suscetibilidade individual, provocada por eventos adversos durante o desenvolvimento (18).

O modelo cognitivo da depressão afirma que as respostas afetivas e os comportamentos são intermediados por “processos cognitivos”, sendo a depressão uma “distorção” destes. Beck afirma que existem três “elementos mal-adaptativos”: “esquemas cognitivos disfuncionais”, “tríade cognitiva” e “distorções ou erros cognitivos”. Os esquemas cognitivos vão desenvolver-se e manter-se, uma vez que são criados durante o desenvolvimento da pessoa na sua infância para ajudar a reagir face a eventos adversos (18).

No entanto, o surgimento de situações adversas poderá levar o indivíduo a criar elementos disfuncionais, afetando a sua forma de ver e interpretar cada situação da realidade (subjéctiva). Por isso, perante mesmas circunstâncias no seu futuro, esses elementos vão ser ativados novamente, causando um episódio depressivo, suportado por

“erros cognitivos”. Tais definem-se como “distorções” do processamento que adequam a realidade aos “esquemas negativistas” (18), característicos desta patologia.

Existem diversos fatores de risco associados ao desenvolvimento de depressão, nomeadamente diagnósticos na família, durante o desenvolvimento do indivíduo, e fatores de risco médicos, bem como riscos inerentes à genética, como fatores moleculares, epigenéticos e da expressão genética, além de fatores endocrinológicos e do sistema imunitário (22).

Relativamente aos fatores biológicos, admite-se uma associação entre a disponibilidade dos neurotransmissores, nomeadamente serotonina (5-HT), norepinefrina (NE), dopamina (DA), glutamato e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e da regulação e sensibilidade dos seus recetores (19). Ainda, verifica-se concomitantemente que os níveis de cortisol apresentam-se aumentados, bem como da secreção da Hormona Libertadora de Corticotrofina (CRH), com diminuição da resposta dos glucocorticóides à dexametasona e uma menor resposta da Hormona Estimuladora da Tiróide (TSH) à Hormona Libertadora da Tireotrofina (TRH) (20). Os valores destas hormonas normalizam-se uma vez iniciado o tratamento antidepressivo (20).

De facto, evidências crescentes têm demonstrado a associação da patologia depressiva com estados pró-inflamatórios, onde indivíduos que padecem de processos inflamatórios têm um maior risco de desenvolver depressão. Esta associação desenvolve-se pela produção de citocinas em resposta aos agentes externos provocadores de stress. Esta interação é ampliada quando a ela se associam fatores genéticos, patogénicos e fatores ambientais provocadores de stress (13). Desta forma, uma variação dos níveis a favor das citocinas pró-inflamatórias e aumento do stress oxidativo está, assim, associada ao desenvolvimento de depressão (20).

Ainda, estudos imagiológicos demonstram evidências de alterações morfológicas e funcionais, nomeadamente diminuição do tamanho e atividade da amígdala e córtex pré-frontal (23), bem como do córtex cingulado, gânglios da base e tálamo (17).

Relativamente à sua epidemiologia, verifica-se que a depressão é mais comum em mulheres e a sua incidência aumenta à medida que a idade também aumenta. Se o diagnóstico for realizado numa idade precoce, ou seja, antes dos 25 anos de idade, há uma forte probabilidade da origem da patologia ser genética. No entanto, a combinação de fatores psicossociais, como eventos adversos que antecipem o seu desenvolvimento, e fatores genéticos, que definem a reação a estes eventos, podem precipitar o seu

desenvolvimento (20). Indivíduos que experienciaram eventos adversos em idade precoce apresentam modificações entre a amígdala e o córtex pré-frontal, além de um aumento da “*Default Mode Network*”, um conjunto de ligações entre regiões cerebrais associadas a pensamentos de auto-referência e atos de ruminação em indivíduos com o diagnóstico de depressão (17). O aumento da conectividade no Córtex Pré-Frontal Dorsolateral, região associada à “função executiva” e “flexibilidade cognitiva”, também está associado ao diagnóstico de depressão, bem como uma diminuição das ligações da “rede da saliência”, associada à monitorização de eventos de relevância própria (17).

Ainda, a Depressão Major associa-se a alterações no padrão de sono, como a diminuição do início do sono de movimentos oculares rápidos (REM) (*REM latency*) e um aumento da sua densidade (*REM density*), bem como uma diminuição do Estado IV de Ondas Delta (20). Isto deve-se a uma alteração primária da regulação dos ciclos biológicos, que culmina em diferenças biológicas, comprovadas por variações diurnas da severidade dos sintomas e dos ritmos circadianos (20).

Assim, a depressão é uma patologia que se mostra multissistêmica e com diversas teorias acerca do seu desenvolvimento.

4.3 Terapêutica da Depressão

Atualmente, a terapêutica da patologia depressiva integra um leque de atuações, em várias áreas, tais como alterações no estilo de vida, psicofarmacologia, neuromodulação e psicoterapia, guiadas por normas de intervenção, nomeadamente as criadas pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (18).

Para a terapêutica da depressão é necessária a combinação de planos a curto prazo, que permitem a remissão da patologia, com planos a longo prazo, para a sua manutenção ao longo do tempo. Apesar da terapia farmacológica demonstrar eficácia na remissão e evita o relapso, é necessária a combinação com psicoterapia, como auxílio ao indivíduo, principalmente ao nível da melhoria da sua auto-estima e *outcomes* (20).

As normas do NICE apresentam uma abordagem à patologia depressiva com base em “degraus” que se estabelecem de acordo com o grau de severidade da mesma. Desta forma, no “Primeiro Degrau” estamos perante a suspeita clínica de depressão, sendo necessário procurar por sinais e sintomas compatíveis com a mesma, mantendo uma atitude de prevenção e cautela, com uma abordagem multidisciplinar. No “Segundo Degrau” já estão presentes sintomas subclínicos, ligeiros a moderados. Será necessário avaliar a presença de perturbação de ansiedade coexistente ou em detrimento da perturbação depressiva, com posterior tratamento, além da recomendação para desenvolvimento de estilos de vida saudáveis, nomeadamente da higiene do sono. A terapêutica neste degrau engloba a abordagem psicossocial e psicoterapia cognitivo-comportamental de grupo. No “Terceiro Degrau” estão presentes sintomas mais graves, existindo opções terapêuticas com base em fármacos ou psicoterapia, sendo a escolha influenciada pelas preferências do doente, duração e evolução dos sintomas, respostas a tratamentos prévios e hipótese de adesão. No “Quarto” e último degrau, os sintomas são de maior gravidade e complexidade, na medida em que há presença de sintomas psicóticos, maior resistência à terapêutica estabelecida e presença de comorbilidades do foro psiquiátrico ou fatores psicossociais. Será necessário reavaliar o doente, nomeadamente o seu diagnóstico principal, comorbilidades, outras patologias médicas, fatores de risco psicossocial e a sua adesão ao tratamento (18).

De acordo ainda com as normas do NICE, a terapêutica farmacológica de primeira linha recomendada são os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), que incluem o citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. Estes fármacos apresentam um bom perfil de tolerabilidade, sendo por isso associados a

uma melhor adesão terapêutica, menor toxicidade em caso de sobredosagem (importante nos casos onde há risco de suicídio) e ainda uma eficácia em monoterapia paralela a outras classes de antidepressivos (18). Estes fármacos registam uma menor incidência de efeitos anticolinérgicos, sedativos e cardiovasculares, mas, no entanto, há uma maior incidência de efeitos adversos gastrointestinais, distúrbios do sono e disfunção sexual, bem como o aumento do risco de desenvolver uma Síndrome Serotoninérgica, com *mioclonus*, agitação, cólicas abdominais, hiperpirexia, hipertensão e mesmo a morte (20). Após o início da terapêutica, e de acordo com o perfil do indivíduo (risco de suicídio e idade) deverá ser realizado um seguimento periódico, estando estipulada uma avaliação depois de 2 ou 4 semanas após o início do tratamento, sendo necessária reavaliação no caso de não existir uma boa evolução ou apenas “melhoria parcial” (18).

A psicoterapia cognitivo-comportamental (TCC) baseia-se no Modelo de Beck e, por isso, o profissional de saúde trabalha em conjunto com o doente com o propósito de identificar ideias ou interpretações não corretas na vida do indivíduo (18). Inicia-se a identificação de emoções associadas a essas ideias ou interpretações, com posterior reestruturação e reformulação, com auxílio do profissional de saúde que ajuda o indivíduo a adquirir novas organizações do pensamento e alteração subsequente das emoções reativas a esses (23). Recomendam-se, no mínimo, 16 sessões num intervalo de 3 a 4 meses, existindo ainda a hipótese de TCC em grupo (18). Esta abordagem revela uma boa eficácia no tratamento da patologia depressiva, principalmente quando é utilizada em associação com a terapia farmacológica (23), uma vez que causa uma resposta mais rápida na resolução dos sintomas e os seus efeitos podem manter-se entre 3 a 5 anos após o seu início (24).

A Terapia Interpessoal apresenta-se como outra intervenção disponível, baseando-se na importância dos “fatores psicossociais e interpessoais” no desenvolvimento e prolongamento no tempo da patologia depressiva, havendo ainda a possibilidade da sua associação a predisposição de “recorrência de episódios”(18). Assim, o cerne desta abordagem está nas relações interpessoais do indivíduo, através de quatro “áreas de intervenção”: “luto”, “transição de papéis”, “conflitos interpessoais” e “défices interpessoais” (18), onde estudos demonstram que a combinação desta intervenção com a farmacoterapia aumenta os resultados positivos para o tratamento desta patologia (20).

Outra abordagem de tratamento baseia-se na Eletroconvulsivoterapia (ECT), estando indicada em situações onde é necessária uma resposta mais rápida ao tratamento, como

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

casos considerados mais graves, debilitação, idosos ou grávidas, quando os riscos associados a outras intervenções são maiores do que a ECT ou quando existe resposta prévia à mesma e não a outras intervenções, ou ainda por preferência pessoal do indivíduo (18). Os sintomas de indivíduos que foram sujeitos a esta terapia melhoraram, independentemente do uso concomitante de antidepressivos e, aquando do seu uso, criavam uma sinergia através do aumento dos benefícios (25). Apesar de existirem riscos inerentes a esta terapia, nomeadamente cardiovasculares e pulmonares, assume-se a segurança desta, com uma taxa de mortalidade abaixo de 4 por 100 000 (semelhante a uma cirurgia *minor*) (18). A ECT baseia-se na administração de uma estimulação elétrica que posteriormente cria uma crise convulsiva, obtendo os seus resultados maioritariamente através da neurogênese e aumento do volume de determinadas regiões cerebrais, melhorando os sintomas comportamentais e a neuroplasticidade (25).

Apesar da natureza diversa destas abordagens para o tratamento da patologia depressiva, verifica-se que a sua resolução mantém-se difícil, sendo necessária, por isso, a criação de novas abordagens terapêuticas, sendo, por isso, o microbioma um alvo importante de estudo.

Capítulo 5 - Eixo Cérebro-Intestino

5.1 Definição

Como foi referido anteriormente, o Eixo Cérebro-Intestino baseia-se num conceito que explica a interação entre o vasto microbioma intestinal e o próprio indivíduo, através de diversas vias que posteriormente irão culminar no controlo do humor e comportamento (7). Essas vias de comunicação entre o intestino e o cérebro podem ser endócrinas, nervosas e imunes, sendo as vias de interação entre o cérebro e o intestino (sentido inverso) mediadas principalmente pelo Sistema Nervoso Autónomo (SNA) através da modulação do trânsito intestinal pela secreção, motilidade e permeabilidade intestinais (26).

Através desta interação bidirecional, o SNC envia sinais moduladores ao meio intestinal, modificando a microbiota na sua quantidade, qualidade e função. A microbiota, por sua vez, interage com o Sistema Nervoso Periférico através da emissão de sinais diretamente para o SNC por meio do nervo vago, por fibras aferentes pertencentes ao Sistema Nervoso Simpático na coluna vertebral ou, ainda, indiretamente pela regulação do Sistema Nervoso Entérico (SNE). Ainda, a síntese de metabolitos neuroativos com posterior libertação na corrente sanguínea também demonstra ser uma das vias pela qual esta interação se dá. O Sistema Imunitário associado à Mucosa (bem como os seus componentes centrais e periféricos) está em constante comunicação com a microbiota através da inflamação e imunorregulação e as hormonas do sistema endócrino e o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) permite que este sistema exerça a sua influência no microbioma (17).

É relevante referir que existe uma distinção entre “Microbioma” e “Microbiota”. Enquanto o termo microbioma refere-se a todo o genoma pertencente aos diferentes microrganismos, que vivem com um organismo multicelular através de uma relação de simbiose (17), neste caso que se encontram presentes no intestino, a microbiota refere-se apenas ao conjunto em si desses mesmos microrganismos (6). Assim, apesar desta distinção, estes termos irão ser usados como sinónimos neste trabalho. A maioria dos estudos focam o interesse na população de bactérias, mas, no entanto, sabe-se que existem outros organismos tais como vírus e fungos, que interagem com o hospedeiro, onde modificações na quantidade e qualidade de fungos estão associadas a distúrbios gastrointestinais, da cognição, imunitários e endocrinológicos (17).

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Para avaliar as alterações do microbioma, os estudos nesta área utilizam essencialmente amostras fecais de indivíduos. Este método de avaliação poderá condicionar os resultados, uma vez que essas amostras vão ser representativas de apenas um determinado segmento do cólon, e não de todo o intestino, sendo, por isso, difícil extrapolar os resultados para o trato gastrointestinal. No entanto, avanços recentes nas técnicas de identificação permitiram o desenvolvimento de abordagens mais específicas para a identificação de estirpes de bactérias, como é o caso de métodos genómicos que avaliam a sequência do RNA ribossomal 16S (17). A análise das sequências de RNA ribossomal 16S permite analisar filogeneticamente e taxonomicamente, de forma a caracterizar a estrutura e diversidade microbiana das amostras recolhidas (27). No entanto, esta análise acarreta alguns problemas de deteção da microbiota fecal, pelo que uma solução passa pelo uso da sequência do metagenoma inteiro (3).

Para caracterizar a microbiota intestinal, é relevante distinguir a abundância relativa, sendo descrita em termos de “Diversidade Alfa” e “Diversidade Beta”. A Diversidade Alfa está associada à “riqueza” e “regularidade”, ou seja, o número de espécies em relação à abundância das espécies dentro de uma amostra. (8) A Diversidade Beta, por sua vez, está associada às “diferenças” na composição microbiana (14).

Os microrganismos presentes no microbioma intestinal possuem um papel fundamental no equilíbrio do nosso organismo, possuindo capacidade de proteção contra agentes patogénicos, produção de vitaminas das quais não são produzidas endogenamente pelo corpo humano, fortalecer a barreira da mucosa intestinal e auxiliar a formação do epitélio intestinal (8).

Apesar do microbioma ser característico de cada indivíduo, foi demonstrado que existe associação a diferentes bactérias e patologias do foro mental, bem como da modificação das estirpes mais prevalentes ou que sofrem uma diminuição, que caracteriza uma disbiose.

De um modo geral, um indivíduo saudável terá na maioria do seu microbioma os filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* (9), estando os estados depressivos associados a uma diminuição da quantidade de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (26). Ainda, a proporção de *Firmicutes* e *Bacteroides* parece ter um papel importante na diferenciação de doentes com Depressão Major e pessoas sem este diagnóstico (28).

Ao nível da família de bactérias, *Veillonellaceae*, *Prevotellaceae* e *Sutterellaceae* parecem estar diminuídas aquando da presença concomitante de depressão, bem como o aumento da família *Actinomycetaceae*. Ao nível do género, parece existir uma

diminuição de *Coprococcus*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Bifidobacterium* e *Escherichia* em doentes com depressão (21). Outros estudos relatam que os géneros *Alistipes*, *Oscilibacter* e *Flavonifractor* e a família das *Enterobacteriaceae* associam-se ao diagnóstico de Depressão Major e a uma pior qualidade de vida, enquanto *Faecalibacterium*, *Dialister*, *Coprococcus* e *Prevotella* encontram-se diminuídos, além de uma associação de *Faecalibacterium* à severidade da depressão (29,30). A maioria das mudanças taxonómicas verificadas associavam-se a um maior “score” nas escalas de avaliação da depressão, ou seja, quanto maior a severidade da patologia, maior será a disbiose verificada (29).

Partindo de um ponto de vista do desenvolvimento, existem evidências recentes que demonstram que a génese do microbioma individual inicia-se aquando da ingestão do líquido amniótico pelo feto, sensivelmente às 10 semanas de gestação, com correlação entre as bactérias encontradas no líquido amniótico, placenta e no mecónio de recém-nascidos saudáveis (9). Por outro lado, também existe evidência que o desenvolvimento do microbioma ocorre em paralelo com o desenvolvimento do SNC, apresentando “janelas de desenvolvimento críticas” similares (12). Desta forma, há possibilidade de uma associação entre a interferência das alterações da microbiota no desenvolvimento do SNC, bem como da sua relação com o aumento do risco de o indivíduo vir a desenvolver um distúrbio mental no futuro (12). Assim, admite-se que o período intrauterino e pós-natal são períodos do desenvolvimento importantes para o desenvolvimento cerebral e da microbiota intestinal, apontando para momentos onde esta última atua nos circuitos funcionais e na plasticidade neuronal do indivíduo (12).

Evidências a favor da interação entre o microbioma e a patologia depressiva (com base em estudos animais) são: a modificação do comportamento de ratinhos aquando da modificação do seu microbioma intestinal; a associação da depressão major em humanos a alterações concomitantes do seu microbioma intestinal; o transplante fecal da microbiota de humanos com diagnóstico de depressão para ratinhos pode provocar sintomas e comportamentos associados à depressão nesses que recebem o transplante. Estas evidências sugerem que o microbioma possui a capacidade de interação como cérebro, por exemplo, através de moléculas neurotransmissoras (31). Estudos comprovam a eficácia do transplante fecal para alívio de sintomas associados a perturbações psiquiátricas, nomeadamente depressão e ansiedade, bem como a possibilidade de a transferência de microbiota de dadores com diagnóstico de depressão induzir sintomas compatíveis com depressão em recetores saudáveis (32).

Um estudo procurou avaliar o efeito da bactéria pró-inflamatória *Echerichia coli* K1 e o *Lactobacillus mucosae* NK41 com características anti-inflamatórias, no aparecimento de microbiota alterada (disbiose). A administração oral da bactéria *Echerichia coli*, que possui uma grande quantidade de ácido 2,4,6-trinitrobenzenesulfônico (TNBS), bem como da injeção do seu lipopolissacárido (LPS) está associada a um aumento da inflamação do hipocampo, colite, declínio cognitivo e ansiedade em ratinhos através da criação de uma disbiose ao nível da microbiota intestinal. A exposição a K1 induzia sintomas compatíveis com o diagnóstico de depressão e ansiedade, além de uma alteração das qualidades da microbiota intestinal, com aumento da quantidade de *Proteobacteria* e *Actinobacteria* e diminuição de *Bacteroidetes* e *Verrucomicrobia*. Estas alterações, com conseqüente agravamento da sintomatologia, eram aliviadas através do tratamento com a *Lactobacillus* NK41, que provocavam um aumento da quantidade de *Lactobacillaceae*, *Eubacteriaceae* e *Bacteroidaceae*. Esta constatação demonstra que o aumento da quantidade de espécies como *E.coli* K1, juntamente com a exposição a agentes causadores de stress endógenos e exógenos poderá induzir o declínio cognitivo e sintomas compatíveis com depressão e ansiedade, além de demonstrar que a administração oral de NK41 reduz o número de bactérias produtoras de endotoxinas, como LPS, bem como a inibição da redução do cólon, da inibição da atividade da mieloperoxidase e infiltração de macrófagos e células dendríticas, supressão da expressão de TNF- α e interleucina-6 (IL-6), ativação de NF- κ B no cólon e aumenta o número de junções *tight* claudina-1 e ocludina, compatíveis com uma redução da inflamação (33). Desta forma, um equilíbrio entre a microbiota não patogénica e patogénica demonstra-se relevante para o tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos, através da redução de estados pró-inflamatórios associados à patologia depressiva.

Relativamente aos LPS, estes estão presentes na membrana externa de bactérias Gram-Negativas e a sua ligação provoca a libertação de citocinas (12). Foram identificados como fatores que influenciam o desenvolvimento de sintomas associados à depressão, pela ativação de vias inflamatórias em ratinhos, sendo, por isso, considerados um possível elemento na gênese da depressão (34), visto que são endotoxinas produzidas por bactérias, associando-se ao aumento do estado inflamatório do indivíduo, nomeadamente através da síntese do Fator de Transcrição Tumoral α (TNF- α) por meio da Via do Fator Nuclear- κ B (NF- κ B) (35). Esta via torna-se relevante uma vez que, mediante a ativação de recetores tipo *Toll* (TLR) esta torna-se ativa, promovendo a síntese de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo, assim, para um estado de inflamação sistémica (21).

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

As bactérias *Faecalibacterium prausnitzii*, *Lactobacillus spp*, e *Bifidobacterium spp* aparentam induzir a evolução no sentido de mitigar sintomas de ansiedade e depressão em ratinhos sujeitos a Stress Moderado Imprevisível Crônico, separação materna ou colite induzida quimicamente (29).

Desta forma, admite-se que este Eixo possui diversos mecanismos pelos quais se dá a interação bidirecional entre o microbioma e o SNC, tornando a associação de uma disbiose ao desenvolvimento e agravamento da depressão plausível.

5.2 Fisiologia

5.2.1 Eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal

O eixo Hipotalâmico-Pituitário-Adrenal (HPA) é dos principais mecanismos que poderá explicar a associação entre o microbioma e o cérebro, estando envolvido no seu desenvolvimento, função, regulação cognitiva e envelhecimento (36). Aquando da sua ativação, ele permite criar uma resposta a um evento considerado provocador de stress, com libertação de hormonas que agem sobre o comportamento do indivíduo (7). Por sua vez, o SNC tem a capacidade de interagir como o microbioma através da libertação de neuromediadores, por intermédio das vias parassimpáticas e simpáticas (37).

O stress é definido como o estado de homeostase alterada face a um estímulo real ou percebido de uma ameaça (9). Os eventos provocadores de stress que ocorrem em momentos precoces da vida de um indivíduo demonstram ser um fator importante para o desenvolvimento da depressão (38). Para realizar uma resposta a um estímulo de stress, o eixo HPA entra como um dos mecanismos mais importantes. Ele é composto pelo núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo, o lobo posterior da hipófise e a glândula adrenal (39).

Os neurónios presentes na subdivisão parvocelular medial do PVN libertam o fator libertador da corticotrofina (CRF) em resposta ao stress. A sua ligação aos recetores da hipófise provoca a libertação da hormona corticotrópica (ACTH) na circulação sistémica, que posteriormente irá estimular o córtex adrenal. No córtex adrenal, mais propriamente na zona fasciculada, irá ocorrer a libertação de glucocorticoides (39), ou seja, hormonas de stress, nomeadamente cortisol ou corticoesterona (40).

Dentro dos glucocorticoides, o cortisol permite aumentar a gluconeogénese e está associado à abolição da resposta imunitária e ao aumento do metabolismo proteico e lipídico (9).

Para avaliar a resposta dos glucocorticoides utiliza-se o Teste de Supressão com Dexametasona. Este teste baseia-se na administração de um glucocorticoide sintético que vai induzir uma resposta de feedback negativo no eixo HPA e, por isso, reduzir a concentração de cortisol no dia a seguir. Estudos revelam que indivíduos com depressão registam uma resposta mais ténue neste teste, o que demonstra uma diminuição da redução de cortisol posterior à administração de dexametasona, ou seja, uma alteração no seu eixo HPA (17), o que apoia a hipótese de este eixo sofrer alterações graças à

depressão e, conseqüentemente, a concentração de cortisol modifica-se nestes indivíduos.

Uma vez que o cortisol e outros glucocorticoides estão associados a inflamação sistêmica, o cérebro exerce um papel de modulador da inflamação, onde deteta possíveis agentes agressores do meio e sociais, que irão ativar a Resposta Transcricional Conservada à Adversidade (CTRA), previamente à ocorrência do evento ou infecção. No entanto, esta resposta sistêmica acarreta aspectos negativos, uma vez que eventos que ainda não ocorreram, ou não vão ocorrer, são passíveis de desencadear uma resposta do CTRA. Ou seja, na ausência de risco para o indivíduo o CTRA é ativado. O eixo HPA intervém para diminuir esta resposta e liberta cortisol. Contudo, no caso de uma ativação sistemática do eixo HPA, através de estímulos que não acarretam risco para o indivíduo, condiciona-se uma resistência a glucocorticoides, com uma inflamação desmesurada e aumento do risco de desenvolvimento de outras patologias (22).

O cortisol e as catecolaminas (norepinefrina e epinefrina) possuem, também, um papel na regulação da inflamação através da supressão do sistema imunitário e produção de citocinas pró-inflamatórias. Estas citocinas podem, por sua vez, ativar o eixo HPA, criando assim um eixo bidirecional (21), onde os microrganismos estão envolvidos na coordenação deste sistema, nomeadamente das suas células, que por sua vez influenciam o meio e multiplicação desses mesmos microrganismos (38).

Num estado normal de homeostase, as bactérias intestinais regulam-se mediante a produção de citocinas e quimocinas pelos enterócitos, diminuindo o risco de sobrepopulação e conseqüente “invasão” no hospedeiro. Para auxiliar o controlo, o muco secretado pelo epitélio intestinal permite a formação de um limite para a comunicação e interação entre ambos, além da presença de recetores de imunidade inata nos enterócitos e a existência de Recetores TLR que permitem a identificação de possíveis bactérias patogénicas para o hospedeiro (7). As bactérias podem, assim, interagir com o eixo HPA através da produção de citocinas e quimocinas, que atingem o cérebro pela via hemática, linfática ou pelo nervo vago, auxiliadas pelo aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) (7). Exemplo destas citocinas e quimocinas pró-inflamatórias são a IL-6 e o TNF- α , e anti-inflamatórias a interleucina 10 (IL-10) e o fator de crescimento transformador β (TGF- β) (41).

O desequilíbrio destes mediadores, no sentido do aumento dos pró-inflamatórios e na diminuição dos anti-inflamatórios, contribui para o estado de inflamação por estimulação da ativação do eixo HPA, modificando a permeabilidade da barreira

hematoencefálica, culminando em comportamentos compatíveis com os sintomas da depressão (41).

Estas respostas normalmente são temporárias, mas a sua ativação constante devido a eventos provocadores de stress recorrentes provoca o aumento da inflamação neuronal e uma mudança na microbiota intestinal (7).

O aumento da inflamação associado ao stress pode também desencadear uma condição denominada “Leaky Gut”, que leva à disrupção da barreira intestinal, tornando-a mais permeável (7). Assim, os glucocorticoides levam a uma ativação do sistema imunitário, através da difusão nas junções *tight*, o que provoca o aumento da permeabilidade da barreira intestinal (40). Por sua vez, as bactérias do trato gastrointestinal adquirem liberdade para atravessar essa barreira, o que conduz a um processo cíclico de inflamação, por autointoxicação (7), não apenas por bactérias, mas também por endotoxinas pró-inflamatórias (38), mediante estimulação de recetores *Toll-Like 4* (TLR-4), que também intervém no sistema imunitário pela sua associação aos LPS (11).

Desta forma, a ativação do eixo HPA face a eventos considerados provocadores de stress pelo indivíduo poderá interferir com o processo de desenvolvimento da depressão, ou mesmo ampliar a quantidade e qualidade dos sintomas vividos pelo mesmo.

5.2.2 Inflamação

A inflamação define-se como o processo de ativação do sistema imunitário do hospedeiro em resposta a uma agressão por irritação, lesão ou infecção (21).

Existem dois tipos de imunidade: inata e adaptativa. A imunidade inata é principalmente coordenada pelos macrófagos e células dendríticas, que após o reconhecimento de um agente patogénico libertam citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas ou quimocinas. A imunidade adaptativa baseia-se principalmente em Linfócitos T e B que em conjunto detetam diferentes agentes patogénicos, guardando a sua informação para ser usada posteriormente, em situações de reinfeção pelo mesmo agente (21).

O trato gastrointestinal ganha um papel essencial no sistema imunitário graças ao Tecido Linfoide Associado ao Intestino (GALT), onde são produzidas 70%-80% das células do sistema imunitário, bem como pelas Placas de Peyer, formadas por tecido linfoide especializado que atuam como primeira barreira para agentes patogénicos. Desta forma, uma disbiose intestinal atua como um fator que ativa o sistema imunitário, associando-se à Depressão (17) e ainda que os níveis elevados de inflamação podem aumentar o risco de um indivíduo vir a desenvolver depressão *de novo* (35).

Focando nas citocinas, estas são proteínas com funções pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias, dependendo da sua natureza. Apesar de possuírem um efeito protetor, o seu excesso poderá ter efeitos deletérios no Sistema Nervoso, principalmente aos níveis da sinalização, síntese, reabsorção e libertação de neurotransmissores (21), ou seja, uma disrupção da síntese e transdução de sinal (35). As citocinas podem ser produzidas por diferentes células que compõe o sistema imunitário, tais como macrófagos, linfócitos e mastócitos, além de células do parênquima, endotélio e epitélio, fibroblastos, adipócitos e células do estroma na periferia, ou mesmo por células do Sistema Nervoso Central, nomeadamente microglia, astrócitos e neurónios (22). Como foi referido anteriormente, verifica-se um aumento de citocinas pró-inflamatórias e de proteínas de fase aguda, nomeadamente IL-6, TNF- α e proteína C reativa (PCR) em amostras de sangue de doentes com patologia depressiva, comparativamente com pessoas sem esta patologia (controlos), além da associação da elevação dos marcadores inflamatórios ao desenvolvimento de sintomas atípicos de depressão (21). Estas citocinas poderão levar ao surgimento de sintomas associados à depressão por vias neuroendócrinas, monoaminérgicas ou através do stress oxidativo (11).

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Um estudo, que teve por objetivo avaliar o papel da inflamação na depressão, nomeadamente a associação do nervo vago ao fenótipo da depressão e na modificação da microbiota intestinal após administração de LPS, sendo avaliados os níveis de citocinas pró-inflamatórias, revelou que as alterações mais significativas nos níveis de IL-6 seriam ao nível da periferia e não necessariamente ao nível cerebral, além da importância do seu recetor para a minimização dos sintomas associados à depressão, em ratinhos (34). Outro estudo de revisão narrativa que avaliou a importância da IL-6 na patogénese da depressão, avaliou um outro estudo longitudinal onde crianças com 9 anos de idade com maiores concentrações sistémicas de IL-6 incorriam num maior risco de desenvolvimento de depressão pelos 18 anos (cerca de 10%) em comparação com crianças que apresentavam valores considerados normais de IL-6 (22).

A elevação dos níveis séricos da PCR associa-se à elevação de biomarcadores considerados importantes para a função cerebral, principalmente na Depressão Major, resultando numa diminuição da conectividade corticoestriatal, uma diminuição dos níveis de glutamato nos gânglios da base. Estes níveis são, assim, úteis para identificar uma denominada “Depressão Inflamatória” (11). As citocinas associam-se à depressão, uma vez que criam o designado “Comportamento Doente” caracterizado por humor deprimido, letargia, anorexia (perda de apetite), alodinia (aumento da sensibilidade à dor), problemas na concentração e astenia, sendo estes sinais das citocinas iniciados pelo stress (33). Além disso, os indivíduos com resistência ao tratamento antidepressivo mantêm valores de citocinas elevados, ou seja, poderá existir uma associação a uma resposta modificada aos sinais inflamatórios (17). Ainda, existe variabilidade no que toca à atividade do eixo HPA em homens e mulheres, onde um estudo, que pretendia avaliar a resposta a um conflito entre casais heterossexuais, revelou que as mulheres demonstravam uma redução da ativação do cortisol em resposta ao stress e os homens um aumento da ativação do cortisol, com conseqüente aumento da ativação do eixo HPA (17).

Por intervenção do Eixo Cérebro-Intestino, o microbioma é capaz de interagir com o sistema imunitário do hospedeiro e diversos estudos têm vindo a demonstrar uma relação entre a alteração verificada no microbioma de pessoas com depressão, comparativamente com pessoas saudáveis, e a resposta inflamatória dos mesmos.

Outro estudo pretendeu avaliar se o Recetor Scavenger Classe B CD36 exercia efeitos na patologia depressiva, através da regulação do Eixo Cérebro-Inflamassoma-Intestino. A CD36 é uma glicoproteína com associação a distúrbios psiquiátricos. Verificou-se um aumento de CD36 em ratinhos e indivíduos com depressão, além da diminuição da Via

De Sinalização do Inflamassoma no hipocampo de ratinhos CD36 *-/-* (*knockout*), com aumento do género de bactérias *Bacteroides*, *Rikenella* e *Alloprevotella*. Desta forma, uma diminuição de CD36 parece induzir uma modificação do microbioma intestinal que, por sua vez, modifica a ativação da Via do Inflamassoma, promovendo o aparecimento de sintomas associados à depressão (42).

O Inflamassoma define-se como um complexo intracelular multiproteico que se agrega aquando o aparecimento de padrões moleculares associados a agentes patogénicos ou perigo (PAMPs e DAMPs), onde um dos seus produtos mais relevantes, a ativação da caspase-1, facilita a clivagem das pró-formas da interleucina 1 β (IL-1 β) e interleucina 18 (IL-18), que resulta na libertação de citocinas pró-inflamatórias de células ativadas (17).

Assim, através do Eixo Cérebro-Intestino, o microbioma possui a capacidade de regular a concentração de citocinas anti-inflamatórias e diminuir o nível de citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente aquando da suplementação com *Bifidobacteria*, que reduz os níveis de IL-6, TNF- α e Interferão Gamma (INF- γ) (40). A administração do Anticorpo do Recetor Anti-IL-6 de Ratinhos (MR16-1) mitiga a redução de *Firmicutes/Bacteroidetes* em ratinhos considerados suscetíveis, demonstrando que este anticorpo permite uma eliminação dos sintomas depressivos através da normalização da relação destas bactérias, por regularização do sistema imunitário (22). Adicionalmente, um estado inflamatório crónico, como aquele verificado nas doenças inflamatórias crónicas, associadas a elevações dos parâmetros de inflamação, regista um aumento da incidência da patologia depressiva, comprovado pelo aparecimento de alterações no comportamento e a apresentação de sintomas compatíveis com esta, em modelos animais e humanos, aquando da administração de citocinas pró-inflamatórias ou estímulos indutores do sistema imunitário tais como os LPS (29).

No geral, e como foi referido anteriormente, a abundância relativa de *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Bacteroidetes* está consideravelmente alterada em indivíduos com depressão. No entanto, verifica-se também uma alteração da abundância de *Coprococcus*, com associação à Via da Dopamina, que se encontra alterada em doentes com depressão, associada à qualidade de vida e à produção de butirato (21).

De facto, a indução de neuroinflamação através de alterações no microbioma parece associar-se à regulação da microglia, mais propriamente o seu desenvolvimento e função. Alterações na microbiota de ratinhos provocaram modificações na sua microglia, bem como a sua restauração através da administração de Ácidos Gordos de Cadeia Curta

(AGCL), apesar de os mecanismos pelas quais estas alterações se dão ainda não estarem completamente elucidados (11).

O uso concomitante de fármacos anti-inflamatórios com fármacos antidepressivos parece exercer um efeito sinérgico, com benefício para as taxas de resposta ao tratamento e diminuição da ativação da Via do Inflamassoma, associada a estados de depressão e ansiedade em ratinhos (29).

Um estudo foi realizado com o intuito de avaliar a microbiota intestinal de indivíduos jovens (idades compreendidas entre os 18 e 25 anos de idade) com o diagnóstico de depressão major, comparativamente com a microbiota de indivíduos saudáveis, através da avaliação de sinais de inflamação. Este mesmo verificou que há um aumento do estado pró-inflamatório dos indivíduos com depressão, em comparação com o grupo de controlo (sem doença), além de uma diminuição das espécies produtoras de butirato e, por isso, anti-inflamatórias, tais como *Faecalibacterium* e *Subdoligranulum* e aumento das espécies pró-inflamatórias, tais como *Flavonifractor* e *Gammaproteobacteria* (29).

Desta forma, verifica-se que o desenvolvimento de um estado pró-inflamatório, por consequência de uma modificação do microbioma intestinal a favor das espécies pró-inflamatórias poderá associar-se ao desenvolvimento ou agravamento da sintomatologia compatível com a depressão.

No entanto, serão necessários mais estudos para aprofundar este conhecimento, uma vez que existem incongruências entre as diversas pesquisas, nomeadamente a possibilidade da inflamação ter um papel importante na depressão, mas não ser necessária ou suficiente para o seu desenvolvimento (29), e onde uma inflamação subclínica e resistência a glucocorticóides poderão associar-se a resistências ao tratamento ou um agravamento da resposta ao tratamento antidepressivo (9).

5.2.3 Neurotransmissores e Metabolismo

Cada vez mais é evidente que o microbioma presente no trato gastrointestinal possui a capacidade de produção de diversos neurotransmissores, que posteriormente apresentam potencial de interação com todo o cérebro. Esta interação poderá ser alvo de distúrbio, por exemplo através de uma disbiose, que posteriormente terá capacidade de alterar a função cerebral, culminando em patologias do foro mental.

As bactérias presentes no intestino ativam a libertação de neurotransmissores das células do sistema imunitário e neuronal (enteroendócrinas), mediante a sinalização dos Recetores TLR presentes nestas. Estas bactérias intestinais são consideradas como “vetores”, já que libertam moléculas neuroativas que vão ser recebidas pelas células epiteliais, que possuem recetores que as identificam. As células epiteliais vão de seguida modular os sinais provenientes do microbioma através de alterações de iões do lúmen ou de agonistas e antagonistas oriundos da alimentação (3). Desta forma, as células enteroendócrinas do intestino regulam o seu conteúdo consoante o conteúdo do lúmen, mediante a deteção de sinais da microbiota através dos recetores TLR ou através da deteção de metabolitos das bactérias (7). A microbiota pode, assim, influenciar as células enteroendócrinas a libertar neuropéptidos e hormonas que interagem com as vias neuronais periféricas e centrais (associadas ao comportamento), podendo ainda formar sinais subconscientes no cérebro associados à memória, emoções e comportamentos afetivos (7), uma vez que algumas destas moléculas possuem a capacidade de atravessar a BHE (36).

Os restantes neurotransmissores que não têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica são sintetizados pelas próprias células cerebrais. No entanto, os precursores do seu metabolismo podem advir da dieta do indivíduo ou do microbioma, sendo posteriormente transportados até às células produtoras dos mesmos, existindo simultaneamente uma interação intestino-cérebro (36).

Assim, a microbiota é capaz de interferir direta ou indiretamente com as funções cerebrais, através produção direta de neurotransmissores ou dos seus percussores, ou pelo envolvimento na regulação dos mesmos (36).

5.2.3.1 Triptofano (e Serotonina)

A serotonina é uma monoamina neurotransmissora inibitória, produzida pelos núcleos da rafe do tronco cerebral (38), estando associada à génese de diversas patologias de saúde mental, nomeadamente a depressão. No entanto, apesar da sua origem no cérebro,

verifica-se que grande parte da sua síntese é realizada no trato gastrointestinal, mediante a transformação do triptofano proveniente dieta em serotonina, por intermédio das células enterocromafins e a Via das Quinureninas bacteriana (36). Além disso, apesar do triptofano ser precursor da serotonina, apenas uma pequena percentagem dele é usada nesta via, sendo na sua maioria metabolizado através da Via das Quinureninas (38). Esta via pode ser ativada mediante a presença de stress, havendo ativação das suas enzimas, diminuindo a quantidade de triptofano e, conseqüentemente, de serotonina, assumindo, assim, um papel relevante na fisiopatologia da depressão (40). A função da serotonina mostra-se bastante complexa, exercendo efeitos no humor, cognição e outros processos fisiológicos (40).

A serotonina assume um papel importante na Hipótese Monoaminérgica da Depressão, onde se admite que a sua diminuição da concentração no cérebro, associada à diminuição de outras aminas como a norepinefrina, está implicada no desenvolvimento de sintomas depressivos (38). Para suportar essa hipótese, a produção de serotonina no Trato Gastrointestinal é mediada por fatores associados à dieta e ao microbioma, que por sua vez influenciam o sistema imunitário, o metabolismo e o equilíbrio da função do trato gastrointestinal (43).

Mediante o aumento da expressão genética da enzima triptofano-hidroxilase 1 (TPH1) nas células enterocromafins, bactérias como *Clostridia* ou estafilococcus podem aumentar a formação de serotonina, ou através da produção dos seus metabolitos (36). A bactéria *Echerichia coli* Nissle 1917 demonstrou ser reguladora do gene regulador da THP1 através do aumento dos níveis de serotonina e da sua “biodisponibilidade” no íleo (43).

Também é possível que o microbioma intestinal possua capacidade de interferência com o metabolismo do triptofano. Por exemplo, os *Lactobacillus* secretam subprodutos do triptofano que fortalecem a integridade da barreira intestinal e ainda possuem características anti-inflamatórias (11).

Outros tipos de bactérias que possuem a capacidade de regular a Via do 5-HT são *Echerichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganni*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus lactis* subespécie *cremoris*, e *Streptococcus thermophilus* (40).

Assim, a serotonina possui a capacidade de influenciar a patologia depressiva através da Hipótese Monoaminérgica da Depressão, bem como através do microbioma, onde determinadas estirpes de bactérias intervêm nas vias de produção desta.

5.2.3.2 Glutamato

O glutamato é um neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central e associa-se à patologia depressiva pela hipótese da neuroplasticidade (3), onde possui funções na realização das sinapses e transmissão da informação (5). Relativamente à sua associação com a depressão, verifica-se que anormalidades na sua remoção da fenda sináptica, bem como alterações na modulação da energia dos astrócitos são observadas em indivíduos com este diagnóstico (5). O bloqueio da absorção de glutamato pelos astrócitos no córtex pré-frontal e no núcleo da amígdala associa-se aos sintomas compatíveis com os da depressão, como a anedonia e ainda ansiedade (5). Ainda, no córtex pré-frontal medial há registo de uma redução dos níveis de glutamato, o reservatório neuronal de glutamato, e de alterações na expressão de genes associados a este neurotransmissor, bem como a elevação dos seus níveis e redução do rácio glutamina/glutamato (5).

O transportador de aminoácidos excitatório 2 (EAAT2) é um dos transportadores deste neurotransmissor, sendo essencial para a comunicação entre a glia e os neurónios, onde estudos relatam que a sua expressão encontra-se aumentada em doentes com diagnóstico de depressão (3). Ademais, há registos de aumento dos níveis de glutamato e glutamina no líquido cefalorraquidiano de doentes com depressão (3), sendo os níveis plasmáticos de glutamato indicativos da severidade da mesma (5).

De acordo com o estudo que teve por objetivo identificar, por espectrofotometria de massa, o processo de fosforilação global no hipocampo de ratinhos livres de germes e ratinhos livres de agentes patogénicos, baseando-se no modelo de transplantação de microbiota fecal, foi constatado que a disbiose observada em ratinhos era passível de exercer ações a nível cerebral, nomeadamente na plasticidade, através de alterações na fosforilação de proteínas implicadas na produção de glutamato e Ácido γ -Aminobutírico (GABA) (44).

Diversos estudos revelam, também, que com a alteração dos níveis periféricos e centrais de glutamato, as conexões cerebrais tornam-se alteradas, com consequente distúrbio da função cerebral, aparecimento de lesão cerebral “excitotóxica” e morte celular. Ainda, o glutamato endógeno é influenciado pela composição da microbiota intestinal, bem como pelos seus produtos do metabolismo, criando assim um ciclo de interação (5).

Apesar de existir evidência efetiva que demonstre uma relação entre o glutamato endógeno e o desenvolvimento de patologia depressiva, parece ser necessária uma desregulação em diversos sistemas do indivíduo para se evidenciarem sintomas sugestivos desta patologia, interferindo, por exemplo, a nível gastrointestinal, visto que parte do glutamato presente no lúmen advém do metabolismo bacteriano (5). Este glutamato juntamente com o proveniente da dieta, influencia as funções cerebrais mediante a ativação das Vias do Glutamato (5). Exemplo de bactérias com função importante para o metabolismo do glutamato são a *B. thetaiotaomicron*, associada à diminuição dos níveis de glutamato no sangue e no intestino e *Ruminococcus*, associada ao aumento dos mesmos (3). Evidências sugerem, ainda, que subprodutos do metabolismo das bactérias, como o ¹³C Acetato, podem acumular-se em regiões específicas do cérebro, das quais o hipotálamo, interferindo com o ciclo Glutamato-Glutamina, validando a hipótese de que a microbiota poderá influenciar este neurotransmissor e, conseqüentemente, os seus efeitos no indivíduo (36).

O *Lactobacillus rhamnosus* também aparenta interferir com o metabolismo do glutamato, aumentando os seus níveis em locais específicos do cérebro, nomeadamente o hipocampo, o que promove o surgimento de alterações benéficas no comportamento, que auxiliam não só a mitigar a patologia depressiva, como a reduzir os sintomas de ansiedade (3).

Desta forma, depreende-se que o microbioma pode interagir com o SNC através do glutamato, podendo mesmo levar ao desenvolvimento de sintomas compatíveis com a depressão.

5.2.3.3 Ácido γ -Aminobutírico (GABA)

O ácido γ -aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor inibitório, sintetizado pelos neurónios GABAérgicos que utilizam glutamato como substrato (36).

Este aminoácido permite inibir a transmissão sináptica cerebral, por meio da hiperpolarização das membranas celulares dos neurónios, o que conduz a uma diminuição da atividade no sistema nervoso central. Assim, o GABA torna-se relevante na medida em que uma disfunção ao nível do sistema GABAérgico pode associar-se fortemente a distúrbios do humor, nomeadamente à patologia depressiva e distúrbios de ansiedade, onde uma diminuição dos níveis de ácido gama-aminobutírico no cérebro poderá associar-se a estas perturbações (40).

Foi constatado que determinados tipos de bactérias, especialmente *Bacteroides fragilis*, *Parabacteroides*, *Eubacterium* e *Bifidobacterium*, possuem a capacidade de síntese deste neurotransmissor, com capacidade para exercer ações locais através do SNE, ou através do Nervo Vago. Este neurotransmissor não é capaz de atravessar a Barreira Hemato-Encefálica, pelo que a microbiota necessita destas vias de forma a exercer o seu efeito, ou através da geração de metabolitos que posteriormente atravessam a barreira e contribuem para a formação de GABA (36). O GABA detém, também, o potencial para interagir com o sistema imunitário e regular os efeitos anti-inflamatórios, uma vez que diversas células produtoras de interleucinas possuem recetores para este neurotransmissor (3).

Assim, uma vez que determinadas estirpes de bactérias detêm a capacidade de síntese deste neurotransmissor, e este exerce importantes funções no sistema imunitário, admite-se que o microbioma poderá influenciar a patologia depressiva através deste mesmo neurotransmissor.

5.2.3.4 Ácidos Gordos de Cadeia Curta Livres

Os ácidos gordos de cadeia curta livres (AGCL), são um exemplo de substâncias produzidas pela microbiota, com capacidade de atingir a circulação sanguínea (45).

Durante a fermentação de hidratos de carbono não digeríveis na dieta, associado ao metabolismo do piruvato através do ciclo de Krebs (30), as bactérias geram AGCL como subprodutos deste processo, sendo o acetato, o propionato e o butirato os produtos mais relevantes (3), e diferem entre si por características moleculares, nomeadamente o comprimento da cauda alifática e a posição do grupo carboxilo (30). Estas diferenças conferem características de afinidade e especificidade diferentes perante os recetores acoplados à proteína G, localizados em células entéricas imunitárias e neuronais onde, por exemplo, o butirato provoca a despolarização dos neurónios entéricos, o que, por sua vez, reduz a ativação de monócitos e a desgranulação dos mastócitos, tornando-se assim um “metabolito neuroativo” que permite a regulação do humor e comportamento do indivíduo (30).

Uma vez que são moléculas lipofílicas, possuem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, exercendo efeitos na função cerebral (3), mas, no entanto, serão necessários mais estudos para provar que as concentrações atingidas no SNC são suficientes para exercerem o seu efeito (30).

Os diferentes tipos de AGCL possuem múltiplos efeitos, tanto no Sistema Nervoso Central como no Trato Gastrointestinal, existindo correlações positivas entre a diminuição destes ácidos e o surgimento de sintomas de depressão, alterações na permeabilidade intestinal, fortificação da barreira intestinal e aumento das respostas imunitárias, existindo mesmo estudos que demonstram uma diminuição de ácido isocaproico em amostras fecais de mulheres com depressão (3). No entanto, há fontes que afirmam que os níveis de AGCL podem não ser representativos dos verdadeiros níveis intestinais ou absorvidos pelo corpo (46). Desta forma, verifica-se que existem fatores que limitam a interpretação das concentrações séricas dos AGCL, nomeadamente a variabilidade genética, a ingestão destes através da dieta e a capacidade de absorção do cólon (30).

As bactérias mais comumente associadas à produção de AGCL pertencem ao género *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *clostridium*, *Roseburia* e *Prevotella* (46), bem como *Akkermansia*, *Lactocaseibacillus*, *Ligilactobacillus*, *Ruminococcus*, *Ruminoclostridium*, *Blautia*, *Fusicianibacter*, *Faecalibacterium*, *Enterococcus*, *Clostridium* e *Coprococcus* (30).

Admite-se que os AGCL possuem atividade anti-inflamatória importante em certas condições, eliminando respostas imunológicas associadas a LPS, bem como para manter a integridade do trato gastrointestinal, evitando casos de disbiose (11).

A perda de bactérias produtoras de butirato, agente anti-inflamatório e fortalecedor da barreira, como *Faecalibacterium* ou *Coprococcus*, promove a eliminação da proteção contra a inflamação epitelial e disrupção da barreira intestinal. O aumento de LPS pelas bactérias *Proteobacteria*, ou aumento das substâncias pró-inflamatórias pelas bactérias *Flavonifactor*, provocam uma translocação de metabolitos bacterianos pró-inflamatórios com consequente ativação de um estado de inflamação sistémica de baixo grau, comprovado pela presença de um aumento dos níveis de ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano em circulação e aumento das respostas de anticorpos a LPS em indivíduos com o diagnóstico de depressão (29). Desta forma, uma alteração da microbiota em favor da perda das bactérias produtoras de butirato, poderá associar-se ao desenvolvimento de sintomas compatíveis com a depressão, através da promoção de estados pró-inflamatórios.

Um estudo procurou investigar as associações entre as mudanças nos neurotransmissores e AGCL e uma possível disbiose, em ratinhos com depressão. Verificaram-se alterações na microbiota, nos AGCL de amostras fecais e nos

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

neurotransmissores presentes no hipotálamo, em ratinhos com depressão, comparativamente com ratinhos controlo (sem sinais de depressão), após exposição a stress crónico. Os ácidos acético, propiónico e pentanóico apresentavam reduções relevantes nos ratinhos com depressão, com correlação positiva com determinadas bactérias, nomeadamente o genus *Akkermansia*. Desta forma, admite-se que a depressão possui efeitos na concentração de AGCL e neurotransmissores, mediante uma possível disbiose a nível intestinal (45).

Por conseguinte, os AGCL assumem um papel relevante na regulação da resposta inflamatória, sendo influenciados por possíveis disbioses intestinais e, desta forma, exercer efeitos a nível da saúde mental, nomeadamente na patologia depressiva.

5.2.4 Nervo Vago

O SNA parece exercer um impacto importante no desenvolvimento da patologia depressiva, onde o aumento do tónus simpático e a diminuição do tónus parassimpático predispõe ao desenvolvimento da mesma. De facto, os doentes com este diagnóstico apresentam um aumento do tónus simpático, sendo necessários mais estudos para aprofundar este tema (47). O nervo vago é composto por fibras aferentes (80%) e fibras eferentes (20%) e é o componente primário do Sistema Nervoso Parassimpático (8).

O eixo HPA é regulado pelo Núcleo do Trato Solitário no encéfalo, através de neurónios noradrenérgicos (9), e este, por sua vez, recebe fibras aferentes do nervo vago que irão regular esta região. Além disso, o nervo vago enerva também zonas que têm como papel a regulação emocional, através de fibras aferentes secundárias. Desta forma, a estimulação do nervo vago permite a normalização da atividade do eixo HPA (47).

As terminações nervosas sensoriais do nervo vago possuem recetores para citocinas, importantes para a transmissão de informação relativa ao estado inflamatório do tórax e do intestino até ao cérebro. Posteriormente, as fibras eferentes regulam o estado inflamatório através da estimulação colinérgica, limitando a libertação de citocinas pelos macrófagos ativados por LPS, sendo este efeito de *feedback* negativo chamado de “Reflexo Vagal-Imune”. Desta forma, um tónus vagal diminuído poderá potenciar a inflamação sistémica (47). A produção de citocinas nos tecidos periféricos inicia o reflexo vagal anti-inflamatório, produzindo acetilcolina, de forma a minimizar o dano causado pela produção aumentada de citocinas (15).

A microbiota intestinal interage com o sistema nervoso periférico através do nervo vago e este, por sua vez, envia sinais para o trato gastrointestinal com a capacidade de modificação da composição e função da microbiota (38). Desta forma, através da interação com o nervo vago, a microbiota possui uma via nervosa para interagir com o SNC e, assim, precipitar o aparecimento ou ainda o agravamento da depressão.

Os estudos sugerem, ainda, que o nervo vago, quando estimulado, liberta dopamina no tecido cerebral. Assim, a microbiota intestinal pode interagir diretamente com o cérebro através da libertação de catecolaminas, bem como regular o crescimento de bactérias no trato gastrointestinal. Assim, a dopamina é produzida por *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Klebsiella*, *Morganella* e *Escherichia coli*. Através do nervo vago, *L. rhamnosus* é capaz de exercer os seus efeitos de redução de sintomas depressivos e de ansiedade, através da alteração da expressão de recetores GABA_A e GABA_B (3). A dopamina e o seu sistema são importantes para os sintomas da depressão, nomeadamente a anedonia, comprovada

através de exames de neuroimagem como a Tomografia por Emissão de Positrões (PET), com menor ligação ao transportador de dopamina (DAT) e menor atividade dopaminérgica no estriado (35). Ainda, a dopamina exerce efeitos ao nível do trato gastrointestinal, regulando a motilidade e secreção intestinais, e onde se verifica que *E. faecium* possui a capacidade de interação com o sistema imunitário do hospedeiro através de vias dopaminérgicas (35).

Ainda, o nervo vago pode ser ativado no cólon através de AGCL e BDNF, produzidos através de fibras não digeridas pelo *Faecalibacterium* (48).

Estudos demonstraram que ratinhos inoculados com uma dose sub-clínica de *Campylobacter jejuni* possuíam comportamentos sugestivos de ansiedade, pela sua capacidade de ativação de neurónios do núcleo do trato solitário. É referido, também, que a aplicação de uma Vagotomia resultou na diminuição dos efeitos benéficos de *Lactobacillus rhamnosus JBI* na redução do stress e depressão induzidos por ansiedade. Além disso, admite-se que indivíduos que foram submetidos a um procedimento de Vagotomia para tratamento de úlcera péptica estão em menor risco de desenvolvimento de determinadas patologias neurológicas, nomeadamente a Doença de Parkinson, cuja história natural pode culminar em Depressão (7).

A suplementação com bactérias lácticas em ratinhos com sintomas de ansiedade exerce efeitos diretos nos recetores GABA, diminuindo os seus sintomas. No entanto, no caso de os ratinhos serem submetidos a uma vagotomia, não exibem efeitos neuroquímicos ou comportamentais alterados, demonstrando a importância do nervo vago para o estabelecimento do Eixo Cérebro-Intestino. Ainda, ratinhos submetidos a uma vagotomia não apresentam comportamentos ou sintomas sugestivos de ansiedade, quando padecem concomitantemente de colite crónica (40).

Assume-se, assim, que o nervo vago possui um papel importante como via através da qual a microbiota poderá interagir de forma sistémica e, assim, modular o comportamento e desenvolvimento de sintomas psiquiátricos, nomeadamente do desenvolvimento de depressão.

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Capítulo 6 - Próbióticos, Psicobióticos e os efeitos da Antibioterapia

Atualmente tem-se verificado um aumento da importância fornecida ao desenvolvimento de novas terapias para a depressão, com o intuito de mitigar os efeitos secundários associados às terapias atualmente usadas, bem como a obtenção de melhores “outcomes” terapêuticos, uma vez que existem elevadas taxas de recorrência da doença.

Por isso, os estudos têm-se focado no desenvolvimento de probióticos e psicobióticos, ou seja, suplementos direcionados para exercer efeitos no SNC, e por conseguinte, com efeitos ao nível da saúde mental. Apresentam-se como terapêuticas adjuvantes às atuais, mantendo, no entanto, a necessidade de elucidar em concreto os mecanismos que possivelmente estão envolvidos na sua forma de ação, estando possivelmente relacionados com as hipóteses previamente aqui expostas, como a inflamação e o eixo HPA.

Os psicobióticos podem englobar não apenas os probióticos, mas também outros componentes, tais como os pré-bióticos. Estes são “nutrientes que podem ser metabolizados pela microbiota, incluindo hidratos de carbono complexos e polissacarídeos vegetais, dos quais os seres humanos não possuem enzimas que os possam degradar, tendo como produtos os AGCL”. Dentro desta nomenclatura, existem também os denominados *Simbióticos*, que são uma “combinação de probióticos e pré-bióticos”, bem como os *Pós-Bióticos*, que são “subprodutos bacterianos não viáveis ou subprodutos metabólicos de microorganismos probióticos, com atividade biológica” (17).

Indivíduos com depressão demonstram alterações significativas na composição da microbiota intestinal, sugerindo disbiose, apesar de atualmente não existir consenso sobre se existe uma disbiose especificamente associada à depressão (15). Uma das vias mais associadas e importantes neste caso, será a via inflamatória, onde os probióticos podem atuar e diminuir a inflamação, bem como regular os neurotransmissores relacionados (49). De facto, a administração de *Bifidobacterium infantis* parece auxiliar a normalização dos valores de noradrenalina, bem como a restaurar uma resposta imunitária adequada, sugerindo um papel importante da microbiota na modulação do comportamento, nomeadamente aquele associado à depressão (35).

O estudo *PROVIT* teve como objetivo a análise do efeito do tratamento à base de probióticos em pessoas com depressão. Os grupos dividiam-se em indivíduos que recebiam um tratamento à base de probióticos (continham *B. bifidum* W23, *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W22, *L. casei* W56, *L. plantarum* W62, *L. salivarius* W24 e *L. lactis* W19) com biotina e o grupo de controlo, com o tratamento apenas à base de biotina. Este estudo verificou que a diversidade beta e a estirpe *R. gaurvreauii* sofriram alterações após apenas 4 semanas do estudo, no grupo que estava a receber o tratamento com probiótico. Além disso, a estirpe *Coprococcus* elevou os seus valores. No entanto, não houve registo de aumento na alfa diversidade. Assim, o estudo mostrou que existiam melhorias nos sintomas de depressão em ambos os grupos, não existindo efeitos de interação, sendo a administração de probióticos uma possível terapia adjuvante para a atual terapia farmacológica da depressão, ajudando a equilibrar a microbiota dos indivíduos (50).

Foi ainda verificado, noutro estudo, uma redução de sintomas depressivos em 53,83%, bem como melhorias na qualidade de vida e funcionalidade. No entanto, estes resultados estavam associados a uma patologia de gravidade leve a moderada, com poucos efeitos na qualidade de vida dos doentes e com poucas diferenças detetadas no humor de doentes com depressão (1).

Existem evidências que os psicobióticos não só exercem os seus benefícios diretamente ao nível do intestino, como também modulam a concentração de neurotransmissores e proteínas cerebrais, regulam o nível de cortisol sérico e de citocinas, o que culmina em alterações no comportamento (40).

O modelo de separação materna (MSM) tem sido usado para identificar a vulnerabilidade para o desenvolvimento de depressão, em modelos de ratinhos, associando-se a “*early life stress*”, ou seja, stress com início numa idade precoce. Este modelo tem sido também implicado no desenvolvimento de disbiose intestinal, sendo por isso relevante no contexto do EIC. Desta forma, este modelo ressalva a relevância dos psicobióticos na regulação do Eixo HPA e neurogénese, onde a sua integração na terapêutica em tempo apropriado poderá eliminar os efeitos negativos na saúde mental causados pelo stress em início de vida (16). Neste modelo, os níveis de cortisol sérico dos ratinhos apresentam-se elevados, podendo ser normalizados durante uma fase precoce do modelo através da suplementação com probióticos, nomeadamente aqueles cuja composição inclui *Lactobacillus sp.* além de a combinação de *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 permitir também diminuir os níveis séricos de cortisol, adrenalina e noradrenalina (35).

Evidências também sugerem que existe efeito terapêutico benéfico em situações onde há presença de sintomas, bem como a existência de efeitos mitigadores de sintomas depressivos e de ansiedade durante eventos adversos, em indivíduos sem diagnóstico de depressão, conferindo um efeito protetor ao stress e, assim, a patologias do foro mental no seu futuro. No entanto, os psicobióticos existentes não partilham o mesmo mecanismo de ação e podem também não criar resultados positivos. Isto implica que em indivíduos diferentes, estes psicobióticos vão resultar em respostas diferentes a formulações diferentes (16).

Certos probióticos, nomeadamente os que contêm *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Enterococcus*, apresentam efeitos moduladores dos indicadores cognitivos e emocionais. Esta modulação é feita a partir do SNE e o Sistema Imunitário e permite uma melhoria das respostas ao *stress*, além de provocar um efeito ansiolítico (51).

Um estudo procurou avaliar o efeito e mecanismos prováveis de ação de probióticos, nomeadamente com *Bifidobacterium breve*-CCFM1025 na sua composição, com posterior avaliação de alterações neurológicas, níveis séricos de corticosterona e citocinas, a composição da microbiota fecal e ácidos gordos de cadeia curta (AGCL), bem como o efeito destes últimos no metabolismo de 5-HT, através da interação entre o microbioma e as células enterocromafins. O estudo relatou que a diversidade alfa modificada pelo stress era restaurada através da administração do CCFM1025, para um perfil similar ao do microbioma de uma pessoa sem o diagnóstico de patologia psiquiátrica, nomeadamente a patologia depressiva, em comparação com a microbiota observada em indivíduos sob terapêutica com fluoxetina. Além disso, algumas das alterações observadas eram permanentes, principalmente as relacionadas com os filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, onde *Bacteroidetes* assume especial importância, uma vez que se relacionava com um perfil de stress crónico em ratinhos, aumentando significativamente aquando da sua presença. O estudo demonstrou, também, uma relação positiva entre a administração de *B.breve* e a biossíntese de triptofano, precursor de 5-HTP e 5-HT, admitindo-se que a colonização por esta bactéria se correlaciona com a melhoria das alterações da microbiota gastrointestinal de pessoas com o diagnóstico de depressão, não existindo, no entanto, uma causalidade direta. O pré-tratamento com CCFM1025 permitiu, ainda, antagonizar os efeitos do stress na neuroplasticidade, através de vias associadas ao BDNF (52). Assume-se assim, que existe possibilidade de mitigação dos sintomas associados à depressão através da suplementação com probióticos, nomeadamente com CCFM1025 na sua composição.

No entanto, em estudos clínicos os probióticos demonstraram maior eficácia do que os prebióticos ou posbióticos, para a redução da sintomatologia associada à depressão, sendo, no entanto, necessários mais estudos para avaliar a potencialidade terapêutica dos mesmos, uma vez que existem limitações, nomeadamente o uso de apenas uma espécie de bactérias nos probióticos ou a comparação das alterações verificadas em grupos e não individualmente (40).

Além da investigação acerca dos efeitos dos probióticos e psicobióticos no microbioma intestinal, é relevante avaliar os efeitos dos antibióticos no mesmo meio e, ainda, os seus efeitos no humor e comportamento dos indivíduos.

Recentemente os estudos têm encontrado evidências que apontam para uma associação entre o uso repetido de antibióticos, principalmente em idades mais precoces, durante o desenvolvimento do indivíduo, e diversas patologias, nomeadamente doenças autoimunes e distúrbios psiquiátricos (17).

Admite-se que os antibióticos exercem os seus efeitos através de três mecanismos: a perda da microbiota residente do hospedeiro; aumento da microbiota resistente ao fármaco em causa; e efeitos em tecidos relevantes do hospedeiro, importantes quando se avalia o sistema nervoso central (SNC) e o comportamento, uma vez que determinados antibióticos possuem ações “neuroativas” ou “neurotóxicas” (17).

Aquando do tratamento com o antibiótico Minociclina para aliviar o comportamento associado à ansiedade induzida em ratinhos, verificou-se que a microbiota intestinal destes era modificada. Uma vez que os sintomas associados à depressão também eram mitigados, admite-se que este antibiótico possui características antidepressivas, sendo plausível o seu uso adjuvante para a terapêutica desta patologia (29).

Um estudo pretendeu avaliar os efeitos antidepressivos do antibiótico Rifaximina, mediados pela microbiota intestinal, na função microglial e neurogênese do hipocampo de ratinhos adolescentes, por meio de AGCL. Os ratinhos adolescentes exibiam comportamentos compatíveis com o diagnóstico de depressão, nomeadamente uma redução do consumo de sucrose, um comportamento com diminuição da exploração e distúrbios da aprendizagem e memória. Nestes mesmos ratinhos, os níveis de AGCL mostravam-se alterados, bem como a composição do seu microbioma, uma vez que estavam sujeitos a um modelo de stress moderado imprevisível crónico (CUMS). Este modelo torna-se relevante na medida em que está associado ao desenvolvimento de comportamentos compatíveis com a depressão, além de uma modificação do microbioma intestinal, através do eixo cérebro-intestino. Este modelo demonstrou

induzir um aumento da ação pró-inflamatória da microglia e perturbava o seu neurodesenvolvimento. Neste caso, a Rifaximina aumentava os efeitos anti-inflamatórios, prevenia a fagocitose anormal de microglia através da modificação do microbioma e os seus metabolitos, nomeadamente o butirato, derivado dos AGCL. Protegia, ainda, contra a insuficiência do desenvolvimento no giro dentado do hipocampo (região associada à depressão). Foi demonstrado neste estudo, também, que havia uma diminuição de *Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae*, *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae* em *Firmicutes* e um aumento de *Muribaculaceae*, *Bacteriodaceae* em *Bacteroides* nos ratinhos sujeitos ao modelo *CUMS*, onde a Rifaximina regulava a composição e prevenia a diminuição de *Firmicutes* e o aumento de *Bacterioidetes*, sugestivos de Depressão Major. Através deste estudo conclui-se que o uso de Rifaximina, um antibiótico não absorvível, permite regular a inflamação induzida pela microglia mediada pelo butirato, prevenindo o desenvolvimento de comportamentos associados à depressão e défices cognitivos. Desta forma, a regulação e manutenção de um microbioma favorável, bem como a regulação dos seus metabolitos torna-se uma opção viável para melhorar as alterações cognitivas e comportamentais da patologia depressiva (28).

Consequentemente, admite-se uma possível relação entre a suplementação com psicobióticos e o alívio de sintomas da patologia depressiva, através da associação com o microbioma intestinal, além dos efeitos da antibioterapia com resultados similares.

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Capítulo 7 - Dieta

Uma vez que a dieta tem a capacidade de interferir com o microbioma intestinal, esta por consequência, também tem a capacidade de interferir com o estado emocional e neurocognitivo de um indivíduo, com base nas vias anteriormente referidas. Desta forma, admite-se que determinadas dietas e padrões alimentares podem contribuir para mitigar os sintomas associados a estados emocionais alterados, como é o caso da depressão, sendo, por isso, a alteração dos hábitos alimentares uma opção viável para um tratamento adjuvante para patologias do foro mental (4). Será, também, importante referir que o tratamento da depressão não passa apenas pela farmacologia, sendo de igual importância a prática regular de exercício físico e a adoção de uma dieta saudável e variada, os quais também exercem efeitos no microbioma. Estudos demonstram que um aumento da quantidade de hortícolas, frutas e legumes na dieta de um indivíduo exerce efeitos reguladores na diversidade alfa do microbioma intestinal (17).

Não só os indivíduos com padrões alimentares não saudáveis podem vir a desenvolver depressão, uma vez que se associa a um fator de risco para esta patologia, como também os indivíduos com este diagnóstico, após um determinado período de tempo, desenvolvem alterações nos seus hábitos alimentares, sendo, assim, uma interação bidirecional (53). Estas alterações poderão estar relacionadas com as características do humor observadas na patologia depressiva, sendo predominantemente emoções negativas e associadas a stress, com preferência por alimentos pouco saudáveis (31).

Estudos indicam que a presença de stress e o diagnóstico de depressão poderão alterar a sensibilidade das papilas gustativas, com alteração do paladar para uma maior preferência por alimentos mais açucarados ou com maior teor em gorduras e, por isso, modifica-se a escolha de alimentos, culminando na adoção de uma dieta pouco saudável. No entanto, estudos também mostram que os indivíduos com episódios depressivos têm uma dieta pouco saudável, mas não os indivíduos com história de depressão, possivelmente pela aquisição de hábitos alimentares saudáveis ao longo do curso da sua doença, como método para melhoria dos sintomas, de forma a evitar a recorrência de depressão (20% dos indivíduos com diagnóstico de depressão melhoram a sua dieta) (4).

A presença de stress e dietas ricas em gorduras favorecem a libertação de moléculas sinalizadoras, bem como uma interação com neurotransmissores e neuropéptidos que influenciam o humor e as reações ao stress. Estas dietas ricas em gorduras permitem também o desenvolvimento do estado de “Leaky Gut” que, por sua vez, resulta no

aumento do estado pró-inflamatório (53). Este está também associado a dietas maioritariamente “Ocidentais”, por “ativação sistémica imunológica de baixo grau” que provoca danos na barreira mucosa intestinal. Estas dietas são caracterizadas, principalmente, por baixa ingestão de fibras, aumento da ingestão de gorduras saturadas, açúcar refinado e adoçantes artificiais. Por outro lado, a presença de uma dieta maioritariamente “Mediterrânica”, com alta ingestão de fibras, polifenóis e ácidos gordos insaturados permite às bactérias do intestino metabolizar estes alimentos em produtos anti-inflamatórios como os AGCL (31), benéficos para o alívio dos sintomas da depressão.

A dieta “Mediterrânica”, juntamente com alterações do estilo de vida, aparenta possuir benefícios relativamente ao “stress percebido”, no entanto, não parece oferecer benefícios para a depressão em si. Alguns dos seus elementos, todavia, como os ácidos gordos ómega-3 e folatos, parecem deter benefícios, com redução de sintomas associados à depressão (53). De facto, parecem existir resultados conflituosos entre a associação da dieta “Mediterrânica” e os benefícios para indivíduos com o diagnóstico de depressão, demonstrando fraca ou nenhuma associação entre padrões de alimentação pouco saudáveis e a incidência de depressão. No entanto, estas discrepâncias nos resultados podem ser devidas a métodos de seleção e avaliação utilizados nos estudos (4). Estudos realizados com o intuito de avaliar a dieta e os seus efeitos na microbiota intestinal, demonstraram que a aderência a uma dieta considerada “Mediterrânica” poderá reduzir a quantidade de bactérias associadas a estados inflamatórios, nomeadamente *Echerichia coli*, além do aumento de bactérias “comensais” tais como *Bifidobacteria*, *Clostridium cluster XVIa* e *Faecalibacterium prausnitzii*. (4)

Dietas vegetarianas ou *vegans*, compostas maioritariamente por alimentos de origem vegetal, podem modificar a microbiota intestinal de forma a diminuir a inflamação sistémica. Por outro lado, as dietas com elevada ingestão de alimentos considerados *fast-food* reduzem a quantidade de *Lactobacili*, e dietas com baixa ingestão de hidratos de carbono e altas quantidades de todo o tipo de gorduras reduzem a quantidade total de bactérias do intestino, com características deletérias para a saúde mental e geral (4).

Um estudo recente procurou avaliar os efeitos da ingestão de capsaicina (CAP) através da dieta no microbioma intestinal de ratinhos com comportamentos semelhantes aos da depressão, através da injeção peritoneal de LPS. A capsaicina é um alcaloide presente em alimentos como a pimenta malagueta e possui diversos efeitos farmacológicos, nomeadamente anti-inflamatórios, analgésicos, antioxidantes, controlo da tensão arterial e controlo lipídico. Permite, ainda, o aumento da ativação neuronal, a libertação

de mediadores pró-inflamatórios, onde o seu recetor de potencial transitório vaniloide tipo 1 (TRPV1) é expresso em múltiplas regiões cerebrais. De relevante importância, tem-se vindo a demonstrar que a sua administração oral apresenta efeitos ansiolíticos em modelos de ratinhos, podendo ainda proteger a plasticidade sináptica do hipocampo e memória espacial, bem como a produção de butirato e uma diminuição do número de bactérias produtoras de LPS, que como já foi referido, podem culminar em comportamentos sugestivos de depressão, através da neuroinflamação. Desta forma, o estudo demonstrou que a CAP proveniente da dieta registava uma melhoria significativa nos comportamentos sugestivos de depressão induzidos por LPS, nomeadamente a anedonia e sentimentos de desespero através do eixo Cérebro-Intestino. Ainda, a CAP permite regular a elevação dos níveis séricos de 5-HT) e a diminuição dos valores de TNF- α , além de melhorar a abundância e o tipo de bactérias da microbiota intestinal, nomeadamente *Ruminococcus* e *Prevotella*. No entanto, a explicação para os efeitos da CAP nos metabolitos da microbiota, bem como na associação ao EIC ainda não são totalmente claros (54).

Admite-se, assim, que a dieta assume um papel importante para a prevenção do desenvolvimento de depressão, bem como da mitigação dos sintomas quando já existe diagnóstico, não obstante a importância de um estilo de vida saudável, para melhoria da qualidade de vida e prevenção de patologias.

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Capítulo 8 - Distúrbios do Sono

Aliado aos sintomas mais comuns da depressão, como a anedonia e baixo humor, os distúrbios do sono fazem parte das queixas mais frequentes de indivíduos com depressão, onde acima de 90% refere apresentar estas alterações (55).

O sono assume uma importância bastante relevante nesta patologia, uma vez que é durante este período que ocorre o crescimento de células do sistema nervoso, a manutenção da integridade das ligações sinápticas e regulação da memória. Por estas razões, uma interrupção e alteração do sono torna-se uma característica essencial do desenvolvimento e manutenção de perturbações do humor (56).

É importante referir que a associação entre os distúrbios do sono e a patologia depressiva assume uma relação bidirecional, onde não só as alterações do sono estão incluídas nos critérios de diagnóstico do DSM-5, como também revelam uma maior incidência em pessoas com o diagnóstico de alguma perturbação do humor. De facto, estas alterações podem apresentar-se como pródromos em episódios depressivos e maníacos, permanecendo durante o episódio agudo ou durante a sua remissão, podendo mesmo tornar-se um sintoma residual. Podem, também, assumir um carácter preditor, onde o seu aparecimento isolado poderá ditar o aparecimento de uma perturbação do humor no futuro, e a sua presença como sintoma residual assume um carácter preditor negativo para o prognóstico desse mesmo episódio, com consequente aumento do risco de posterior recaída e recorrências. Além destes fatores preditores, o tratamento da depressão, por sua vez, também é influenciado pelos distúrbios do sono, com variações na resposta terapêutica e taxas de remissão (18).

Os organismos são regulados através de um ritmo circadiano, que por sua vez tem influência nos denominados Genes *Clock* que, através da sua transcrição, podem predispor o desenvolvimento de perturbações do humor. Por sua vez, estes genes permitem a regulação circadiana de funções corporais importantes, nomeadamente hormonais (melatonina e cortisol, por exemplo), temperatura corporal e frequência cardíaca. Está também demonstrado que estes genes *Clock* regulam o humor através do metabolismo de neurotransmissores, nomeadamente através da interação com o gene da Monoamina Oxidase A (MAOA) (56). Ainda, os genes *Clock Bmall*, *Per1*, e *Per2* associam-se a alterações nas flutuações diárias do microbioma intestinal, podendo assumir um impacto significativo na regulação metabólica do hospedeiro, através da interação com o fator nuclear regulado pela interleucina-3 (NFIL3) (51).

O microbioma intestinal vai sofrendo variações na sua qualidade ao longo do dia, de acordo com diferentes grupos de bactérias que vão sendo predominantes e, desta forma, o trato gastrointestinal sofre conseqüentemente a atividade dessas mesmas bactérias. Assim, este ritmo circadiano das bactérias intestinais exerce influência na regulação dos genes *Clock*, criando, desta forma uma associação entre o microbioma e o ritmo circadiano do indivíduo (51). As bactérias do intestino, como foi referido anteriormente, possuem a capacidade de síntese e libertação de determinados neurotransmissores essenciais para o funcionamento do sistema nervoso, tais como GABA, dopamina e serotonina. Desta forma, admite-se uma possível interação entre o microbioma intestinal, bem como a sua variabilidade circadiana, e as alterações no padrão do sono (55).

Um aumento da ativação do eixo HPA, amplamente associado ao microbioma e os seus efeitos no SNC, gera polimorfismos nos mesmos genes *Clock* que, por sua vez, irão modificar os padrões de sono do indivíduo, promovendo o desenvolvimento ou manutenção da depressão. Estes genes permitem, através das células epiteliais do trato gastrointestinal, regular a libertação circadiana de cortisol, de forma independente do eixo HPA. Isto significa que uma disbiose intestinal possui a capacidade de modificar a expressão circadiana destes genes e a produção de cortisol pelo íleo, com aumento da sua concentração basal, contribuindo, assim, para o desenvolvimento de perturbações do humor, nomeadamente de depressão (51). Os grupos *Costridiales*, *Lactobacillales* e *Bacteroidales* compõem cerca de 60% da microbiota total e apresentam variabilidade circadiana e diferente composição taxonómica ao longo do dia. Ainda, os grupos *Bacteriodetes* e *Fimicutes* apresentam modificações diurnas e noturnas, associando-se à dieta do indivíduo, a frequência da ingestão de refeições, o género e o “relógio biológico”. Por isso, admite-se que estes grupos exercem efeitos nos padrões de sono dos indivíduos (51).

Um estudo procurou avaliar a composição da microbiota intestinal de doentes com o diagnóstico de Perturbação Depressiva Major e a sua qualidade do sono. No total participaram 81 indivíduos, dos quais 36 possuíam o diagnóstico de depressão major e 45 eram considerados controlo por serem saudáveis, sendo a patologia avaliada através da escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAM-D) e a qualidade de sono através do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburg (PSQI). Foram constatadas alterações significativas na composição intestinal, nomeadamente: os géneros *Coprococcus* e *Intestinobacter* associavam-se à qualidade do sono, mas não adquiriam relação com a depressão (no entanto, outro estudo revelou que a maior qualidade de sono estava associada aos filos *Verrucomicrobia* e *Lentisphaerae*); a produção de butirato por

Blautia e *Coprococcus* pode influenciar a qualidade de sono através da sua indução mas, no entanto, não estão por si só associados à patologia depressiva; os valores de *Dorea* diminuíam de acordo com a HAM-D e PSQI ou seja, poderá haver associação entre uma alteração na composição da microbiota intestinal e a severidade da patologia depressiva, nomeadamente Depressão Major, além da diminuição da qualidade do sono. Ainda apoiando esta ideia, os produtos da fermentação de *Dorea* são AGCLs, como o butirato e acetato. Estes permitem regular a expressão de genes, exercendo influência no ritmo circadiano e na qualidade do sono. O estudo revelou ainda, que *Acidaminococcus* influencia a qualidade do sono, melhorando-a. De acordo com o mesmo, o estado inflamatório e a lesão da barreira epitelial do trato gastrointestinal, propiciados por alterações do sono e do ritmo circadiano são passíveis de modificar o microbioma, cuja reação inflamatória, por sua vez, ativa o Sistema Nervoso Central, aumentando assim os episódios de insónia e sintomas de depressão (55).

Desta forma, admite-se uma possível associação entre a qualidade do sono com o microbioma, onde possíveis distúrbios do ritmo circadiano e alterações na qualidade do sono podem exercer influência no microbioma intestinal, que por meios anteriormente descritos, exercem efeitos na patologia depressiva e, vice-versa, onde uma possível disbiose a nível intestinal poderá influenciar o padrão habitual de sono e, assim, influenciar a evolução da patologia depressiva, criando um agravamento de sintomas.

Importância do Microbioma Intestinal na Patologia Depressiva

Capítulo 9 - Efeitos do Tratamento Antidepressivo no Microbioma

Sendo a depressão uma patologia a nível mundial, com grande impacto na função, com diminuição da qualidade de vida, existe uma preocupação crescente com a criação de novas abordagens terapêuticas, não necessariamente farmacológicas, como já foi dito anteriormente. Assim, as abordagens atuais para a patologia depressiva são a terapêutica farmacológica, a psicoterapia e a eletroconvulsivoterapia (10).

No entanto, uma importante parte dos doentes não responde de forma eficaz ao tratamento antidepressivo, devendo-se à resposta em si ao mesmo e/ou a possíveis resistências a fármacos. Por isso, torna-se relevante a identificação de possíveis fatores predisponentes a uma resposta ou não à farmacoterapia e/ou que predispõe à sua resistência (57).

Desta forma, o microbioma torna-se novamente relevante, na medida em que se tem verificado efeitos adversos ao nível do trato gastrointestinal, onde diversos estudos têm verificado os seus efeitos antimicrobianos, nomeadamente nos fármacos sertralina, fluoxetina, amitriptilina, escitalopram, comumente usados para o tratamento da patologia depressiva (10). No entanto, existe relatos de estudos que demonstram um aumento do risco para infeções intestinais, aquando do uso de antidepressivos (17).

De facto, os fármacos ISRS como a sertralina, fluoxetina e paroxetina, adquirem as suas propriedades antimicrobianas através da interação com a parede celular das bactérias, inibindo o efluxo de moléculas e, assim, um efeito bactericida. São eficazes contra bactérias Gram-positivas, como *Enterococcus* e *Staphylococcus*. Por outro lado, verifica-se que o seu efeito bactericida varia de acordo com as doses administradas de fármaco. Assim, uma dose mais elevada possui características antimicrobianas e uma dose mais baixa de fármaco possui características de “potenciador antimicrobiano” (“antimicrobial enhancer”), uma vez que exerce um efeito sinérgico com os antibióticos (58).

De um modo geral, verifica-se que, aquando da terapêutica com antidepressivos, há um aumento da abundância de *Helicobacter*, *Asteroleplasma* e *Marinilactibacillus*, com uma redução de *Bacillus* e da família *Succinivibrionaceae*, com os ISRS's a demonstrarem um efeito antibacteriano de largo espectro, nomeadamente contra *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Pseudomonas* e *Citrobacter*, e onde a Sertralina possui o maior dos efeitos (7).

Os Antidepressivos Tricíclicos também possuem a capacidade de eliminar bactérias patogênicas intestinais, através da inibição do seu crescimento através de efeitos anti-plasmídeos. Exercem, assim, o seu efeito contra bactérias como *E.coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Giardia lamblia*, *Plasmodium falciparum*, e *Leishmania spp* (58).

Dentro do grupo de antidepressivos atípicos, o Aripiprazole e Bupropiona obtiveram resultados díspares. Isto é, o Aripiprazole demonstrou uma atividade maioritariamente antimicrobiota, ao invés da Bupropiona, que demonstrou não afetar o crescimento bacteriano de forma significativa (58).

A relação entre a farmacoterapia antidepressiva e o microbioma adquire uma relação bidirecional. O microbioma permite modificar a resposta a um determinado fármaco, alterando a sua biodisponibilidade, bioatividade e toxicidade. De facto, as bactérias que possuem a enzima Tirosina-Descarboxilase (TDC) adquirem a capacidade de converter levodopa em dopamina e, por isso, a resposta ao tratamento para a Doença de Parkinson com este fármaco mostra-se alterada (57). Ainda, o tratamento crónico com fármacos antidepressivos com características antimicrobianas leva ao desenvolvimento de alterações e adaptações da microbiota intestinal, sendo estas modificações potencialmente negativas para a saúde dos indivíduos (58).

Um estudo procurou compreender a alteração na microbiota intestinal de ratinhos, aquando da administração de doses de Escitalopram. Verificou-se uma alteração na composição da microbiota dos mesmos, onde, por exemplo, o Grupo R (“*Responder*”) registou um aumento de *Precotellaceae_UCG-003* e uma diminuição das famílias *Lactobacillaceae* e *Eggerthellaceae*. Estas observações demonstram que é possível uma modulação, por parte do microbioma, da resposta ao tratamento com Escitalopram, pela interação com os metabolitos e as suas vias (57).

Por conseguinte, a terapia farmacológica com fármacos antidepressivos exerce influência no microbioma intestinal, nomeadamente através de ações antimicrobianas. Ainda, o microbioma possui a capacidade de exercer efeitos moduladores na resposta ao tratamento antidepressivo.

Capítulo 10 - Conclusões

A depressão é uma patologia que afeta a população global, criando grandes impactos na saúde das pessoas que dela padecem, estando a sua prevalência a aumentar. Desta forma, as pesquisas efetuadas na última década procuram novas abordagens a esta patologia, nomeadamente através de uma visão holística do indivíduo, com a integração de diversos sistemas, para auxiliar o manejo da mesma.

Assim, a abordagem a esta patologia através do microbioma poderá surgir como uma nova via terapêutica, assumindo uma visão holística relativamente ao doente, com consequente criação de novas abordagens terapêuticas, que visam melhorar e aprimorar a resolução dos sintomas. Evidências sugerem que o aumento da translocação das bactérias, facilitado pelo dano da mucosa intestinal e barreira, poderá intervir em diversas patologias do foro mental, contribuindo para um aumento da sua sintomatologia (26).

Ao longo das últimas décadas, cada vez mais estudos procuraram demonstrar a possível associação do microbioma aos diferentes distúrbios psiquiátricos, nomeadamente a depressão, com resultados que demonstram um aumento da abundância de determinadas bactérias em detrimento de outras. No entanto, existem estudos que não encontram resultados compatíveis entre si, o que demonstra uma dificuldade em comprovar se as alterações na microbiota são decorrentes da própria patologia depressiva, ou se estas se devem aos diferentes métodos de análise usados entre os estudos (30). Assim, apesar de estudos indicarem uma possível associação, este tema carece de ser aprofundado e avaliado, com recurso a mais investigações. Seria relevante, também, uma cooperação internacional, para desta forma abranger um maior espectro de indivíduos, bem como de colaboração entre diferentes profissionais e cientistas (6). Além disso, torna-se difícil a investigação em indivíduos, uma vez que depende da sua livre vontade para se tornarem voluntários e colaborarem neste tipo de estudos (30).

Estudos feitos com o intuito de avaliar os efeitos do transplante fecal de microbiota em indivíduos com depressão e indivíduos sem este diagnóstico apoiam a hipótese de que o microbioma possui a capacidade de interagir com o cérebro, regulando as emoções e comportamento, podendo mesmo uma disbiose ao nível do trato gastrointestinal resultar em sintomas compatíveis com a depressão. Além disso, indivíduos com este diagnóstico obtiveram uma melhoria da sua sintomatologia após o transplante de um microbioma de

indivíduos sem o diagnóstico de depressão, o que poderá significar que esta técnica é relevante no tratamento da depressão (32).

Verifica-se que os probióticos possuem efeitos benéficos, tanto em monoterapia como terapia adjuvante com os antidepressivos, para ajudar a mitigar os sintomas depressivos, existindo, também, uma potencial vantagem comparativamente com a atual terapêutica farmacológica antidepressiva (59). No entanto, verifica-se que os mesmos estudos são passíveis de possuir amostras consideradas reduzidas, com grande variabilidade nos métodos de avaliação, nomeadamente através da subjetividade por auto-reportagem de sintomas, sem posterior validação clínica, além do uso de diversas estirpes de uma só vez (50).

Existem diversos mecanismos e alterações no sistema imunológico, neurológico e endocrinológico que demonstram que existe uma associação entre o microbioma intestinal e o desenvolvimento de perturbações psiquiátricas, como a depressão.

O Eixo HPA torna-se importante na medida em que permite uma resposta a um estímulo percebido como provocador de stress, culminando na ativação do sistema imunitário, nomeadamente através da produção de citocinas e glucocorticóides, promovendo a translocação de bactérias e, assim, perpetuando a inflamação sistémica (7), e estudos revelam que cerca de 40% a 60% dos indivíduos com o diagnóstico de depressão têm uma concomitante desregulação a nível do eixo HPA (17). Existem evidências que mostram que a inflamação é um fator causador de depressão, não apenas um fenómeno, uma vez que se demonstrou o potencial indutor de depressão do Interferon- α , em indivíduos predispostos a desenvolverem esta perturbação (11). A microbiota interage, ainda, através da produção de metabolitos essenciais para a produção de neurotransmissores ou para a regulação dos mesmos (36). O nervo vago assume um importante papel na transmissão de informação desde o trato gastrointestinal até ao cérebro, com consequente regulação da microbiota através dessa informação (38). No entanto, verifica-se que existe variabilidade individual no que toca à ativação do eixo HPA, nomeadamente na concentração sérica de cortisol, onde o aumento do stress se associa a um aumento da secreção de cortisol e stress contínuo ou eventos traumáticos severos associam-se a uma diminuição da sua secreção (17), o que demonstra que esta variabilidade poderá influenciar os resultados dos diversos estudos, consoante o tipo de stress vivenciado. Relativamente às alterações endócrinas verificadas, associadas ao eixo HPA, poderá ser difícil estabelecer associações entre as amostras, uma vez que os perfis endócrinos variam de indivíduo para indivíduo (17).

De igual importância, a dieta torna-se relevante no sentido em que existe troca de informação relativamente ao conteúdo luminal do trato gastrointestinal, com posterior regulação da microbiota. Além disso, a adoção de estilos de vida saudáveis permite a melhoria da sintomatologia depressiva, sendo assim um fator importante na terapêutica e resolução da mesma.

Existem associações do microbioma com os padrões de sono, através da variação circadiana das características do microbioma intestinal do indivíduo, bem como a regulação, por parte do microbioma, dos genes *clock*, sendo, no entanto, necessárias mais pesquisas para aprofundar este tema (30).

Portanto, verifica-se que existem registos de disbiose que se relacionam com estados depressivos, com consequente associação a um aumento de determinadas estirpes (tais como *Firmicutes* e *Bacteroidetes*) e diminuição de outras (tais como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*). Estas interagem por meio das diferentes vias acima citadas, que permitem uma interação dinâmica e bidirecional entre o microbioma intestinal e o SNC. Estas vias são nomeadamente neuronais, imunológicas, endócrinas e inflamatórias, podendo associar-se a aumento ou diminuição dos sintomas associados à depressão, como a anedonia e sentimentos de desespero.

Através do microbioma poderão ser desenvolvidos suplementos à base de probióticos, que se tornam psicobióticos pelos seus efeitos na saúde mental, de forma a realizar um controlo e reposição da flora intestinal a favor das espécies com melhores *outcomes* para a saúde mental, bem como uma possível prevenção aquando do uso de fármacos que possuem interações com a microbiota, nomeadamente os antibióticos e possivelmente os antidepressivos. É necessária, também, a manutenção de um estilo de vida saudável, com a prática de um regime alimentar adequado e variado, bem como a prática regular de exercício físico.

Ainda, os fármacos antidepressivos aparentam exercer efeitos antimicrobianos contra a microbiota intestinal e esta, por sua vez, possui a capacidade de influenciar a resposta ao tratamento com os mesmos.

Apesar de existirem indícios desta interação, é essencial a realização de mais pesquisas com o intuito de aprofundar os conhecimentos nesta área, além da utilização de amostras e metodologias mais abrangentes, nomeadamente o maior uso de modelos humanos, uma vez que se registam incongruências entre alguns estudos efetuados.

Capítulo 11 – Referências Bibliográficas

1. Gambaro E, Gramaglia C, Baldon G, Chirico E, Martelli M, Renolfi A, et al. “Gut–brain axis”: Review of the role of the probiotics in anxiety and depressive disorders. *Brain and Behavior*. 2020 Oct 1;10(10).
2. Reiter A, Bengesser SA, Hauschild AC, Birkl-Töglhofer AM, Fellendorf FT, Platzer M, 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*. 2020 Sep 1;12(9):1–18.
3. Averina O v., Zorkina YA, Yunes RA, Kovtun AS, Ushakova VM, Morozova AY, et al. Bacterial metabolites of human gut microbiota correlating with depression. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Dec 1;21(23):1–40.
4. Bear TLK, Dalziel JE, Coad J, Roy NC, Butts CA, Gopal PK. The role of the gut microbiota in dietary interventions for depression and anxiety. Vol. 11, *Advances in Nutrition*. Oxford University Press; 2020. p. 890–907.
5. Onaolapo AY, Onaolapo OJ. Glutamate and depression: Reflecting a deepening knowledge of the gut and brain effects of a ubiquitous molecule. *World Journal of Psychiatry*. 2021 Jul 19;11(7):297–315.
6. Zhu X, Hu J, Deng S, Tan Y, Qiu C, Zhang M, et al. Bibliometric and Visual Analysis of Research on the Links Between the Gut Microbiota and Depression From 1999 to 2019. *Frontiers in Psychiatry*. 2021 Jan 8;11.
7. Halverson T, Alagiakrishnan K. Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders. Vol. 52, *Annals of Medicine*. Taylor and Francis Ltd.; 2020. p. 423–43.
8. Tomizawa Y, Kurokawa S, Ishii D, Miyaho K, Ishii C, Sanada K, et al. Effects of Psychotropics on the Microbiome in Patients with Depression and Anxiety: Considerations in a Naturalistic Clinical Setting. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2021 Feb 1;24(2):97–107.
9. Misiak B, Łoniewski I, Marlicz W, Frydecka D, Szulc A, Rudzki L, et al. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? Vol. 102, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2020.
10. Zhang W, Qu W, Wang H, Yan H. Antidepressants fluoxetine and amitriptyline induce alterations in intestinal microbiota and gut microbiome function in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Translational Psychiatry*. 2021 Jun 1;11(1).

11. Suneson K, Lindahl J, Hårsmar SC, Söderberg G, Lindqvist D. Inflammatory depression—mechanisms and non-pharmacological interventions. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021. p. 1–20.
12. Sani G, Manchia M, Simonetti A, Janiri D, Paribello P, Pinna F, et al. The Role of Gut Microbiota in the High-Risk Construct of Severe Mental Disorders: A Mini Review. Vol. 11, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2021.
13. Limbana T, Khan F, Eskander N. Gut Microbiome and Depression: How Microbes Affect the Way We Think. *Cureus*. 2020 Aug 23;
14. Humbel F, Rieder JH, Franc Y, Juillerat P, Scharl M, Misselwitz B, et al. Association of Alterations in Intestinal Microbiota With Impaired Psychological Function in Patients With Inflammatory Bowel Diseases in Remission. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 Aug 1;18(9):2019-2029.e11.
15. Mörkl S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG. Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. Vol. 9, *Current Nutrition Reports*. Springer; 2020. p. 171–82.
16. Tremblay A, Lingrand L, Maillard M, Feuz B, Tompkins TA. The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders. Vol. 105, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2021.
17. Flux MC, Lowry CA. Finding intestinal fortitude: Integrating the microbiome into a holistic view of depression mechanisms, treatment, and resilience. Vol. 135, *Neurobiology of Disease*. Academic Press Inc.; 2020.
18. Figueira ML, Sampaio D, Afonso P. *Manual de Psiquiatria Clínica*. 2014th ed. Lisboa: LIDEL; 2014.
19. Chand SP, Arif H. *Depression*. 2021.
20. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. McGraw Hill, editor. Vol. 2. 2018.
21. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. Vol. 107, *Neuron*. Cell Press; 2020. p. 234–56.
22. Roohi E, Jaafari N, Hashemian F. On inflammatory hypothesis of depression: what is the role of IL-6 in the middle of the chaos? Vol. 18, *Journal of Neuroinflammation*. BioMed Central Ltd; 2021.
23. Vasile C. CBT and medication in depression (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020 Jul 14;

24. Zakhour S, Nardi AE, Levitan M, Appolinario JC. Cognitive-behavioral therapy for treatment-resistant depression in adults and adolescents: a systematic review. *Trends in Psychiatry and Psychotherapy*. 2020 Mar;42(1):92–101.
25. Li M, Yao X, Sun L, Zhao L, Xu W, Zhao H, et al. Effects of Electroconvulsive Therapy on Depression and Its Potential Mechanism. *Front Psychol*. 2020;11:80.
26. Amirkhanzadeh Barandouzi Z, Starkweather AR, Henderson WA, Gyamfi A, Cong XS. Altered composition of gut microbiota in depression: A systematic review. Vol. 11, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2020. p. 1–10.
27. Tavakoli P, Vollmer-Conna U, Hadzi-Pavlovic D, Grimm MC. A Review of Inflammatory Bowel Disease: A Model of Microbial, Immune and Neuropsychological Integration. Vol. 42, *Public Health Reviews*. Frontiers Media S.A.; 2021.
28. Li H, Xiang Y, Zhu Z, Wang W, Jiang Z, Zhao M, et al. Rifaximin-mediated gut microbiota regulation modulates the function of microglia and protects against CUMS-induced depression-like behaviors in adolescent rat. *Journal of Neuroinflammation*. 2021 Dec 1;18(1).
29. Liu RT, Rowan-Nash AD, Sheehan AE, Walsh RFL, Sanzari CM, Korry BJ, et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020 Aug 1;88:308–24.
30. Spichak S, Bastiaanssen TFS, Berding K, Vlckova K, Clarke G, Dinan TG, et al. Mining microbes for mental health: Determining the role of microbial metabolic pathways in human brain health and disease. Vol. 125, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. Elsevier Ltd; 2021. p. 698–761.
31. Firth J, Firth J, Gangwisch JE, Gangwisch JE, Borisini A, Wootton RE, et al. Food and mood: How do diet and nutrition affect mental wellbeing? *The BMJ*. 2020 Jun 29;369.
32. Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: A systematic review. *BMC Psychiatry*. 2020 Jun 15;20(1).
33. Kim JK, Lee KE, Lee SA, Jang HM, Kim DH. Interplay Between Human Gut Bacteria *Escherichia coli* and *Lactobacillus mucosae* in the Occurrence of Neuropsychiatric Disorders in Mice. *Frontiers in Immunology*. 2020 Feb 25;11.
34. Zhang J, Ma L, Chang L, Pu Y, Qu Y, Hashimoto K. A key role of the subdiaphragmatic vagus nerve in the depression-like phenotype and abnormal composition of gut microbiota in mice after lipopolysaccharide administration. *Translational Psychiatry*. 2020 Dec 1;10(1).

35. Du Y, Gao XR, Peng L, Ge JF. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. Vol. 6, Heliyon. Elsevier Ltd; 2020.
36. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. Vol. 13, Nutrients. MDPI; 2021.
37. Ma SR, Yu JB, Fu J, Pan L bin, Yu H, Han P, et al. Determination and application of nineteen monoamines in the gut microbiota targeting phenylalanine, tryptophan, and glutamic acid metabolic pathways. *Molecules*. 2021 Mar 4;26(5).
38. Foster JA, Baker GB, Dursun SM. The Relationship Between the Gut Microbiome-Immune System-Brain Axis and Major Depressive Disorder. Vol. 12, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
39. Smith SM, Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress [Internet]. Vol. 8, *Dialogues Clin Neurosci*. 2006. Available from: www.dialogues-cns.org
40. Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, Stanisław GJ. Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: Modulation of the brain–gut–microbiome axis. Vol. 11, *Biomolecules*. MDPI; 2021.
41. Meyyappan AC, Milev R. The safety, efficacy, and tolerability of microbial ecosystem therapeutic-2 in people with major depression and/or generalized anxiety disorder: Protocol for a phase 1, open-label study. *JMIR Research Protocols*. 2020 Jun 1;9(6).
42. Bai S, Wang W, Wang T, Li J, Zhang S, Chen Z, et al. CD36 deficiency affects depressive-like behaviors possibly by modifying gut microbiota and the inflammasome pathway in mice. *Translational Psychiatry*. 2021 Jun 1;11(1).
43. Liu N, Sun S, Wang P, Sun Y, Hu Q, Wang X. The mechanism of secretion and metabolism of gut-derived 5-hydroxytryptamine. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2021.
44. Wang H, Liu L, Rao X, Zeng B, Yu Y, Zhou C, et al. Integrated phosphoproteomic and metabolomic profiling reveals perturbed pathways in the hippocampus of gut microbiota dysbiosis mice. *Translational Psychiatry*. 2020 Dec 1;10(1).
45. Wu M, Tian T, Mao Q, Zou T, Zhou C Juan, Xie J, et al. Associations between disordered gut microbiota and changes of neurotransmitters and short-chain fatty acids in depressed mice. *Translational Psychiatry*. 2020 Dec 1;10(1).
46. Merchak A, Gaultier A. Microbial metabolites and immune regulation: New targets for major depressive disorder. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*. 2020 Dec;9:100169.

47. Bear T, Dalziel J, Coad J, Roy N, Butts C, Gopal P. The microbiome-gut-brain axis and resilience to developing anxiety or depression under stress. Vol. 9, *Microorganisms*. MDPI AG; 2021.
48. Knudsen JK, Bundgaard-Nielsen C, Hjerrild S, Nielsen RE, Leutscher P, Sørensen S. Gut microbiota variations in patients diagnosed with major depressive disorder—A systematic review. Vol. 11, *Brain and Behavior*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
49. Wallace CJK, Foster JA, Soares CN, Milev R v. The effects of probiotics on symptoms of depression: Protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial. Vol. 79, *Neuropsychobiology*. S. Karger AG; 2020. p. 108–16.
50. Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, Hamm C, Mörkl S, Bengesser SA, et al. Provit: Supplementary probiotic treatment and vitamin b7 in depression—a randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020 Nov 1;12(11):1–17.
51. Li Y, Hao Y, Fan F, Zhang B. The Role of Microbiome in Insomnia, Circadian Disturbance and Depression. *Frontiers in Psychiatry*. 2018 Dec 5;9.
52. Tian P, O’Riordan KJ, Lee Y kun, Wang G, Zhao J, Zhang H, et al. Towards a psychobiotic therapy for depression: *Bifidobacterium breve* CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. *Neurobiology of Stress*. 2020 May 1;12.
53. Bremner JD, Moazzami K, Wittbrodt MT, Nye JA, Lima BB, Gillespie CF, et al. Diet, stress and mental health. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–27.
54. Xia J, Gu L, Guo Y, Feng H, Chen S, Jurat J, et al. Gut Microbiota Mediates the Preventive Effects of Dietary Capsaicin Against Depression-Like Behavior Induced by Lipopolysaccharide in Mice. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021 Apr 27;11.
55. Zhang Q, Yun Y, An H, Zhao W, Ma T, Wang Z, et al. Gut Microbiome Composition Associated With Major Depressive Disorder and Sleep Quality. *Frontiers in Psychiatry*. 2021 May 21;12.
56. Wagner-Skacel J, Dalkner N, Moerkl S, Kreuzer K, Farzi A, Lackner S, et al. Sleep and microbiome in psychiatric diseases. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–18.
57. Duan J, Huang Y, Tan X, Chai T, Wu J, Zhang H, et al. Characterization of gut microbiome in mice model of depression with divergent response to escitalopram treatment. *Translational Psychiatry*. 2021 Jun 1;11(1).
58. Ait Chait Y, Mottawea W, Tompkins TA, Hammami R. Unravelling the antimicrobial action of antidepressants on gut commensal microbes. *Scientific Reports*. 2020 Dec 21;10(1):17878.

59. Johnson D, Thurairajasingam S, Letchumanan V, Chan KG, Lee LH. Exploring the role and potential of probiotics in the field of mental health: Major depressive disorder. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI AG; 2021.