



Interseções entre o eixo microbiota-intestino-cérebro e os mecanismos fisiopatológicos dos transtornos depressivos: uma revisão narrativa

Thiago Victor Ayrolla da Rocha*; Adrielli Tenfen Voltolini*; Vivian Binder Neis*

*Centro Universitário Sociedade Educacional de Santa Catarina- UniSociesc, Brasil.

*Autor para correspondência e-mail: thiago.rocha.sc@gmail.com

Palavras-chave

Depressão
Transtorno depressivo
Microbiota
Eixo intestino-cérebro

Keywords

Depression
Depressive disorder
Microbiota
Gut-brain axis

Resumo: A depressão impacta milhões de pessoas globalmente, com severas repercussões individuais e sociais. Apesar de décadas de esforços, sua etiologia permanece incerta. Um crescente corpo de publicações tem se dedicado a explorar as interações do eixo microbiota-intestino-cérebro e sua associação com o surgimento e progressão de condições neurológicas e neuropsiquiátricas, incluindo a depressão. Neste artigo, revisamos a literatura sobre as interseções entre o referido eixo e os mecanismos fisiopatológicos dos transtornos depressivos. Para tanto, realizou-se uma busca por artigos completos, publicados a partir de 2018, indexados na base de dados PubMed/MEDLINE. Abordamos os componentes do eixo microbiota-intestino-cérebro, a função da barreira intestinal, o papel do sistema nervoso autônomo e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal nas interações entre cérebro e intestino, além da aparente ligação entre estresse, disbiose e depressão mediada por citocinas pró-inflamatórias. Embora não seja possível, diante do atual corpo de evidências, estabelecer uma relação causal entre disbiose intestinal e depressão, a compreensão das interseções entre essas duas condições abre caminho para pesquisas voltadas à determinação de biomarcadores e contribui para ampliar o escopo de intervenções terapêuticas.

Intersections between the gut-brain-microbiota axis and the pathophysiological mechanisms of depressive disorders: a narrative review

Abstract: Depression impacts millions of people globally, with severe individual and societal repercussions. Despite decades of efforts, its etiology remains uncertain. A growing body of literature has been dedicated to exploring the interactions of the gut-brain-microbiota axis and its association with the onset and progression of neurological and neuropsychiatric conditions, including depression. In this article, we review the literature on the intersections between the mentioned axis and the pathophysiological mechanisms of depressive disorders. To do so, a search for full articles published from 2018 onwards, indexed in the PubMed/MEDLINE database, was conducted. We address the components of the gut-brain-microbiota axis, the function of the intestinal barrier, the role of the autonomic nervous system, and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in the interactions between the brain and gut, in addition to the apparent link between stress, dysbiosis, and depression mediated by pro-inflammatory cytokines. Although it is not possible, given the current body of evidence, to establish a causal relationship between gut dysbiosis and depression, understanding the intersections between these two conditions paves the way for research aimed at determining biomarkers and contributes to expanding the scope of therapeutic interventions.

Recebido em: 09/2024

Aprovação final em: 12/2024



Introdução

Os transtornos depressivos, comumente referidos como depressão, podem se manifestar de diversas maneiras, sendo o Transtorno Depressivo Maior (MDD, “*major depressive disorder*”) uma das formas típicas dessa condição (APA, 2014). O MDD é caracterizado por episódios distintos, geralmente com duração mínima de duas semanas, interpostos por períodos de remissão, que envolvem mudanças evidentes no afeto, cognição e em funções neurovegetativas, afetando significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo (APA, 2014). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, estima-se que 3,8% da população mundial seja acometida por transtornos depressivos, incluindo 5% dos adultos e 5,7% dos adultos com mais de 60 anos (WHO, 2023b). Globalmente, a depressão é considerada como a maior contribuinte individual para a perda de saúde não-fatal e uma das principais causas de morte por suicídio (WHO, 2023a). Além disso, está associada a uma piora substancial na saúde física, aumentando a propensão ao desenvolvimento de doenças crônicas (MALHI; MANN, 2018). Isso impacta negativamente na qualidade de vida do indivíduo e representa um ônus significativo para a sociedade, tanto em termos econômicos quanto em saúde pública (MALHI; MANN, 2018; MUHAMMAD *et al.*, 2023).

Apesar dos esforços empreendidos ao longo de décadas e dos notáveis avanços na compreensão da fisiopatologia dos transtornos depressivos, sua etiologia permanece incerta, sem um modelo único capaz de explicar satisfatoriamente todos os aspectos de sua patogênese (DEAN; KESHAVAN, 2017; MALHI; MANN, 2018). As hipóteses mais amplamente aceitas incluem disfunções nos sistemas de neurotransmissão, anormalidades nas respostas a eventos estressores, inflamação, alterações na neurogênese e neuroplasticidade, além de fatores genéticos e epigenéticos. Esses elementos podem atuar de maneira individual ou em conjunto, dependendo do indivíduo e do momento (DEAN; KESHAVAN, 2017; MALHI; MANN, 2018). A natureza heterogênea da depressão, frequentemente agravada pela presença de comorbidades, amplia sua complexidade, tornando desafiadora a previsão de seu curso, o estabelecimento de um prognóstico e a seleção da abordagem terapêutica mais adequada para cada condição clínica (DEAN; KESHAVAN, 2017; MALHI; MANN, 2018).

As intervenções psicofarmacológicas, em sua maioria, baseiam-se na hipótese monoaminérgica, que estabelece uma relação causal entre os transtornos depressivos e um desequilíbrio na disponibilidade de serotonina, noradrenalina e/ou dopamina (DEAN; KESHAVAN, 2017; BOKU *et al.*, 2018; BUDNI *et al.*, 2021; ABP, 2023). Apesar da diversidade de tratamentos convencionais disponíveis, cerca de 30% dos pacientes não alcançam a remissão sintomática total. Menos ainda preenchem os critérios para remissão sintomática e funcional, embora possam apresentar melhorias na função diária e no prognóstico (BUDNI *et al.*, 2021; VOINESKOS; DASKALAKIS; BLUMBERGER, 2020; SFORZINI *et al.*, 2022). Ademais, a não-adesão ao tratamento representa um grande desafio para a terapia psicofarmacológica, em parte justificado pela latência na resposta aos antidepressivos e/ou pela ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis, como ganho de peso e função sexual prejudicada (MUHAMMAD *et al.*, 2023; BUDNI *et al.*, 2021; BOKU *et al.*, 2018; CAMPOS *et al.*, 2021). Dessa forma, existe uma premente necessidade de estudos que aprofundem a compreensão dos mecanismos subjacentes aos transtornos depressivos e, a partir disso, desenvolvam alternativas terapêuticas eficazes para complementar ou aprimorar os tratamentos atuais (BOKU *et al.*, 2018).

A observação consistente de eventos clínicos, como a reversão de quadros de encefalopatia hepática descompensada após a administração oral de antimicrobianos ou a frequente coexistência entre distúrbios gastrointestinais, transtornos psiquiátricos e disbiose intestinal, tem impulsionado, nos últimos anos, a ampliação no volume de publicações dedicadas a elucidar as interações bidirecionais do eixo microbiota-intestino-cérebro e suas possíveis consequências para a saúde física e mental (COLLINS; SURETTE; BERCIK, 2012). Numerosos estudos, conduzidos tanto em modelos animais quanto em seres humanos, explorando diferentes abordagens, como utilização de roedores livres de germes (GF, “*germ-free*”) e livres de patógenos específicos (SPF, “*specific pathogen free*”), depleção da microbiota induzida pela administração de antimicrobianos, exposição a infecções gastrointestinais, suplementação (prebiótica, probiótica e/ou simbiótica) e transplante de microbio-



ta fecal (FMT, "*fecal microbiota transplantation*"), têm consistentemente apontado a microbiota intestinal (GM, "*gut microbiota*") como um fator potencialmente influente no neurodesenvolvimento e no surgimento e progressão de condições neurológicas e neuropsiquiátricas, incluindo a depressão (COLLINS; SURETTE; BERCIK, 2012; MORAIS; SCHREIBER; MAZMANIAN, 2021; CRYAN *et al.*, 2019). A profusão e concomitância destes estudos, bem como suas heterogeneidades, motivaram a elaboração desta revisão, com o objetivo de analisar e descrever o estado atual do conhecimento sobre os pontos de interseção entre o eixo microbiota-intestino-cérebro e a fisiopatologia da depressão, visando a difusão dos avanços alcançados na área.

Material e Métodos

Realizou-se uma busca por artigos completos, indexados na base de dados PubMed/MEDLINE, utilizando os seguintes descritores em ciência da saúde (MeSH, "*Medical Subject Headings*") e suas combinações: ("*depression*" OR "*depressive disorder*") AND "*microbiota*" AND "*gut-brain axis*". A pesquisa ocorreu entre os meses de novembro de 2022 e maio de 2023 e priorizou artigos de revisão e revisão sistemática publicados a partir de 2018, nos idiomas português, inglês e espanhol. Dos 199 artigos encontrados, 26 foram selecionados por estarem diretamente relacionados ao assunto de interesse. Posteriormente, examinou-se a lista de referência dos trabalhos escolhidos para identificar publicações relevantes que pudessem contribuir para o aprofundamento e elucidação dos conceitos abordados nesta revisão.

Resultados e Discussão

A microbiota intestinal e o eixo microbiota-intestino-cérebro

Os seres humanos evoluíram em estreita relação com os microorganismos (MORAIS; SCHREIBER; MAZMANIAN, 2021; FAN; PEDERSEN, 2021). Diversas comunidades microbianas, compostas por bactérias, archaea, fungos e vírus, habitam quase todas as superfícies corporais expostas ao ambiente. Dentre elas, a que reside no trato gastrointestinal (GIT, "*gastrointestinal tract*") abriga a maior densidade e abundância de micróbios (MORAIS; SCHREIBER; MAZMANIAN, 2021; CRYAN *et al.*, 2019). Compondo um complexo e dinâmico ecossistema dominado pelos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, a GM pode apresentar alterações em sua composição e atividade ao longo da vida e em resposta a fatores como modo de parto, aleitamento materno, gênero, etnia, composição genética, exposição à infecções e doenças, estressores ambientais e psicossociais, uso de medicamentos, abuso de drogas, dieta e estilo de vida (MORAIS; SCHREIBER; MAZMANIAN, 2021; CRYAN *et al.*, 2019; FAN; PEDERSEN, 2021; SONALI *et al.*, 2022; MŁYNARSKA *et al.*, 2022). Estima-se que a proporção de bactérias encontradas na GM se equipare ao número de células no corpo humano, embora o seu repertório genético supere em muito o genoma do hospedeiro, conferindo-lhe uma notável expansão no potencial metabólico (COLLINS; SURETTE; BERCIK, 2012; MORAIS; SCHREIBER; MAZMANIAN, 2021). Desempenhando funções essenciais nos processos digestivos, imunológicos, sinalizações endócrinas e neuroendócrinas, absorção, metabolização e eliminação de xenobióticos, bem como na produção de metabólitos funcionalmente importantes, a GM atua na interface entre o hospedeiro e o ambiente (MORAIS; SCHREIBER; MAZMANIAN, 2021; FAN; PEDERSEN, 2021; SONALI *et al.*, 2022; CHANG; WEI; HASHIMOTO, 2022).

A interação entre a GM e o sistema nervoso central (CNS, "*central nervous system*") ocorre por vias de comunicação bidirecionais, convencionalmente chamadas de eixo microbiota-intestino-cérebro (MGB, "*microbiota-gut-brain*"). Essas conexões são mediadas por sinais químicos, vias neurais e pela modulação da resposta imune (COLLINS; SURETTE; BERCIK, 2012; MORAIS; SCHREIBER; MAZMANIAN, 2021). Embora ainda não tenha sido totalmente elucidada, essa complexa rede de comunicação será explorada em detalhes ao longo desta revisão.

A função de barreira e o conectoma intestinal

A mucosa gastrointestinal desempenha um importante papel na interface entre o organismo e o ambiente externo (AHMAD *et al.*, 2017; DI TOMMASO; GASBARRINI; PONZIANI, 2021). Com uma



extensa área superficial unicelular, o epitélio intestinal forma uma barreira seletivamente permeável sujeita a diversas ameaças, incluindo a ação de patógenos e insultos químicos e biológicos provenientes do ambiente luminal (THOO; NOTI; KREBS, 2019; BUCKLEY; TURNER, 2018). Para mitigar o contato direto com esses agentes, células epiteliais especializadas sintetizam e secretam uma camada viscosa de muco, majoritariamente composta por água e mucina (por exemplo, MUC2) (DI TOMMASO; GASBARRINI; PONZIANI, 2021). No cólon, principal reservatório da GM, o muco encontra-se estruturado em duas subcamadas: uma externa, frouxa e habitada predominantemente por microrganismos comensais, que limitam a colonização por patógenos, produzem substâncias úteis para a manutenção da integridade da barreira intestinal e modulam a atividade do sistema imune; e outra interna, firme e aderente, tipicamente livre de microrganismos, que está ligada ao epitélio e o protege por meio da presença de compostos como peptídeos antimicrobianos e imunoglobulina A (IgA) secretora (MOWAT; AGACE, 2014; THOO; NOTI; KREBS, 2019; MAYER; NANCE; CHEN, 2022).

A estrutura da monocamada epitelial é composta por diferentes tipos de células especializadas, como enterócitos, células de Paneth, caliciformes (ou "*Goblet cells*"), enteroendócrinas, células M ("*microfold*") e *tuft* (GERBE; LEGRAVEREND; JAY, 2012; ALLAIRE *et al.*, 2018). Os enterócitos são predominantes e responsáveis pela absorção de nutrientes, eletrólitos e água. As células caliciformes secretam mucinas, moléculas importantes para a defesa e reparo do epitélio. Células enteroendócrinas secretam hormônios e neurotransmissores, como peptídeo YY (PYY), peptídeo-I semelhante ao glucagon (GLP-I, "*glucagon-like peptide I*"), e serotonina (5-HT, "*5-hydroxytryptamine*"). As células de Paneth, localizadas na base das criptas, produzem peptídeos antimicrobianos que regulam a GM, e fatores de crescimento envolvidos na manutenção das células-tronco adjacentes. As células M captam e, eventualmente, apresentam antígenos luminiais ao sistema imunológico, enquanto as células *tuft* possuem função quimiossensorial e atuam na defesa contra os helmintos (GERBE; LEGRAVEREND; JAY, 2012; ALLAIRE *et al.*, 2018). Todavia, a distribuição desses tipos celulares varia entre as diferentes porções dos intestinos; no cólon, encontram-se os enterócitos (também denominados colonócitos), células enteroendócrinas, caliciformes e células *tuft* (ALLAIRE *et al.*, 2018).

Em condições homeostáticas, o trânsito de moléculas através da barreira epitelial ocorre por meio do transporte transepitelial, que abarca as vias transcelulares e paracelulares (HOROWITZ, *et al.*, 2023). Na via paracelular, as junções apertadas (TJs, "*tight junctions*"), também referidas como junções estreitas ou oclusivas, são determinantes para a regulação da taxa de transporte passivo (AHMAD *et al.*, 2017; HOROWITZ, *et al.*, 2023). Compostas por proteínas integrais e transmembrana, incluindo as claudinas, ocludinas e moléculas de adesão juncional (JAM, "*junctional adhesion molecules*"), juntamente com proteínas de ligação do citoesqueleto, como a *zônula ocludens 1* (ZO-1), as TJs representam a adesão célula-a-célula mais apical entre as células epiteliais intestinais (IECs, "*intestinal epithelial cells*") (AHMAD *et al.*, 2017). Imediatamente abaixo delas, encontram-se as junções aderentes e os desmossomos, conectados a microfilamentos à base de actina e filamentos intermediários à base de citoqueratina, respectivamente. Em conjunto, essas estruturas formam o complexo juncional apical, responsável pela coesão estrutural da barreira epitelial intestinal (HOROWITZ, *et al.*, 2023).

Além das funções de barreira e absorção, as IECs expressam receptores de reconhecimento de padrão (PRRs, "*pattern recognition receptors*") e podem ser ativadas para produzir mediadores que recrutam, ativam e condicionam células do sistema imunológico (MOWAT; AGACE, 2014). Os gânglios linfáticos de drenagem, como os linfonodos mesentéricos (MLNs, "*mesenteric lymph nodes*") e caudal, são importantes sítios indutores onde as células imunes adaptativas sofrem *priming* e diferenciação inicial, ao passo que as células efectoras estão distribuídas pela camada epitelial e pela lâmina própria (MOWAT; AGACE, 2014; MÖRBE *et al.*, 2021; HOROWITZ, *et al.*, 2023). Enquanto o epitélio abriga principalmente células T, como os linfócitos intraepiteliais, a lâmina própria, uma fina camada de tecido conjuntivo subjacente às IECs, é colonizada por células B, células T, e numerosas populações de células imunes inatas, incluindo células linfóides inatas (ILCs, "*innate lymphoid cells*"), macrófagos, células dendríticas, eosinófilos, mastócitos (MOWAT; AGACE, 2014; GUO *et al.*, 2023b). Essas células atuam em diversas frentes, como na detecção, captação e apresentação de



antígenos, degradação de microorganismos e células de tecidos mortos, assim como na produção de substâncias que estimulam a renovação celular epitelial (MOWAT; AGACE, 2014). Além disso, produzem mediadores que regulam as respostas anti e pró-inflamatórias e a integridade da barreira, o peristaltismo e o tônus vascular (MOWAT; AGACE, 2014). Em conjunto, folículos linfóides (como as placas de Peyer e os agregados linfóides distribuídos ao longo do trato intestinal), linfonodos, células imunes e não imunes (como as células M) e outras coleções linfóides formam o tecido linfóide associado ao intestino (GALT, “*gut-associated lymphoid tissue*”) (MOWAT; AGACE, 2014; GUO *et al.*, 2023b).

De maneira integrada, o sistema imunológico e as células epiteliais parecem estar intrincadamente ligados ao sistema nervoso entérico (ENS, “*enteric nervous system*”), formando o “conectoma intestinal” (BOHÓRQUEZ; LIDDLE, 2015; MAYER; NANCE; CHEN, 2022). Esse termo busca expressar não apenas a proximidade física entre as estruturas, mas também a conectividade e a regulação recíproca que ocorrem entre esses sistemas (MAYER; NANCE; CHEN, 2022).

O papel do sistema nervoso autônomo nas interações entre o cérebro e o conectoma intestinal

O ENS é a maior e mais complexa divisão do sistema nervoso periférico (PNS, “*peripheral nervous system*”), composto por uma rede intrínseca de conexões nervosas que se estende por todo o GIT, desde o esôfago superior até o esfíncter anal (FLEMING 2nd *et al.*, 2022). Classificado como o terceiro componente do sistema nervoso autônomo (ANS, “*autonomic nervous system*”), junto com as divisões simpática e parassimpática, o ENS é estruturado em dois plexos ganglionares: o mioentérico (plexo de Auerbach) e o submucoso (plexo de Meissner) (VICENTINI *et al.*, 2021; FLEMING 2nd *et al.*, 2022). Esses plexos são formados por neurônios e células gliais entéricas interconectados por uma rede de fibras nervosas e processos gliais (VICENTINI *et al.*, 2021). Dentre os neurônios entéricos, destacam-se os aferentes primários intrínsecos (IPANs, “*intrinsic primary afferent neurons*”), os interneurônios e os neurônios motores (FLEMING 2nd *et al.*, 2022). Juntos, formam circuitos reflexos sensorio-motores com a capacidade de reagir a estímulos locais, integrar informações e coordenar ações. Isso permite que o ENS ajuste funções gastrointestinais, como a regulação de padrões de movimento, dos processos secretórios e vasomotores, da resposta imunológica da mucosa e da manutenção da função de barreira, de forma autônoma em relação ao CNS (FLEMING 2nd *et al.*, 2022; GENG *et al.*, 2022). Mais numerosas que os próprios neurônios, as células gliais entéricas estão presentes em todas as camadas da parede intestinal e desempenham papéis vitais no fornecimento de suporte estrutural e nutricional aos neurônios, na manutenção da integridade epitelial, na resposta imunológica e na interação com a GM (FRIED *et al.*, 2021; FLEMING 2nd *et al.*, 2022).

Embora o desenvolvimento do ENS se estabeleça principalmente durante a embriogênese, eventos-chave como a proliferação de células progenitoras, a diferenciação de fenótipos neuronais maduros e a formação de circuitos neurais funcionais persistem no período pós-natal, ocorrendo simultaneamente ao amadurecimento da GM (CRYAN *et al.*, 2019). Essa conjuntura parece proporcionar uma janela crítica para a GM exercer sua influência sobre o ENS durante estágios fundamentais do neurodesenvolvimento (CRYAN *et al.*, 2019).

Em um estudo utilizando camundongos GF, SPF e com flora Schaedler alterada (ASF, “*altered Schaedler flora*”), foram observadas anormalidades significativas no plexo mioentérico do intestino delgado médio a distal dos modelos pós-natais GF (COLLINS *et al.*, 2014). Alterações na estrutura e função gastrointestinal também foram constatadas em camundongos submetidos à depleção da GM por antimicrobianos, incluindo redução na velocidade do trânsito intestinal e aumento da permeabilidade da barreira. Essas alterações foram acompanhadas pela redução no número de neurônios e células gliais entéricas. Além disso, a restauração da GM proporcionou a recuperação da função intestinal e o aumento do número de células gliais e neurônios entéricos. (VICENTINI *et al.*, 2021).

Dentre os mecanismos pelos quais a GM parece exercer essa influência, destaca-se a ativação de PRRs, como os receptores do tipo toll (TLRs, “*toll-like receptors*”), responsáveis pelo reconhecimento



de padrões moleculares associados a microrganismos (MAMPs, “*microbe-associated molecular pattern*”) (CRYAN *et al.*, 2019; FRIED *et al.*, 2021). MAMPs são assinaturas moleculares presentes em microrganismos, mas ausentes no hospedeiro, como os lipopolissacarídeos e os peptidoglicanos (GENG *et al.*, 2022). Diferentes tipos de PRRs estão expressos em células presentes no ENS, como neurônios mioentéricos e células gliais entéricas, e, quando ativados, podem influenciar a sobrevivência neuronal e a neurogênese, a presença de células gliais na lâmina própria, além de modular a motilidade intestinal e a resposta inflamatória (FRIED *et al.*, 2021; VICENTINI *et al.*, 2021).

Roedores com sinalização comprometida de TLR4 e MyD88 apresentaram significativo atraso na motilidade gastrointestinal e redução no número de neurônios entéricos quando comparados com modelos selvagens (ANITHA *et al.*, 2012). Alterações semelhantes na motilidade foram observadas em roedores que receberam anticorpos contra TLR2. A análise de tecido do plexo mioentérico muscular longitudinal (LMMP, “*longitudinal muscle myenteric plexus*”) desses animais revelou diminuições no número de neurônios entéricos e de marcadores para neurogênese, em comparação com roedores que receberam solução salina. Ademais, em células do LMMP incubadas com agonistas de TLR2 e TLR4, foi observado um aumento de quase 10% naquelas incubadas com agonistas TLR2 em comparação com o aumento de 0,01% nas células incubadas com TLR4 ou água destilada. Por fim, o LMMP de modelos GF que receberam agonistas de TLR2 apresentou maior número de neurônios em comparação com os controles GF (YARANDI *et al.*, 2020).

Além dos MAMPs, certos produtos do metabolismo microbiano parecem influenciar a função gastrointestinal e a estrutura do ENS (VICENTINI *et al.*, 2021). Compostos principalmente por acetato, propionato e butirato, os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs, “*short-chain fatty acids*”), principais metabólitos produzidos pelo processamento bacteriano de fibras dietéticas e amido resistente, têm a capacidade de modular algumas funções neuroimunoendócrinas (SILVA; BERNARDI; FROZZA, 2020). Além de exercer efeitos locais no cólon, os SCFAs atuam como ligantes para receptores acoplados à proteína G (GPCRs/GPRs, “*G protein-coupled receptors*”), como os receptores de ácidos graxos livres 2 e 3 (FFAR 2 e 3, “*free fatty acid receptors*”), também chamados de GPR43 e GPR41. Quando presentes no ambiente intracelular, os SCFAs podem influenciar a expressão gênica, inibindo histona desacetilases (HDACs) (SILVA; BERNARDI; FROZZA, 2020; FRIED *et al.*, 2021; GENG *et al.*, 2022). Tanto FFAR3 quanto os mecanismos de inibição das HDACs foram identificados em células do GIT, no tecido imunológico associado, bem como em células do PNS e CNS (SILVA; BERNARDI; FROZZA, 2020; FRIED *et al.*, 2021). Evidências sugerem que os SCFAs podem se ligar aos receptores GPR41/43 de células enteroendócrinas L e promover a liberação de GLP-1 e PYY, por exemplo. Por sua vez, receptores para esses peptídeos são expressos principalmente no ENS, aferentes vagais e CNS. (FRIED *et al.*, 2021; FAN; PEDERSEN, 2021). Já em células enterocromafins, parecem promover a transcrição de triptofano hidroxilase 1 (TPHI), o que contribui para a biossíntese entérica de 5-HT, implicada em processos como motilidade gastrointestinal, secreção e percepção de dor (FRIED *et al.*, 2021; GENG *et al.*, 2022). Nesse contexto, a produção microbiana de neurotransmissores, como catecolaminas, 5-HT, acetilcolina (ACh) e ácido γ -aminobutírico (GABA), também permite que a GM interaja diretamente com o ENS (GENG *et al.*, 2022).

A suplementação de SCFAs demonstrou ser eficaz na recuperação de perdas neuronais no ENS de camundongos submetidos à depleção da GM induzida por antimicrobianos, resultando também na restauração da função de barreira. No entanto, observou-se que esses efeitos foram insuficientes para a plena recuperação das alterações morfológicas e funcionais do GIT causadas pela depleção da GM (VICENTINI *et al.*, 2021). Em roedores GF colonizados com a GM de camundongos criados convencionalmente, foram notadas modificações neuroanatômicas no ENS, acompanhada do aumento do trânsito intestinal. Além disso, por meio da modulação farmacológica de receptores 5-HT₄ e da depleção de 5-HT endógeno, constatou-se que a microbiota influencia a anatomia do ENS de maneira dependente da serotonina (DE VADDER *et al.*, 2018).

Embora o ENS seja capaz de operar independentemente do CNS, ambos os sistemas mantêm uma interação contínua e bidirecional por meio da inervação extrínseca simpática e parassimpática (FRIED *et al.*, 2021). Os comandos originados no CNS se propagam em direção ao conectoma



intestinal e influenciam os circuitos neurais do ENS através dos nervos eferentes simpáticos (via nervos esplâncnicos toracolombares) e parassimpáticos (via nervo vago e nervos esplâncnicos pélvicos), modulando indiretamente, com algumas exceções, a atividade de diversos efetores, como IECs, neurônios entéricos, células musculares lisas, células intersticiais de Cajal (ICC, “*interstitial Cajal cells*”) e células imunes (FRIED *et al.*, 2021; TAN *et al.*, 2022). Dessa forma, o CNS interfere em programas sensório-motores de funções-chave, incluindo a motilidade gastrointestinal e a liberação de neurotransmissores, hormônios e moléculas de sinalização imunológica, que exercem, por sua vez, influência sobre a GM (FRIED *et al.*, 2021; TAN *et al.*, 2022). Por exemplo, quando exposto a um evento estressor, o cérebro desencadeia a clássica resposta de “luta ou fuga”, que é coordenada por duas vias principais: a via neural autônoma rápida, através dos nervos simpáticos; e a via neuroendócrina mais lenta, através do eixo HPA. Os efeitos da ativação simpática sobre o GIT incluem a redução da motilidade e do fluxo sanguíneo, a supressão da atividade secretória e da absorção de nutrientes, água e eletrólitos, além da promoção de alterações na resposta imunológica (TAN, 2023). Essas mudanças impactam o padrão de colonização microbiana, podendo resultar no prolongamento dos efeitos agudos do estímulo estressor, num fenômeno denominado “impressão do estresse através do microbioma” (TAN, 2023).

Por outro lado, os estímulos provenientes do conectoma intestinal se propagam até o CNS por meio de conexões aferentes viscerais extrínsecas: os nervos aferentes espinhais, com corpos celulares localizados nos gânglios das raízes dorsais, projetam-se centralmente para a medula espinhal, transmitindo estímulos relacionados às sensações de dor, plenitude ou desconforto intestinal, sinais de distúrbios e feedbacks de motilidade; já as fibras aferentes vagais, presentes em todas as camadas do trato gastrointestinal e projetadas no tronco encefálico, em particular no núcleo do trato solitário (NST, “*nucleus of the solitary tract*”), conduzem estímulos gerados a partir da detecção de estiramentos, tensões e/ou moléculas intestinais, incluindo produtos do metabolismo microbiano, hormônios e neurotransmissores, a depender de sua localização e tipo (CRYAN *et al.*, 2019; FRIED *et al.*, 2021).

O predomínio de fibras aferentes no nervo vago (VN, “*vagus nerve*”), que correspondem a 80-90% das fibras, ante os 10-20% de fibras eferentes, indica que as funções sensoriais e de transmissão de informações do corpo para o cérebro são preponderantes nesse nervo (BREIT, *et al.*, 2018; TAN *et al.*, 2022). Embora os terminais aferentes vagais não tenham acesso direto ao conteúdo luminal, eles captam informações indiretas por meio da interação com células enteroendócrinas. Essas células, por sua vez, são capazes de responder a estímulos gerados por MAMPs, metabólitos bacterianos, nutrientes e/ou infecções microbianas. Elas retransmitem esses sinais por vias sinápticas (através de células neuropodais) ou os transduzem por meio de mediadores químicos, como hormônios e neurotransmissores, estabelecendo canais de comunicação parácrinos e endócrinos com o VN (KAELBERER *et al.*, 2020; TAN *et al.*, 2022). Além disso, a transmissão de informações do ambiente intestinal para o CNS também pode ocorrer por meio das conexões do VN com o ENS, conforme demonstrado em um estudo em que a resposta sensorial vagal ao *Lactobacillus rhamnosus* psicoativo (JB-1) se mostrou parcialmente dependente da estimulação dos IPANs (PEREZ-BURGOS *et al.*, 2014).

Citocinas pró-inflamatórias liberadas no intestino, em resposta a patógenos e estímulos nocivos, também influenciam os quimiorreceptores dos aferentes vagais, gerando sinais que são conduzidos diretamente ao parênquima encefálico. Em resposta a esses sinais, impulsos eferentes são propagados pelo mesmo nervo em direção às sinapses com neurônios entéricos. Esses neurônios, por sua vez, liberam ACh na junção sináptica com macrófagos, constituindo uma das vias do reflexo inflamatório (BONAZ; BAZON; PELLISSIER, 2018; BREIT *et al.*, 2018). Os aferentes vagais também expressam TLR4 e GPR41/43, possibilitando-lhes a detecção direta de MAMPs e SCFAs (BONAZ; BAZON; PELLISSIER, 2018). Adicionalmente, os terminais aferentes vagais têm a capacidade de interagir com neurotransmissores sintetizados por certas espécies da GM, ampliando a complexidade das interações presentes no conectoma intestinal, bem como a sua influência sobre o CNS via estimulação vagal (TAN *et al.*, 2022; KASARELLO; CUDNOCH-JEDRZEJEWSKA;



CZARZASTA, 2023).

Investigações sobre os efeitos da vagotomia (secção cirúrgica do VN) têm evidenciado a importância da sinalização vagal para o funcionamento cerebral adequado, abrangendo até mesmo os aspectos comportamentais (CRYAN *et al.*, 2019; ZHANG *et al.*, 2020a). A transferência da GM de roedores submetidos a um estresse crônico leve e imprevisível para modelos saudáveis provocou alterações substanciais e duradouras nas vias de neurotransmissão de 5-HT e dopamina no tronco cerebral e hipocampo. Essas modificações mostraram-se intrinsecamente relacionadas a déficits imediatos e persistentes na neurogênese no hipocampo adulto, além de provocarem respostas neuroinflamatórias precoces e de longa duração, associadas a estados tipo depressivos. Notavelmente, esses efeitos se mostraram nulos em animais que foram submetidos a uma vagotomia subdiafragmática sustentada (SIOPI *et al.*, 2023).

Pesquisas sobre a estimulação do VN (VNS, “*vagus nerve stimulation*”) têm reforçado o papel neuromodulador das sinalizações transmitidas por esse nervo (CRYAN *et al.*, 2019). Em roedores submetidos a estresse crônico por contenção, a VNS crônica melhorou a resposta de neurônios do hipocampo, aumentando a indução dos receptores 5-HT_{1B} e fosfo-Erk1/2 para os níveis basais, assim como a produção do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, “*brain-derived neurotrophic factor*”), resultando em melhora de comportamentos semelhantes à depressão (SHIN *et al.*, 2019). Em uma recente revisão sistemática e meta-análise sobre VNS em pacientes com depressão resistente ao tratamento, observou-se, apesar das limitações na base de evidências, que a VNS adjuvante ao tratamento usual (farmacoterapia, terapia cognitivo-comportamental e/ou terapia eletroconvulsiva) ofereceu benefícios consistentes aos pacientes (BOTTOMLEY *et al.*, 2019).

Disfunção do eixo HPA

O eixo HPA é um dos componentes mais importantes do eixo MGB, e seus distúrbios funcionais são reconhecidamente associados à depressão, especialmente em indivíduos com características melancólicas ou psicóticas (CANELA; MILLER, 2011; NAUGHTON; DINAN; SCOTT, 2014; MISIAK *et al.*, 2020). Em condições basais e não estressadas, sua atividade é regulada pelos ritmos circadiano e ultradiano (TIMMERMANS; SOUFFRIAU; LIBERT, 2019). Em resposta a um evento estressor, a ativação neural converge no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN, “*paraventricular nucleus*”), estimulando a liberação dos neuropeptídeos arginina vasopressina (AVP) e hormônio liberador de corticotropina (CRH) no sistema porta hipofisário. Através dele, atingem a adeno-hipófise e agem sinergicamente para induzir a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) na corrente sanguínea (TIMMERMANS; SOUFFRIAU; LIBERT, 2019; GÓRALCZYK-BINKOWSKA; SZMAJDA-KRYGIER; KOZŁOWSKA, 2022). Ao chegar ao córtex adrenal, o ACTH estimula a síntese e liberação de glicocorticóides que, juntamente com as catecolaminas oriundas da ativação autonômica simpática, desempenham um papel central no mecanismo de resposta ao estresse (BEUREL; TOUPS; NEMEROFF, 2020; MCEWEN; AKIL, 2020). Após alcançarem a circulação sistêmica, os glicocorticóides exercem efeitos nas funções periféricas, como metabólicas e imunes, e centrais, influenciando diversos aspectos comportamentais e da função cerebral (KANES; DENNIE; PERERA, 2023).

Um evento estressor agudo requer a ativação rápida e vigorosa dos mecanismos que conduzem à síntese e liberação de glicocorticóides, mas também à um meio eficaz de encerrá-los assim que o estímulo cessa. A regulação bem-sucedida da resposta ao estresse se dá por mecanismos de retroalimentação negativa que ocorrem no hipocampo, PVN e adeno-hipófise (MCEWEN; AKIL, 2020). No entanto, a exposição crônica a múltiplos estímulos estressores ou a um evento estressor intenso e prolongado pode resultar em um estado em que os níveis séricos de glicocorticóides permanecem persistentemente elevados (KANES; DENNIE; PERERA, 2023). Nessa condição, podem ser desencadeados mecanismos de *downregulation* dos receptores de glicocorticóides, resultando em prejuízos à retroalimentação negativa e na disfunção do eixo HPA (DU; PANG, 2015). Esse desequilíbrio regulatório impacta negativamente os sistemas cardiovascular, metabólico e imunológico, além de contribuir para a desregulação do ritmo circadiano e para o surgimento de



distúrbios neurológicos e neuropsiquiátricos (MCEWEN; AKIL, 2020). Contudo, seus desfechos clínicos podem variar entre indivíduos, dependendo da natureza, intensidade e duração do evento estressor, assim como de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais; podendo, inclusive, manifestar-se como um comprometimento hiperativo ou hipoativo do eixo HPA (SAPOSKY, 2015; KANES; DENNIE; PERERA, 2023).

Ao avaliar os efeitos do estresse no início da vida em roedores, O'Mahony e colaboradores (2009) identificaram elevações nos níveis séricos de corticosterona, aumento da resposta imune sistêmica diante do desafio *in vitro* com LPS e alterações na microbiota fecal em animais submetidos à separação materna pós-natal, quando comparados ao grupo controle. Em humanos, observou-se que o estresse pré-natal materno relatado e/ou concentrações basais elevadas de cortisol salivar durante o final da gravidez estão associados à alterações no padrão de colonização da microbiota dos lactentes, que persistiram até o final do período de acompanhamento do estudo, 16 semanas após o parto (ZIJLMANS *et al.*, 2015). Em indivíduos acometidos pela Síndrome de Cushing, condição causada pela exposição crônica a elevados níveis de glicocorticóides, foram constatadas alterações na composição da GM quando comparados a controles saudáveis (ZHANG *et al.*, 2023b). Além disso, verificou-se que reduções na riqueza e diversidade da GM também estavam presentes em pacientes em remissão a longo prazo (VALASSI *et al.*, 2023).

Em termos gerais, postula-se que a modulação do ambiente gastrointestinal pelo estresse ocorra por meio de dois hormônios principais: o CRH, que contribui para inibir a secreção de ácido clorídrico, retardar o esvaziamento gástrico e aumentar a motilidade do cólon, além de influenciar a permeabilidade intestinal; e o cortisol, que regula a absorção de nutrientes, suprime a resposta imune e altera a integridade da barreira intestinal (KASARELLO; CUDNOCH-JEDRZEJEWSKA; CZARZASTA, 2023). Essas alterações tornam o GIT potencialmente mais hostil à colonização de algumas espécies microbianas em detrimento de outras, favorecendo a disbiose (FRANKIENSZTAJN; ELLIOTT; KOREN, 2020).

Por outro lado, o conectoma intestinal pode influenciar na ativação do eixo HPA por meio de hormônios intestinais, neuropeptídeos e citocinas (RUSCH; LAYDEN; DUGAS, 2023). Adicionalmente, padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs, "*pathogen-associated molecular pattern*"), metabólitos e neurotransmissores provenientes da GM podem estabelecer interações diretas com os aferentes vagais, alcançando assim o NST, o qual, por sua vez, participa da modulação da atividade do eixo HPA (KASARELLO; CUDNOCH-JEDRZEJEWSKA; CZARZASTA, 2023; RUSCH; LAYDEN; DUGAS, 2023). A GM também parece ser capaz de promover alterações na expressão gênica nas regiões hipocâmpicas e hipotálâmicas, influenciando o desenvolvimento e funcionamento do referido eixo (FRANKIENSZTAJN; ELLIOTT; KOREN, 2020).

Seminalmente, Sudo e colaboradores (2004) constataram uma significativa elevação plasmática de ACTH e corticosterona em resposta ao estresse agudo de contenção em camundongos GF, em comparação com animais SPF. Entretanto, essa disparidade foi parcialmente corrigida pela inoculação de fezes de animais SPF em camundongos GF durante as fases iniciais do desenvolvimento pós-natal (6 semanas), mas não pela reintrodução em estágios posteriores (14 semanas) (SUDO *et al.*, 2004). Em roedores com hipertensão induzida por estresse (SIH, "*stress induced hypertension*"), identificou-se a redução da hiperatividade do eixo HPA e a atenuação da elevação da pressão arterial após a eliminação da GM através da administração de um coquetel antimicrobiano (WU *et al.*, 2020). Já em roedores submetidos ao FMT de indivíduos com depressão grave, observou-se que esses animais passaram a exibir comportamentos semelhantes à ansiedade e depressão. Adicionalmente, apresentaram regulação negativa de um gene da via do receptor de glicocorticóides (GR, "*glucocorticoid receptor*") na região do hipocampo, quando comparados aos modelos animais submetidos ao FMT de indivíduos saudáveis (LUO *et al.*, 2018). Por fim, Wu e colaboradores (2021) observaram que alterações no comportamento social de camundongos GF ou com GM depletada por antimicrobianos estão associadas à elevação nos níveis de corticosterona. A adrenalectomia, o antagonismo de GR ou a inibição farmacológica da síntese de corticosterona, bem como a inativação quimiogênica de neurônios do PVN, corrigiram os déficits comportamentais apresentados após



a depleção da GM. Por outro lado, a ativação de neurônios que expressam CRH no PVN induziu comportamentos de evitação social nos roedores com microbiota selvagem (WU *et al.*, 2021).

Ao investigar um reduzido grupo de estudantes universitários saudáveis, Vanuytsel e colaboradores (2014) constataram que o ato de realizar um discurso público resultou no aumento da permeabilidade intestinal dos voluntários que apresentaram significativo aumento nos níveis de cortisol. Adicionalmente, a administração de CRH exógeno reproduziu as alterações na permeabilidade dependentes do estresse (VANUYTSEL *et al.*, 2014). Yamaoka, Uotsu e Hoshiro (2022) identificaram que microrganismos intestinais, encontrados em abundância em pacientes com depressão, também estavam presentes em maior quantidade em indivíduos saudáveis que manifestaram respostas mais intensas ao estresse psicossocial. Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, enfermeiros clínicos com elevada escala de estresse percebido que receberam suplementação probiótica por 8 semanas apresentaram reduções significativas nos níveis séricos de cortisol em comparação ao grupo controle (WU *et al.*, 2022). Contudo, em uma revisão sistemática e meta-análise, observou-se que os probióticos foram capazes reduzir o nível subjetivo de estresse em indivíduos saudáveis, embora não tenham apresentado efeito significativo nos níveis de cortisol (ZHANG *et al.*, 2020b).

Citocinas pró-inflamatórias: um elo entre o estresse, a disbiose e os transtornos depressivos?

A inflamação é um fenômeno evolutivamente conservado, marcado pela ativação de células imunes e não imunes com o propósito de proteger o organismo contra lesões, infecções e estímulos nocivos, além de promover o reparo e recuperação tecidual (FURMAN *et al.*, 2019). Esse processo é rigidamente regulado, controlado em vários níveis por diversos sistemas e mecanismos distintos (SLAVICH; IRWIN, 2014). Quando sinais extracelulares, como PAMPs, estimulam PRRs, como TLR4, vias de sinalização levam a fatores de transcrição, como NF- κ B, induzindo a expressão de genes de resposta imune, como *IL1B*, *IL6*, *TNF*, o que resulta na produção de citocinas pró-inflamatórias (SLAVICH, 2020; ZHENG; LIWINSKI; ELINAV, 2020). Essas citocinas atuam como mensageiros químicos, coordenando a comunicação entre as diversas células do sistema imunológico e estabelecendo interações com outros sistemas do corpo (SLAVICH; IRWIN, 2014; SLAVICH, 2020).

Em resposta a estímulos aberrantes, o CNS pode iniciar processos inflamatórios sistêmicos através da divisão simpática do ANS e do eixo HPA (SLAVICH, 2020). Essa ativação é altamente adaptativa e permite uma resposta transcricional à adversidade conhecida como CTRA ("*conserved transcriptional response to adversity*"), que pode ocorrer antes mesmo de lesões ou infecções, e resultar no aumento da atividade pró-inflamatória e na diminuição da atividade antiviral (SLAVICH, 2020). Entretanto, diante da percepção de estímulos emocionais, cognitivos ou psicológicos, inclusive aqueles que ainda não se concretizaram ou que talvez jamais aconteçam, a ativação da CTRA pode ocorrer, mesmo quando não é essencial à sobrevivência (SLAVICH; IRWIN, 2014; SLAVICH, 2020).

A resposta inflamatória típica é caracterizada por uma regulação positiva e temporariamente restrita à presença de um estímulo estressor, que cessa quando este é removido (FURMAN *et al.*, 2019). Entretanto, sob condições de exposição crônica a múltiplos estímulos agudos ou a um evento estimulatório intenso e prolongado, podem ocorrer aumentos sustentados na atividade inflamatória por meio de diversos mecanismos. Dentre eles, destaca-se a resistência aos glicocorticóides, o que amplia a predisposição a uma série de complicações na saúde física e mental (SLAVICH; IRWIN, 2014; SLAVICH, 2020).

Processos inflamatórios crônicos impulsionam a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (ROS, "*reactive oxygen species*") e de nitrogênio (RNS, "*reactive nitrogen species*"), reconhecidas como os principais mediadores do estresse oxidativo e nitrosativo (O&NS, "*oxidative and nitrosative stress*") (MOYLAN *et al.*, 2014; SONALI *et al.*, 2022). Essas moléculas têm o potencial de causar danos às estruturas celulares, incluindo ácidos graxos, proteínas e DNA, e desencadear um estado disfuncional que favorece a liberação de padrões moleculares associados a danos (DAMPs, "*damage-associated molecular patterns*") (SONALI *et al.*, 2022). O sistema imunológico reconhece



esses DAMPs como sinais endógenos de perigo, uma vez que são capazes de estimular PRR, como os TLRs e receptores do tipo NOD (NLR, "*NOD-like receptors*"). Esse reconhecimento deflagra uma série de respostas imunológicas, incluindo a ativação de componentes do inflamassoma e a produção de citocinas pró-inflamatórias (FLESHNER; FRANK; MAIER, 2017; ZHENG; LIWINSKI; ELINAV, 2020; SONALI *et al.*, 2022). A retroalimentação entre aumento do O&NS, a produção de DAMPs e a liberação de citocinas pró-inflamatórias favorece a consolidação de uma resposta inflamatória aberrante, caracterizada pela produção excessiva e prolongada desses mediadores pró-inflamatórios (FLESHNER; FRANK; MAIER, 2017; SONALI *et al.*, 2022).

Esse cenário disfuncional contribui para a desestabilização da interação entre a GM e as células imunes inatas e adaptativas, o que pode resultar em modificações na produção de IgA secretora e peptídeos antimicrobianos, levando à redução na capacidade de defesa da mucosa intestinal contra agentes patogênicos (ZHENG; LIWINSKI; ELINAV, 2020; HOU *et al.*, 2022). O equilíbrio na diferenciação entre células T reguladoras (Tregs) e células T auxiliares (Th1/Th17) também pode ser perturbado, com uma polarização em direção à Th17, o que contribui para a amplificação da resposta imunológica disfuncional (ZHENG; LIWINSKI; ELINAV, 2020; HOU *et al.*, 2022). Além disso, o aumento das citocinas pró-inflamatórias pode favorecer a redução na expressão e/ou funcionalidade de proteínas das TJs, possibilitando a fragilização das conexões entre as IECs (AHMAD *et al.*, 2017).

Por outro lado, mudanças no perfil de colonização da GM, influenciadas por fatores ambientais, como a adoção de padrões desadaptativos de dieta e estilo de vida e/ou uso de drogas e medicamentos, contribuem para o deslocamento de mecanismos imunológicos em direção à estados pró-inflamatórios (MORAIS; SCHREIBER; MAZMANIAN, 2021; FAN; PEDERSEN, 2021). Isso ocorre porque, em condições eubióticas, os microrganismos comensais desempenham um papel ativo na construção do nicho de colonização intestinal ao estimular a produção de mucina, intensificar a expressão de TJs e liberar bacteriocinas, proteínas que contribuem para o controle do crescimento de cepas patogênicas (DI TOMMASO; GASBARRINI; PONZIANI, 2021; GENG *et al.*, 2022). Adicionalmente, alguns metabólitos microbianos apresentam propriedades anti-inflamatórias; por exemplo, os SCFAs favorecem a maturação das células do sistema imunológico e a secreção de IgA, atuam como agentes antioxidantes e promovem a produção de citocinas anti-inflamatórias (DI TOMMASO; GASBARRINI; PONZIANI, 2021; GENG *et al.*, 2022). Além disso, o contato com MAMPs provenientes de bactérias comensais induz a diferenciação de linfócitos T naíve em células Tregs. Essas Tregs passam a secretar citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- β ("*transforming growth factor*"), que auxiliam a supressão de respostas imunológicas excessivas, a manutenção da tolerância imunológica e a promoção da reparação tecidual (KASARELLO; CUDNOCH-JEDRZEJEWSKA; CZARZASTA, 2023; LEVY *et al.*, 2017).

Portanto, perturbações na interação recíproca entre o sistema imunológico do hospedeiro e sua GM contribuem para o comprometimento da integridade da barreira intestinal (LEVY *et al.*, 2017; HOU *et al.*, 2022; CHRISTOVICH; LUO, 2022). O aumento da sua permeabilidade, por sua vez, possibilita que substâncias como toxinas, antígenos alimentares não digeridos, fragmentos microbianos e/ou microrganismos atravessem a barreira epitelial e alcancem tecidos adjacentes, favorecendo o desenvolvimento, manutenção ou amplificação da resposta inflamatória, tanto no cenário local quanto sistêmico (LEVY *et al.*, 2017; HOU *et al.*, 2022; MOU *et al.*, 2022).

A elevação sustentada dos níveis circulantes de citocinas, como TNF α e interferon- γ (IFN- γ), induz a ativação de enzimas indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO), expressas em diversas células e tecidos do organismo (HAROUN *et al.*, 2020; BEUREL; TOUPS; NEMEROFF, 2020). Sob a ação das IDOs, ocorre uma regulação metabólica que direciona o triptofano para a via de síntese da quinurenina (KP, "*kynurenine pathway*"), em detrimento da via do 5-HT (HESTAD *et al.*, 2022; HASSAMAL, 2023). A quinurenina circulante atravessa a barreira hematoencefálica (BBB, "*blood-brain barrier*") e acessa o encéfalo através do LAT-1 ("*L-type amino acid transporter 1*") e é subsequentemente metabolizada em ácido cinurênico por astrócitos, oligodendrócitos e neurônios, ou ácido quinolínico pela micróglia, macrófagos teciduais e monócitos perivasculars (HAROUN *et al.*, 2020). Ambos os metabólitos da quinurenina têm como alvo crítico os receptores NMDA ("*N-methyl-D-aspartate*")



(HAROUN *et al.*, 2020; ÖZTÜRK *et al.*, 2021). Enquanto o ácido quinolínico atua como agonista desses receptores e apresenta características neurotóxicas, o ácido cinurênico comporta-se como um modulador alostérico no local da glicina, com atividade neuroprotetora (HAROUN *et al.*, 2020; ÖZTÜRK *et al.*, 2021). Durante o processo inflamatório, pode ocorrer um desequilíbrio persistente na razão entre esses dois compostos, favorecendo o ácido quinolínico (ÖZTÜRK *et al.*, 2021). Sua elevação induz efeitos neurotóxicos excitatórios e afeta principalmente os neurônios localizados no hipocampo, corpo estriado e neocórtex (HESTAD *et al.*, 2022; HASSAMAL, 2023). Além disso, o ácido quinolínico parece promover o estresse oxidativo e ativação de vias apoptóticas, o que pode causar danos progressivos à rede glia-neuronal e tornar o encéfalo mais vulnerável ao desenvolvimento de condições patológicas (ÖZTÜRK *et al.*, 2021; HESTAD *et al.*, 2022).

Em modelos animais nos quais a inflamação crônica foi induzida pela inoculação da forma atenuada de *Mycobacterium bovis* (bacilo Calmette-Guérin, BCG), foi observada a regulação positiva daIDO e comportamentos semelhantes à depressão, mediados pela ação de TNF α e IFN- γ (O'CONNOR *et al.*, 2009). Ao comparar os níveis séricos de metabólitos da KP (triptofano, quinurenina, ácido quinolínico e ácido cinurênico) e de IFN- γ , IL-1 β , IL-6 e proteína C reativa entre indivíduos com MDD e controles saudáveis, Öztürk e colaboradores (2021) observaram níveis mais baixos de triptofano e níveis mais elevados de ácido quinolínico nos indivíduos com MDD em comparação com os controles saudáveis. A relação quinurenina/triptofano também se mostrou mais elevada nos indivíduos com MDD (ÖZTÜRK *et al.*, 2021). Em uma revisão sistemática e meta-análise que investigou o efeito potencial da ativação imunológica nos níveis de metabólitos da KP em humanos, Hunt e colaboradores (2020) observaram que o tratamento com IFN- α em pacientes com doenças crônicas mostrou-se associado à diminuição dos níveis de triptofano e aumento nos níveis de quinurenina. Além disso, os aumentos dos sintomas depressivos após a ativação imunológica com IFN- α foram semelhantes aos aumentos nos níveis de metabólitos da KP (HUNT *et al.*, 2020).

Em contextos inflamatórios persistentes, a BBB pode passar por alterações em sua arquitetura, resultando no comprometimento da sua integridade (YANG *et al.*, 2022; MOU *et al.*, 2022). O termo BBB refere-se à barreira altamente seletiva formada por células endoteliais que revestem a microvasculatura encefálica (KNOX *et al.*, 2022). Essas células, unidas por TJs e junções aderentes, são circundadas por pericitos, por uma membrana basal, astrócitos e células do sistema imunológico, como a microglia (MOU *et al.*, 2022; KNOX *et al.*, 2022). Juntos, esses elementos dos sistemas nervoso e vascular compõem a unidade funcional da BBB, chamada de Unidade Neurovascular (NVU, “neurovascular unit”), que desempenha um papel essencial na rigorosa regulação da movimentação de moléculas, íons e células entre o sangue e o parênquima encefalo (DANEMAN; PRAT, 2015; SOCAŁA *et al.*, 2021; KNOX *et al.*, 2022; MOU *et al.*, 2022). Eventos desencadeados pela atividade inflamatória periférica, como a ativação de aferentes vagais e a infiltração de citocinas e células imunes periféricas em regiões mais permeáveis da BBB, como o plexo coróide e os órgãos circunventriculares, podem resultar em modificações na expressão de proteínas das TJs, entre outras consequências, favorecendo a disrupção da BBB (BEUREL; TOUPS; NEMEROFF, 2020; YANG *et al.*, 2022; MOU *et al.*, 2022). Essa disrupção cria condições para o influxo de elementos como células imunes periféricas e fatores pró-inflamatórios, assim como para a deflagração ou agravamento de uma resposta inflamatória central denominada neuroinflamação (MOU *et al.*, 2022).

Ao investigar o efeito do estresse crônico de derrota social (CSDS, “chronic social defeat stress”) em camundongos, Menard e colaboradores (2017) observaram uma redução na expressão de claudina-5 (clnd5) e anormalidades neurovasculares no núcleo accumbens (NAc) dos roedores suscetíveis ao estresse (SS), em comparação com os modelos resilientes (RES) e ao grupo controle. A diminuição da integridade da BBB no NAc dos camundongos SS possibilitou a infiltração de IL-6 e subsequente manifestação de comportamentos semelhantes à depressão (MENARD, *et al.*, 2017). Roedores com fenótipo semelhante a depressão induzido por desamparo aprendido foram separados em dois grupos: os modelos que se recuperaram espontaneamente e aqueles que não apresentaram recuperação após 4 semanas. Nos camundongos que não se recuperaram, Cheng e colaboradores (2018) identificaram níveis mais elevados de TNF- α , IL-17 e IL-23, redução na expressão



de ocludina, ZO-1 e cldn5, e aumento da permeabilidade da BBB no hipocampo, em comparação com os modelos recuperados e o grupo controle. Além disso, a administração de etanercept, um inibidor de TNF- α , promoveu a remissão do desamparo aprendido em 58% dos camundongos não recuperados espontaneamente, em comparação com o grupo que recebeu solução salina. Esse resultado acompanhou a redução da permeabilidade da BBB e dos níveis de TNF- α no hipocampo (CHENG *et al.*, 2018). Em camundongos com fenótipo semelhante à depressão induzido por CSDS, a administração de isoalantolactona, uma lactona sesquiterpênica com propriedades anti-inflamatórias, reduziu os níveis periféricos de IL-6 e TNF- α . Além disso, observou-se a recuperação da abundância e diversidade da GM, aumento da produção de butirato e restauração da expressão de proteínas do córtex pré-frontal, incluindo BDNF, GluA1 e PSD95 (WANG *et al.*, 2023).

Em uma revisão sistemática e meta-análise que comparou os níveis periféricos de citocinas e quimiocinas entre indivíduos com MDD e controles saudáveis, foi identificado um perfil de mediadores inflamatórios associados ao MDD, incluindo IL-6 e TNF- α (KÖHLER *et al.*, 2017). Liu e colaboradores (2020), em outra revisão sistemática e meta-análise, observaram que os indivíduos com MDD responsivos à farmacoterapia com antidepressivo apresentaram redução nos níveis periféricos de TNF- α . Por sua vez, Haroon e colaboradores (2018) constataram uma associação entre um número maior de falhas em ensaios farmacoterápicos com antidepressivos e concentrações plasmáticas mais elevadas de marcadores inflamatórios, incluindo IL-6 e TNF- α .

A neuroinflamação envolve diversos mecanismos, destacando-se a ativação de células gliais, aumento do O&NS e liberação de mediadores pró-inflamatórios, que interferem na funcionalidade de neurocircuitos cerebrais associados a respostas como ameaça-medo, recompensa e aversão (MOU *et al.*, 2022; GUO *et al.*, 2023a). Citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β e IL-6 TNF- α , desempenham um importante papel nesse cenário, inibindo a expressão de fatores neurotróficos, como o BDNF. Essa inibição, por sua vez, afeta os mecanismos antioxidantes, a plasticidade sináptica e a neurogênese (TROUBAT *et al.*, 2021; SUDA; MATSUDA, 2022). Além disso, modulam a síntese, liberação e recaptação de neurotransmissores, como 5-HT, norepinefrina, dopamina, GABA e glutamato (CAPURON; MILLER, 2011; BEUREL; TOUPS; NEMEROFF, 2020; HASSAMAL, 2023). Também impactam na sensibilidade e expressão de receptores de glicocorticóides, promovendo alterações na secreção de CRH, ACTH e cortisol (CAPURON; MILLER, 2011; MAYDYCH, 2019). Esse conjunto de eventos, entre outros, têm fundamentado a associação entre a neuroinflamação e a manifestação e persistência de transtornos de humor, como a depressão (TROUBAT *et al.*, 2021; HASSAMAL, 2023).

Buscando avaliar as evidências de ensaios clínicos randomizados sobre o tratamento farmacoterápico com anti-inflamatórios para indivíduos com MDD, Simon e colaboradores conduziram uma revisão de vinte meta-análises. Embora as evidências indiquem um benefício geral para o uso de anti-inflamatórios, com destaque para o celecoxibe, diversas limitações e desafios, como heterogeneidade, classificação incorreta de diagnósticos, diversidade nas populações de pacientes, regime de tratamento e resultados e qualidade científica variável das meta-análises, impediram a extração de recomendações clínicas específicas deste estudo (SIMON *et al.*, 2023).

Almeida e colaboradores (2020), após conduzirem uma revisão sistemática e meta-análise, constataram que a fluoxetina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (SSRI, "selective serotonin reuptake inhibitor) utilizado como tratamento de primeira linha para transtornos de ansiedade/depressão, mostrou-se capaz de reduzir os níveis séricos de TNF- α , mas não apresentou efeito sobre os níveis de IL-6.

Em uma revisão sistemática e meta-análise que avaliou os efeitos de prebióticos, probióticos e simbióticos em pacientes com transtornos depressivos, observou-se que as alterações nos níveis séricos de IL-1 β , IL-6 e TNF α não foram significativamente relevantes após as intervenções, quando comparadas ao grupo placebo. Apesar disso, os efeitos globais obtidos com agentes que continham probiótico mostraram-se superiores ao placebo em pacientes com depressão leve e moderada. Contudo, essas intervenções foram aplicadas como tratamentos complementares na maioria dos estudos avaliados, tornando crítica a mensuração de seus efeitos isolados (ZHANG *et al.*, 2023a).

Conclusão



Os avanços científicos recentes, especialmente nas áreas da neurociência, psiquiatria, imunologia e genética, têm revelado a depressão como uma condição heterogênea, caracterizada por um amplo espectro de transtornos mentais. Essa heterogeneidade se manifesta através de diferentes sintomas, gravidades variadas e causas subjacentes distintas, frequentemente resultando em cursos imprevisíveis e respostas variadas às intervenções terapêuticas. Além disso, esses progressos têm contribuído para a compreensão de que as disfunções associadas ao desenvolvimento dos transtornos depressivos não se limitam aos desequilíbrios neuroquímicos no cérebro, sendo regidas por uma intrincada rede de mecanismos interconectados que abarcam também desregulações no eixo HPA, mudanças na neurogênese e neuroplasticidade, respostas inflamatórias disfuncionais e fatores genéticos, epigenéticos e ambientais.

Atualmente, diversos estudos têm apontado a GM como parte integrante dessa complexa rede. A comunicação entre a GM e o CNS, através do eixo MGB, acrescenta uma camada de influência sobre os mecanismos fisiopatológicos dos transtornos depressivos. Perturbações na comunidade microbiana intestinal comensal, causadas por diversos fatores, como padrões desadaptativos de dieta e estilo de vida, podem contribuir para modificações na integridade da barreira intestinal, na síntese e regulação de hormônios e neurotransmissores, entre outros processos que influenciam o funcionamento do CNS. Por outro lado, a percepção de estímulos estressores pelo CNS desencadeia respostas fisiológicas que envolvem o ANS e o eixo HPA. Essas respostas podem resultar em alterações no ambiente gastrointestinal, na ativação da resposta inflamatória e no aumento da produção de mediadores do O&NS, afetando a função de barreira e o ecossistema microbiano intestinal. As mudanças causadas na GM, por sua vez, podem prolongar os efeitos do estímulo estressor, em um fenômeno denominado “impressão do estresse através do microbioma”. Assim, são estabelecidos eventos que, por vezes, se interconectam e retroalimentam, impactando o cenário local, sistêmico e central.

Embora não seja possível, frente ao atual corpo de evidências, estabelecer uma relação causal entre disbiose intestinal e depressão, a influência da GM na gênese, manutenção e/ou amplificação de mecanismos fisiológicos disfuncionais associados aos transtornos depressivos parece ser mecanisticamente plausível. A compreensão das interseções entre o eixo MGB e os mecanismos fisiopatológicos da depressão contribui para a ampliação do escopo de intervenções terapêuticas potenciais. Essas intervenções podem abranger estratégias interdisciplinares, incluindo a promoção de ajustes na dieta e no estilo de vida, a adoção de estratégias de suplementação probiótica, a mitigação da inflamação sistêmica e o manejo do estresse como parte do tratamento da depressão, complementando abordagens tradicionais e cientificamente validadas, como a terapia cognitivo-comportamental e a farmacoterapia.

Além disso, aprofundar o entendimento dessas conexões abre caminho para pesquisas voltadas à determinação de biomarcadores capazes de subsidiar o desenvolvimento de novas terapias, possibilitar o monitoramento do progresso terapêutico e/ou permitir avaliações clínicas mais personalizadas, levando em conta fatores individuais. No entanto, é importante ressaltar que, embora existam evidências promissoras nesse campo, muitas descobertas ainda não foram validadas em ensaios clínicos robustos em humanos. Portanto, o emprego de esforços contínuos e cooperação multidisciplinar são fundamentais para traduzir as descobertas das pesquisas básicas em aplicações clínicas eficazes.

Referências

ABP. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA. **A Próxima Geração de Antidepressivos, para Além da Hipótese Monoaminérgica da Depressão**. Disponível em: <https://www.abp.org.br/post/pec-geracao-antidepressivos-acioly>. Acesso em: 19 de jun de 2023.

AHMAD, R.; SORELL, M.; BATRA, S.; DHAWAN, P.; SINGH, A. B. Gut permeability and mucosal inflammation: bad, good or context dependent. **Mucosal Immunology**, v. 10, p. 307-317, 2017.



- ALLAIRE, J. M.; CROWLEY, S. M.; LAW, H. T.; CHANG, S.; KO, H.; VALLANCE, B. A.. The Intestinal Epithelium: Central Coordinator of Mucosal Immunity. **Trends in immunology**, v. 39, n. 9, p. 677-696, 2018.
- ALMEIDA, I. B.; GOMES, I. A.; SHANMUGAM, S.; DE MOURA, T. R.; MAGALHÃES, L. S.; DE AQUINO, L. A. G.; DE SOUZA ARAÚJO, A. A.; OLIVEIRA, P. D.; SANTOS, M. R. V. Inflammatory modulation of fluoxetine use in patients with depression: A systematic review and meta-analysis. **Cytokine**, v. 131, p. 155100, 2020.
- ANITHA, M.; VIJAY-KUMAR, M.; SITARAMAN, S. V.; GEWIRTZ, A. T.; SRINIVASAN, S. Gut microbial products regulate murine gastrointestinal motility via Toll-like receptor 4 signaling. **Gastroenterology**, v. 143, n. 4, p. 1006-1016, 2012.
- APA. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. p. 155-157.
- BUDNI, J.; MORETTI, M.; FREITAS, A. E.; NEIS, V. B.; RIBEIRO, C. M.; BALEN, G. O.; RIEGER, D. K.; LEAL, R. B.; RODRIGUES, A. L. S. Behavioral and neurochemical effects of folic acid in a mouse model of depression induced by TNF- α . **Behavioural Brain Research**, v. 414, p. 113512, 2021.
- BEUREL, E.; TOUPS, M.; NEMEROFF, C. B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. **Neuron**, v. 107, n. 2, p. 234-256, 2020.
- BOHÓRQUEZ, D. V.; LIDDLE, R. A. The gut connectome: making sense of what you eat. **The Journal of clinical investigation**, v. 125, n. 3, p. 888-890, 2015.
- BOKU, S.; NAKAGAWA, S.; TODA, H.; HISHIMOTO, A. Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. **Psychiatry and clinical neurosciences**, v. 72, n. 1, p. 3-12, 2018.
- BONAZ, B.; BAZIN, T.; PELLISSIER, S.. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 12, p. 49, 2018.
- BREIT, S.; KUPFERBERG, A.; ROGLER, G.; HASLER, G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, p. 44, 2018.
- BOTTOMLEY, J. M.; LEREUN, C.; DIAMANTOPOULOS, A.; MITCHELL, S. Vagus nerve stimulation (VNS) therapy in patients with treatment resistant depression: A systematic review and meta-analysis. **Comprehensive psychiatry**, v. 98, p. 152156, 2019.
- BUCKLEY, A.; TURNER, J. R. Cell Biology of Tight Junction Barrier Regulation and Mucosal Disease. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 10, n. 1, p. a029314, 2018.
- CAMPOS, A. I.; MULCAHY, A.; THORP, J. G.; WRAY, N. M.; BYRNE, E. M.; LIND, P. A.; MEDLAND, S. E.; MARTIN, N. G.; HICKIE, I. B.; RENTERÍA, M. E. Understanding genetic risk factors for common side effects of antidepressant medications. **Communications medicine**, v. 1, p. 45, 2021.
- CAPURON, L.; MILLER, A. H. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. **Pharmacology & therapeutics**, v. 130, n. 2, p. 226-238, 2011.
- CHANG, L.; WEI, Y.; HASHIMOTO, K. Brain-gut-microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. **Brain Research Bulletin**, v. 182, p. 44-56, 2022.
- CHENG, Y.; DESSE, S.; MARTINEZ, A.; WORTHEN, R. J.; JOPE, R. S.; BEUREL, E. TNF α disrupts blood brain barrier integrity to maintain prolonged depressive-like behavior in mice. **Brain, behavior, and immunity**, v. 69, p. 556-567, 2018.
- COLLINS, J.; BOROJEVIC, R.; VERDU, E. F.; HUIZINGA, J. D.; RATCLIFFE, E. M. Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. **Neurogastroenterology and motility**, v. 26, n. 1,



p. 98-107, 2014.

COLLINS, S. M.; SURETTE, M.; BERCIK, P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. **Nature reviews. Microbiology**, v. 10, n. 11, p. 735-742, 2012.

CHRISTOVICH, A.; LUO, X. M. Gut Microbiota, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases. **Frontiers in immunology**, n. 13, p. 946248, 2022.

CRYAN, J. F.; O'RIORDAN, K. J.; COWAN, C. S. M.; SANDHU, K. V.; BASTIAANSEN, T. F. S.; BOEHME, M.; CODAGNONE, M. G.; CUSSOTTO, S.; FULLING, C.; GOLUBEVA, A. V.; GUZZETTA, K. E.; JAGGAR, M.; LONGSMITH, C. M.; LYTE, J. M.; MARTIN, J. A.; MOLINERO-PEREZ, A.; MOLONEY, G.; MORELLI, E.; MORILLAS, E.; O'CONNOR, R.; CRUZ-PEREIRA, J. S.; PETERSON, V. L.; REA, K.; RITA, N. L.; SHERWIN, E.; SPICHAK, S.; TEICHMAN, E. M.; WOUW, M. V. D.; VENTURA-SILVA, A. P.; WALLACE-FITZSIMONS, S. E.; HYLAND, N.; CLARKE, G.; DINAN, T. G.. The Microbiota-Gut-Brain Axis. **Physiological reviews**, v. 99, n. 4, p. 1877-2013, 2019.

DANEMAN, R.; PRAT, A. The blood-brain barrier. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 7, n. 1, p. a020412, 2015.

DE VADDER, F.; GRASSET, E.; MANNERAS HOLM, L.; KARSENTY, G.; MACPHERSON, A. J.; OLOFSSON, L. E.; BÄCKHED, F. Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks. **PNAS**, v. 115, n. 25, p. 6458-6463, 2018.

DEAN, J.; KESHAVAN, M. The neurobiology of depression: An integrated view. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 27, p. 101-111, 2017.

DI TOMMASO, N.; GASBARRINI, A.; PONZIANI, F. R. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 23, p. 12836, 2021.

DU, X.; PANG, T. Y. Is Dysregulation of the HPA-Axis a Core Pathophysiology Mediating Co-Morbid Depression in Neurodegenerative Diseases? **Frontiers in Psychiatry**, v. 6, p. 32, 2015.

FAN, Y.; PEDERSEN, O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. **Nature reviews. Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 55-71, 2021.

FLEMING 2nd., M. A.; EHSAN, L.; MOORE, S. R.; LEVIN, D. E. The Enteric Nervous System and Its Emerging Role as a Therapeutic Target. **Gastroenterology research and practice**, 8024171, 2020.

FLESHNER, M.; FRANK, M.; MAIER, S. F. Danger Signals and Inflammasomes: Stress-Evoked Sterile Inflammation in Mood Disorders. **Neuropsychopharmacology**, v. 42, n. 1, p. 36-45, 2017.

FRANKIENSZTAJN, L. M.; ELLIOTT, E.; KOREN, O. The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. **Current opinion in neurobiology**, v. 62, p. 76-82, 2020.

FRIED, S.; WEMELLE, E.; CANI, P. D.; KNAUF, C. Interactions between the microbiota and enteric nervous system during gut-brain disorders. **Neuropharmacology**, v. 197, p. 108721, 2021.

FURMAN, D.; CAMPISI, J.; VERDIN, E.; CARRERA-BASTOS, P.; TARG, S.; FRANCESCHI, C.; FERRUCCI, L.; GILROY, D. W.; FASANO, A.; MILLER, G. W.; MILLER, A. H.; MANTOVANI, A.; WEYAND, C. M.; BARZILAI, N.; GORONZY, J. J.; RANDO, T. A.; EFFROS, R. B.; LUCIA, A.; KLEINSTREUER, N.; SLAVICH, G. M. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nature medicine**, v. 25, p. 1822-1832, 2019.

GENG, Z. H.; ZHU, Y.; LI, Q. L.; ZHAO, C.; ZHOU, P. Enteric Nervous System: The Bridge Between the Gut Microbiota and Neurological Disorders. **Frontiers in aging neuroscience**, v. 14, p. 810483, 2022.

GERBE, F.; LEGRAVEREND, C.; JAY, P. The intestinal epithelium tuft cells: specification and function. **Cellular and molecular life science**, v. 69, p. 2907-2917, 2012.



GÓRALCZYK-BINKOWSKA, A.; SZMAJDA-KRYGIER, D.; KOZŁOWSKA, E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, p. 11245, 2022.

GUO, B.; ZHANG, M.; HAO, W.; WANG, Y.; ZHANG, T.; LIU, C. Neuroinflammation mechanisms of neuromodulation therapies for anxiety and depression. **Translational psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 5, 2023a.

GUO, Y.; LIU, Y.; RUI, B.; LEI, Z.; NING, X.; LIU, Y.; LI, M. Crosstalk between the gut microbiota and innate lymphoid cells in intestinal mucosal immunity. **Frontiers in immunology**, v. 14, p. 1171680, 2023b.

HAROON, E.; DAGUANNO, A. W.; WOOLWINE, B. J.; GOLDSMITH, D. R.; BAER, W. M.; WOMMACK, E. C.; FELGER, J. C.; MILLER, A. H. Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 95, p. 43-49, 2018.

HASSAMAL S. Chronic stress, neuroinflammation, and depression: an overview of pathophysiological mechanisms and emerging anti-inflammatories. **Frontiers in psychiatry**, v. 14, p. 1130989, 2023.

HESTAD, K.; ALEXANDER, J.; ROOTWELT, H.; AASETH, J. O. The Role of Tryptophan Dysmetabolism and Quinolinic Acid in Depressive and Neurodegenerative Diseases. **Biomolecules**, v. 12, n. 7, p. 998, 2022.

HOROWITZ, A.; CHANEZ-PAREDES, S. D.; HAEST, X.; TURNER, J. R. Paracellular permeability and tight junction regulation in gut health and disease. **Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology**, v. 20, n. 7, p. 417-432, 2023.

HOU, K.; WU, Z. X.; CHEN, X. Y.; WANG, J. Q.; ZHANG, D.; XIAO, C.; ZHU, D.; KOYA, L. B.; WEI, L.; LI, J.; CHEN, Z. S. Microbiota in health and diseases. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 7, n. 1, p. 135, 2022.

HUNT, C.; MACEDO, E.; CORDEIRO, T.; SUCHTING, R.; DE DIOS, C.; CUELLAR LEAL, V. A.; SOARES, J. C.; DANTZER, R.; TEIXEIRA, A. L.; SELVARAJ, S. Effect of immune activation on the kynurenine pathway and depression symptoms - A systematic review and meta-analysis. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 118, p. 514-523, 2020.

KAELBERER, M. M.; RUPPRECHT, L. E.; LIU, W. W.; WENG, P.; BOHÓRQUEZ, D. V. Neuropod Cells: The Emerging Biology of Gut-Brain Sensory Transduction. **Annual review of neuroscience**, v. 43, p. 337-353, 2020.

KANES, S. J.; DENNIE, L.; PERERA, P. Targeting the Arginine Vasopressin V1b Receptor System and Stress Response in Depression and Other Neuropsychiatric Disorders. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 19, p. 811-828, 2023.

KASARELLO, K.; CUDNOCH-JEDRZEJSKA, A.; CZARZASTA, K. Communication of gut microbiota and brain via immune and neuroendocrine signaling. **Frontiers in microbiology**, v. 14, p. 1118529, 2023.

KNOX, E. G.; ABURTO, M. R.; CLARKE, G.; CRYAN, L. F.; O'DRISCOLL, C. M.; The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. **Molecular psychiatry**, v. 27, n. 6, p. 2659-2673, 2022.

KÖHLER, C. A.; FREITAS, T. H.; MAES, M.; DE ANDRADE, N. Q.; LIU, C. S.; FERNANDES, B. S.; STUBBS, B.; SOLMI, M.; VERONESE, N.; HERRMANN, N.; RAISON, C. L.; MILLER, B. J.; LANCTÔT, K. L.; CARVALHO, A. F. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. **Acta psychiatrica Scandinavica**, v. 135, n. 5, p. 373-387, 2017.

LEVY, M.; KOŁODZIEJCZYK, A.; THAISS, C.; ELINAV, E. Dysbiosis and the immune system. **Nature reviews. Immunology**, v. 17, n. 4, p. 219-232, 2017.

LIU, J. J.; WEI, Y. B.; STRAWBRIDGE, R.; BAO, Y.; CHANG, S.; SHI, L.; QUE, J.; GADAD, B. S.; TRIVEDI, M. H.; KELSOE, J. R.; LU, L. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. **Molecular psychiatry**, v. 25, n. 2, p. 339-350, 2020.



LUO, Y.; ZENG, B.; ZENG, L.; DU, X.; LI, B.; HUO, R.; LIU, L.; WANG, H.; DONG, M.; PAN, J.; ZHENG, P.; ZHOU, C.; WEI, H.; XIE, P. Gut microbiota regulates mouse behaviors through glucocorticoid receptor pathway genes in the hippocampus. **Translational psychiatry**, v. 8, n. 1, p. 187, 2018.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. Depression. **Lancet**, v. 392, n. 10161, p. 2299-2312, 2018.

MAYDYCH, V. The Interplay Between Stress, Inflammation, and Emotional Attention: Relevance for Depression. **Frontiers in neuroscience**, v. 13, p. 384, 2019.

MAYER, E. A.; NANCE, K.; CHEN, S. The Gut-Brain Axis. **Annual review of medicine**, v. 73, p. 439-453, 2022.

MAYER, E. A.; RYU, H. J.; BHATT, R. R. The neurobiology of irritable bowel syndrome. **Molecular psychiatry**, v. 28, n. 4, p. 1451-1465, 2023.

MENARD, C.; PFAU, M. L.; HODES, G. E.; KANA, V.; WANG, V. X.; BOUCHARD, S.; TAKAHASHI, A.; FLANIGAN, M. E.; ALEYASIN, H.; LECLAIR, K. B.; JANSSEN, W. G.; LABONTÉ, B.; PARISE, E. M.; LORSCH, Z. S.; GOLDEN, S. A.; HESHMATI, M.; TAMMINGA, C.; TURECKI, G.; CAMPBELL, M.; FAYAD, Z. A.; TANG, C. Y.; MERAD, M.; RUSSO, S. J. Social stress induces neurovascular pathology promoting depression. **Nature neuroscience**, v. 20, n. 12, p. 1752-1760, 2017.

MISIAK, B.; ŁONIEWSKI, I.; MARLICZ, W.; FRYDECKA, D.; SZULC, A.; RUDZKI, L.; SAMOCHOWIEC, J. The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota? **Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry**, v. 102, p. 109951, 2020.

MŁYNARSKA, E.; GADZINOWSKA, J.; TOKAREK, J.; FORYCKA, J.; SZUMAN, A.; FRANCZYK, B.; RYSZ, J. The Role of the Microbiome-Brain-Gut Axis in the Pathogenesis of Depressive Disorder. **Nutrients**, v. 14, n. 9, p. 1921, 2022.

MORAIS, L. H.; SCHREIBER, H. L.; MAZMANIAN, S. K. The gut microbiota-brain axis in behavior and brain disorders. **Nature reviews. Microbiology**, v. 19, n. 4, p. 241-255, 2021.

MÖRBE, U. M.; JORGENSEN, P. B.; FENTON, T. M.; VON BURG, N.; RIIS, L. B.; SPENCER, J.; AGACE, W. W. Human gut-associated lymphoid tissues (GALT); diversity, structure, and function. **Mucosal Immunology**, v. 14, n. 4, p. 793-802, 2021.

MOU, Y.; DU, Y.; ZHOU, L.; YUE, J.; HU, X.; LIU, Y.; CHEN, S.; LIN, X.; ZHANG, G.; XIAO, H.; DONG, B. Gut Microbiota Interact With the Brain Through Systemic Chronic Inflammation: Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging. **Frontiers in immunology**, v. 13, p. 796288, 2022.

MOYLAN, S.; BERK, M.; DEAN, O. M.; SAMUNI, Y.; WILLIAMS, L. J.; O'NEIL, A.; HAYLEY, A. C.; PASCO, J. A.; ANDERSON, G.; JACKA, F. N.; MAES, M. Oxidative & nitrosative stress in depression: why so much stress?. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 45, p. 46-62, 2014.

MOWAT, A. M.; AGACE, W. W. Regional specialization within the intestinal immune system. **Nature reviews. Immunology**, v. 14, n. 10, p. 667-685, 2014.

MUHAMMAD, N.; ULLAH, S. R.; NAGI, T. K.; YOUSAF, R. A. Factors associated with non-adherence to anti-depressant medication in adults: a systematic review and meta-analysis. **Cureus**, v. 15, n. 4, p. e37828, 2023.

NAUGHTON, M.; DINAN, T. G.; SCOTT, L. V. Corticotropin-releasing hormone and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in psychiatric disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 124, p. 69-91, 2014.

O'CONNOR, J. C.; ANDRÉ, C.; WANG, Y.; LAWSON, M. A.; SZEGEDI, S. S.; LESTAGE, J.; CASTANON, N.; KELLEY, K. W.; DANTZER, R. Interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha mediate the upregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase and the induction of depressive-like behavior in mice in response to bacillus Calmette-Guerin. **The Journal of neuroscience**, v. 29, n. 13, p. 4200-4209, 2009.



O'MAHONY, S. M.; MARCHESI, J. R.; SCULLY, P.; CODLING, C.; CEOLHO, A. M.; QUIGLEY, E. M.; CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. **Biological psychiatry**, v. 65, n. 3, p. 263-267, 2009.

ÖZTÜRK, M.; YALIN SAPMAZ, Ş.; KANDEMİR, H.; TANELİ, F.; AYDEMİR, Ö. The role of the kynurenine pathway and quinolinic acid in adolescent major depressive disorder. **International journal of clinical practice**, v. 75, n. 4, p. e13739, 2021.

PEREZ-BURGOS, A.; MAO, Y. K.; BIENENSTOCK, J.; KUNZE, W. A. The gut-brain axis rewired: adding a functional vagal nicotinic «sensory synapse». **FASEB journal**, v. 28, n. 7, p. 3064-3074, 2014.

RUSCH, J. A.; LAYDEN, B. T.; DUGAS, L. R. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, p. 1130689, 2023.

SFORZINI, L.; WORRELL, C.; KOSE, M.; ANDERSON, I. M.; AOUIZERATE, B.; AROLT, V.; BAUER, M.; BAUNE, B. T.; BLIER, P.; CLEARE, A. J.; COWEN, P. J.; DINAN, T. G.; FAGIOLINI, A.; FERRIER, I. N.; HEGERL, U.; KRYSTAL, A. D.; LEBOYER, M.; MCALLISTER-WILLIAMS, R. H.; MCINTYRE, R. S.; MEYER-LINDENBERG, A.; ... PARIANTE, C. M. A. Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. **Molecular psychiatry**, v. 27, n. 3, p. 1286-1299, 2022.

SHIN, H. C.; JO, B. G.; LEE, C. Y.; NAMGUNG, U. Hippocampal activation of 5-HT_{1B} receptors and BDNF production by vagus nerve stimulation in rats under chronic restraint stress. **The European journal of neuroscience**, v. 50, n. 1, p. 1820-1830, 2019.

SILVA, Y. P.; BERNARDI, A.; FROZZA, R. L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. **Frontiers in endocrinology**, v. 11, p. 25, 2020.

SIMON, M. S.; ARTEAGA-HENRÍQUEZ, G.; FOUAD ALGENDY, A.; SIEPMANN, T.; ILLIGENS, B. M. W. Anti-inflammatory treatment efficacy in major depressive disorder: a systematic review of meta-analyses. **Neuropsychiatric disease and treatment**, v. 19, p. 1-25, 2023.

SIOPI, E.; GALERNE, M.; RIVAGORDA, M.; SAHA, S.; MOIGNEU, C.; MORICEAU, S.; BIGOT, M.; OURY, F.; LLEDO, P. M. Gut microbiota changes require vagus nerve integrity to promote depressive-like behaviors in mice. **Molecular Psychiatry**, 2023.

SLAVICH, G. M. Psychoneuroimmunology of stress and mental health. In: HARKNESS, K.; HAYDEN, E. P. (Eds.) **The Oxford handbook of stress and mental health**. New York: Oxford University Press, 2020, p. 519-546.

SLAVICH, G. M.; IRWIN, M. R. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. **Psychological bulletin**, v. 140, n. 3, p. 774-815, 2014.

SOCALA, K.; DOBOSZEWSKA, U.; SZOPA, A.; SEREFKO, A.; WŁODARCZYK, M.; ZIELINSKA, A.; POLESZAK, E.; FICHNA, J.; WLAZ, P. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. **Pharmacological research**, v. 172, p. 105840, 2021.

SONALI, S.; RAY, B.; AHMED TOUSIF, H.; RATHIPRIYA, A. G.; SUNANDA, T.; MAHALAKSHMI, A. M.; RUNGRATANAWANICH, W.; ESSA, M. M.; QORONFLEH, M. W.; CHIDAMBARAM, S. B.; SONG, B. J. Mechanistic insights into the link between gut dysbiosis and major depression: an extensive review. **Cells**, v. 11, n. 8, p. 1362, 2022.

SUDA, K.; MATSUDA, K. How Microbes Affect Depression: Underlying Mechanisms via the Gut-Brain Axis and the Modulating Role of Probiotics. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1172, 2022.

SUDO, N.; CHIDA, Y.; AIBA, Y.; SONODA, J.; OYAMA, N.; YU, X. N.; KUBO, C.; KOGA, Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. **The Journal of Physiology**, v. 558, p. 263-275, 2004.



- TAN, C.; YAN, Q.; MA, Y.; FANG, J.; YANG, Y.. Recognizing the role of the vagus nerve in depression from microbiota-gut brain axis. **Frontiers in neurology**, v. 13, p. 1015175, 2022.
- TAN, H. E. The microbiota-gut-brain axis in stress and depression. **Frontiers in neuroscience**, v. 17, p. 1151478, 2023.
- THOO, L.; NOTI, M.; KREBS, P. Keep calm: the intestinal barrier at the interface of peace and war. **Cell Death & Disease**, v. 10, n. 11, p. 1-13, 2019.
- TIMMERMANS, S.; SOUFFRIAU, J.; LIBERT, C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 1545, 2019.
- TROUBAT, R.; BARONE, P.; LEMAN, S.; DESMIDT, T.; CRESSANT, A.; ATANASOVA, B.; BRIZARD, B.; EL HAGE, W.; SURGET, A.; BELZUNG, C.; CAMUS, V. Neuroinflammation and depression: A review. **The European journal of neuroscience**, v. 53, n. 1, p. 151-171, 2021.
- VALASSI, E.; MANICHANH, C.; AMODRU, V.; FERNANDÉZ, P. G.; GAZTAMBIDE, S.; YAÑEZ, F.; MARTEL-DUGUECH, L.; PUIG-DOMINGO, M.; WEBB, S. M. Gut microbial dysbiosis in patients with Cushing's disease in long-term remission. Relationship with cardiometabolic risk. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, p. 1074757, 2023.
- VANUYTSEL, T.; VAN WANROOY, S.; VANHEEL, H.; VANORMELINGEN, C.; VERCHUEREN, S.; HOUBEN, E.; SALIM RASOEL, S.; TÓTH, J.; HOLVOET, L.; FARRÉ, R.; VAN OUDENHOVE, L.; BOECKXSTAENS, G.; VERBEKE, K.; TACK, J. Psychological stress and corticotropin-releasing hormone increase intestinal permeability in humans by a mast cell-dependent mechanism. **Gut**, v. 63, n. 8, p. 1293-1299, 2014.
- VICENTINI, F. A.; KEENAN, C. M.; WALLACE, L. E.; WOODS, C.; CAVIN, J. B.; FLOCKTON, A. R.; MACKLIN, W. B.; BELKIND-GERSON, J.; HIROTA, S. A.; SHARKEY, K. A. Intestinal microbiota shapes gut physiology and regulates enteric neurons and glia. **Microbiome**, v. 9, n. 1, p. 210, 2021.
- VOINESKOS, D.; DASKALAKIS, Z. J.; BLUMBERGER, D. M. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 16, p. 221-234, 2020.
- WANG, S.; CAI, Q.; XU, L.; Sun, Y.; WANG, M.; WANG, Y.; ZHANG, L.; LI, K.; NI, Z. Isoalantolactone relieves depression-like behaviors in mice after chronic social defeat stress via the gut-brain axis. **Psychopharmacology**, v. 240, n. 8, p. 1775-1787, 2023.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva: World Health Organization, 2017. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>>. Acesso em: 17 Jul 2023a.
- WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depressive Disorder (Depression)**, 2023. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em: 17 Jun 2023b.
- WU, Q.; XU, Z.; SONG, S.; ZHANG, H.; ZHANG, W.; LIU, L.; CHEN, Y.; SUN, J. Gut microbiota modulates stress-induced hypertension through the HPA axis. **Brain research bulletin**, v. 162, p. 49-58, 2020.
- WU, S. I.; WU, C. C.; CHENG, L. H.; NOBLE, S. W.; LIU, C. J.; LEE, Y. H.; LIN, C. J.; HSU, C. C.; CHEN, W. L.; TSAI, P. J.; KUO, P. H.; Tsai, Y. C. Psychobiotic supplementation of HK-PS23 improves anxiety in highly stressed clinical nurses: a double-blind randomized placebo-controlled study. **Food & function**, v. 13, n. 17, p. 8907-8919, 2022.
- WU, W. L.; ADAME, M. D.; LIOU, C. W.; BARLOW, J. T.; LAI, T. T.; SHARON, G.; SCHERETTER, C. E.; NEEDHAM, B. D.; WANG, M. I.; TANG, W.; OUSEY, J.; LIN, Y. Y.; YAO, T. H.; ABDELI-HAQ, R.; BEADLE, K.; GRADINARU, V.; ISMAGILOV, R. F.; MAZMANIAN, S. K. Microbiota regulate social behaviour via stress response neurons in the brain. **Nature**, v. 595, n. 7867, p. 409-414, 2021.
- YAMAOKA, K.; UOTSU, N.; HOSHIRO, E. Relationship between psychosocial stress-induced prefrontal cortex activity and gut microbiota in healthy Participants - A functional near-infrared spectroscopy study. **Neurobiology of Stress**, v. 20, p. 100479, 2022.



YANG, J.; RAN, M.; LI, H.; MA, K.; YANG, Y.; FU, X.; YANG, S. New insight into neurological degeneration: Inflammatory cytokines and blood–brain barrier. **Frontiers in molecular neuroscience**, v. 15, p. 1013933, 2022.

YARANDI, S. S.; KULKARNI, S.; SAHA, M.; SYLVIA, K. E.; SEARS, C. L.; PASRICHA, P. J. Intestinal Bacteria Maintain Adult Enteric Nervous System and Nitroergic Neurons via Toll-like Receptor 2-induced Neurogenesis in Mice. **Gastroenterology**, v. 159, n. 1, p. 200-213, 2020.

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**, v. 10, p. 186, 2020a.

ZHANG, N.; ZHANG, Y.; LI, M.; WANG, W.; LIU, Z.; XI, C.; HUANG, X.; LIU, J.; HUANG, J.; TIAN, D.; MU, J.; LIAO, X.; ZHAI, S. Efficacy of probiotics on stress in healthy volunteers: A systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. **Brain and behavior**, v. 10, n. 9, 2020b.

ZHANG, Q.; CHEN, B.; ZHANG, J. *et al.* Effect of prebiotics, probiotics, synbiotics on depression: results from a meta-analysis. **BMC Psychiatry**, 23, 477, 2023a.

ZHANG, Q.; HU, W. M.; DENG, Y. L.; WAN, J. J.; WANG, Y. J.; JIN, P. Dysbiosis of gut microbiota and decreased propionic acid associated with metabolic abnormality in Cushing's syndrome. **Frontiers in endocrinology**, v. 13, p. 1095438, 2023b.

ZHENG, D.; LIWINSKI, T.; ELINAV, E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. **Cell Research**, v. 30, n. 6, 492-506, 2020.

ZIJLMANS, M. A.; KORPELA, K.; RIKSEN-WALRAVEN, J. M.; DE VOS, W. M.; DE WEERTH, C. Maternal prenatal stress is associated with the infant intestinal microbiota. **Psychoneuroendocrinology**, v. 53, p. 233-245, 2015.