

A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA REGULAÇÃO DOS NEUROTRANSMISORES E SEUS IMPACTO NA DEPRESSÃO

THE INFLUENCE OF GUT MICROBIOTA ON NEURORANSMITTER REGULATION AND ITS IMPACT ON DEPRESSION

A RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM A DEPRESSÃO

Camylle Macedo Pires
Jimena Ferreira da Costa

RESUMO: A microbiota intestinal exerce uma influência direta sobre a saúde mental por meio do eixo intestino-cérebro. Ela modula a produção e liberação de neurotransmissores fundamentais para a regulação do humor, motivação e comportamento. Alterações na microbiota podem prejudicar essa comunicação, resultando em desequilíbrios neuroquímicos associados à depressão. Este trabalho teve como objetivo analisar como as alterações na microbiota intestinal influenciam a regulação de neurotransmissores e seus impactos no desenvolvimento da depressão. Trata-se de um estudo descritivo, realizado a partir de uma revisão integrativa, nas bases de dados PubMed, SciELO e BVS, com os descritores: depressão AND microbiota intestinal AND neurotransmissores. A pesquisa foi conduzida entre março e novembro de 2024. Os critérios de inclusão adotados foram artigos originais nos idiomas português e inglês, publicados entre 2016 e 2024. Os critérios de exclusão foram: resumos simples, pesquisas com animais, teses, e relatos de caso. Os principais resultados mostraram que a microbiota intestinal exerce influência significativa na regulação de neurotransmissores como dopamina, serotonina e GABA, impactando diretamente a saúde mental; dessa forma, a disbiose intestinal pode comprometer esses mecanismos regulatórios, favorecer a inflamação sistêmica e, consequentemente, exacerbar os sintomas depressivos. Conclui-se que a microbiota intestinal afeta diretamente a produção e modulação de neurotransmissores por meio da relação eixo intestino-cérebro. Interação mediada, principalmente, pelo nervo vago, que conecta o trato gastrointestinal ao sistema nervoso central, transmitindo sinais do intestino para o cérebro e vice-versa, modulando a atividade neuronal e afetando processos cognitivos, levando a sintomas depressivos.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal, Neurotransmissores, Depressão.

ABSTRACT: The gut microbiota exerts a direct influence on mental health through the gut-brain axis. It modulates the production and release of neurotransmitters fundamental to the regulation of mood, motivation, and behavior. Alterations in the microbiota can impair this communication, resulting in neurochemical imbalances associated with depression. This study aimed to analyze how alterations in the gut microbiota influence the regulation of neurotransmitters and their impacts on the development of depression. This is a descriptive study, conducted through an integrative review in the PubMed, SciELO, and BVS databases, using descriptors: depression AND gut microbiota AND neurotransmitters. The research was conducted between March and November 2024. The inclusion criteria adopted were original articles in Portuguese and English, published between 2016 and 2024. The exclusion criteria were: simple abstracts, animal studies, theses, and case reports. The main results showed that the gut microbiota exerts a significant influence on the regulation of neurotransmitters such as dopamine, serotonin, and GABA, directly impacting mental health; thus, intestinal dysbiosis can compromise these regulatory mechanisms, promote systemic inflammation, and consequently exacerbate depressive symptoms. It is concluded that the gut microbiota directly affects the production and modulation of neurotransmitters through the gut-brain axis. This interaction is mediated primarily by the vagus nerve, which connects the gastrointestinal tract to the central nervous system, transmitting signals from the gut to the brain and vice versa, modulating neuronal activity and affecting cognitive processes, leading to depressive symptoms.

Keywords: Gut Microbiota, Neurotransmitters, Depression

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior, também conhecido como depressão é uma doença que afeta diretamente a saúde mental e física. Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde, mundialmente, cerca de 300 milhões de pessoas sofrem de depressão. Independentemente do nível de renda do país, pessoas com depressão frequentemente não são diagnosticadas corretamente, e indivíduos sem o transtorno também costumam receber diagnósticos equivocados⁽¹⁾. Segundo Pickina Diniz *et al.* (2020) o diagnóstico deve ser realizado com base nos critérios DSM-IV (Manual de Diagnóstico e Estatístico

de Transtorno Mental) em que é obrigatório ter a presença de no mínimo cinco sintomas em um período de duas semanas, como; humor depressivo, perda de interesse nas atividades cotidianas, perda ou ganho de peso corporal, hipersonia ou insônia, falta de energia, pensamentos contínuos de morte, perda de concentração e pensamentos inapropriados⁽²⁾.

Com relação a fisiopatologia da depressão, conforme apontado por Aleksandra Góralczyk *et al.* (2022), a disfunção das monoaminas está diretamente relacionada a esse processo, em que ocorre uma redução de substâncias bioquímicas derivadas de aminoácidos. As principais são, dopamina, serotonina, noradrenalina, as quais desempenham o papel de neurotransmissores⁽³⁾.

Segundo Liang *et al.* (2018) na depressão os níveis de cortisol se encontram aumentados, pois ocorre a sinalização entre os neurônios no hipotálamo, que libera Corticotrofina, e estimula as células endócrinas na glândula pituitária a secretar hormônios Adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH irá estimular as células endócrinas na glândula adrenal a secretar hormônios glicocorticoides como o cortisol, onde esse cortisol é liberado em resposta ao estresse⁽⁴⁾. Além disso, a microbiota intestinal tem um papel importante na modulação do eixo HPA (hipotalâmico-pituitário-adrenal), uma via fisiológica fundamental na resposta ao estresse. Alterações na microbiota podem aumentar a atividade do eixo HPA, resultando em níveis elevados de cortisol, o que pode contribuir para a hipercortisolemia, frequentemente observada em pacientes com depressão. O estresse crônico, combinado com a disbiose intestinal, pode levar a uma série de alterações no sistema nervoso central (SNC), prejudicando a função de neurotransmissores e exacerbando os sintomas depressivos⁽⁴⁾.

A depressão possui uma relação direta com o intestino através do eixo Intestino-Cérebro, onde esse eixo possui um papel importante na regulação das funções cerebrais. Segundo Bharwani *et al.* (2016) a microbiota intestinal está diretamente relacionada a fatores emocionais, comportamental e até mesmo no desenvolvimento do cérebro. O eixo Intestino-Cérebro possui uma comunicação bidirecional, por meio de neurônios, sistema imune e sistema endócrino, além do sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso entérico (SNE). Essa comunicação ocorre através de nervos aferentes e eferentes, sendo principal o nervo vago, o qual desempenha um papel crucial na transmissão de informações do intestino para o cérebro. Já o SNE irá regular e modular as funções de movimentos, de secreções e das atividades das células endócrinas do trato gastrointestinal

(TGI). Enquanto o SNC irá agir na regulação das funções secretoras e sensoriais, e até mesmo na mobilidade do trato gastrointestinal⁽⁵⁾.

A microbiota intestinal humana é um ecossistema altamente complexo composto por trilhões de microrganismos que incluem bactérias, vírus, fungos, que desempenham papéis vitais na digestão dos alimentos, na produção de vitaminas, na modulação do sistema imunológico e na regulação de diversos processos fisiológicos. Além dessas funções essenciais, pesquisas recentes têm sugerido que a microbiota também exerce um papel importante na modulação do sistema nervoso central (SNC), afetando diretamente o humor e o comportamento, especialmente em relação a distúrbios psiquiátricos como a depressão⁽³⁾.

A disbiose é um desequilíbrio na microbiota intestinal, que predispõe a algumas patologias, podendo estar relacionada a má alimentação, estresse, idade avançada, uso excessivo de antibiótico, exposição à toxinas, pH intestinal e algumas doenças, como AIDS e câncer. A disbiose afeta diretamente os neuroquímicos, como a serotonina, acetilcolina, dopamina, noradrenalina e o Ácido gama-aminobutírico, sendo que estes neuroativos afetam diretamente o cérebro do hospedeiro⁽⁶⁾.

Embora haja uma literatura extensa sobre o tema, ainda existe uma lacuna quanto às alterações na microbiota e seu impacto no desenvolvimento da depressão. Assim, este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão integrativa da literatura para analisar de que forma as alterações na microbiota intestinal influenciam a regulação dos neurotransmissores e quais os impactos dessas mudanças no desenvolvimento da depressão.

MÉTODOS

Para alcançar o objetivo proposto, foi utilizado como método uma revisão integrativa da literatura. Esse tipo de estudo é utilizado para identificar, sintetizar e realizar uma análise ampla dos dados apresentados, a fim de possibilitar uma leitura mais comprehensiva do tema. O método faz uma síntese dos vários estudos existentes, o que possibilita conclusões acerca de uma característica de um campo de estudo⁽⁷⁾.

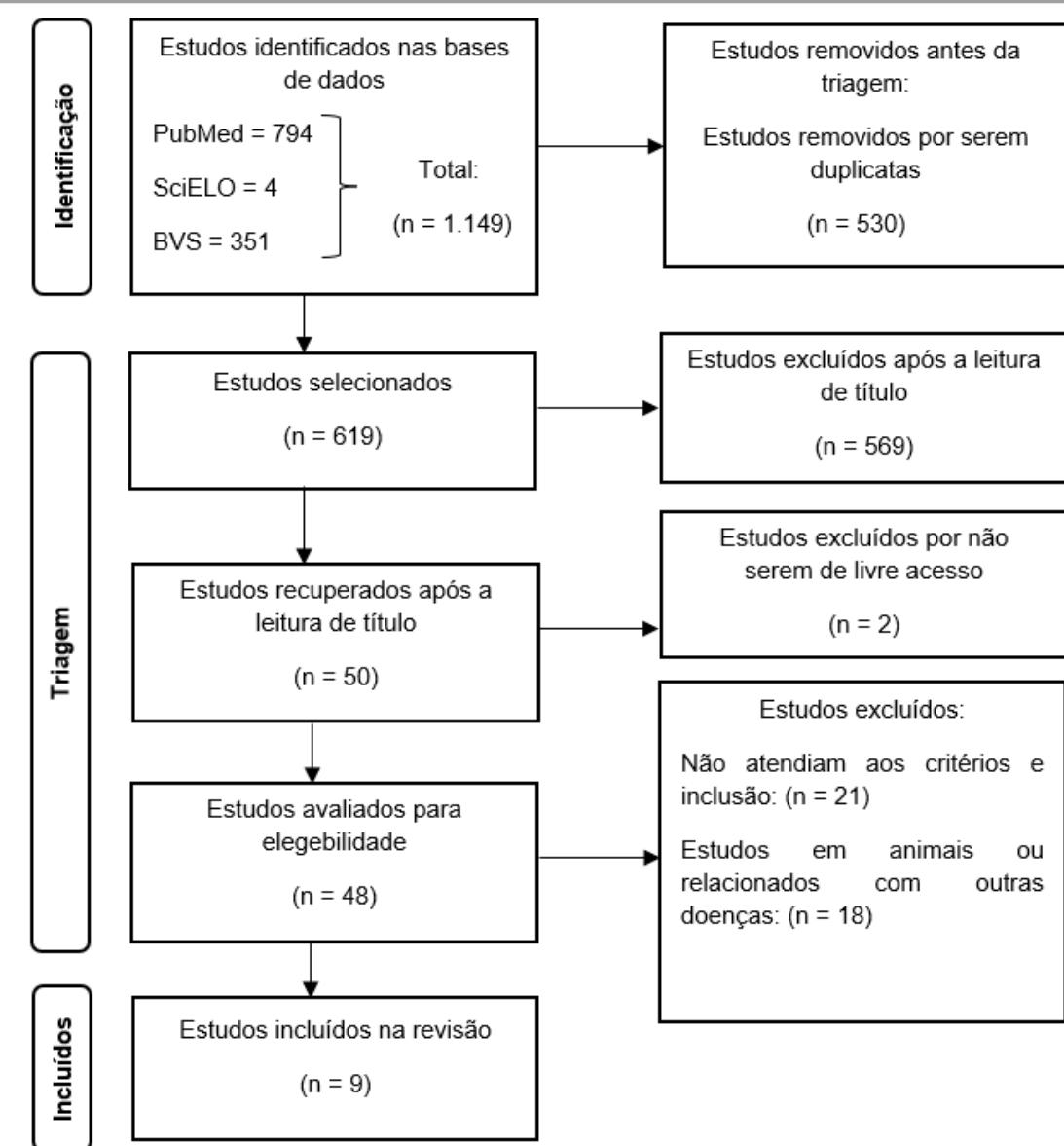
Para conduzir o estudo, elaborou-se a seguinte questão norteadora, “Como a microbiota intestinal influencia a regulação dos neurotransmissores e qual o impacto dessa interação na manifestação da depressão?”

Para responder à pergunta norteadora, foram realizadas buscas na literatura através das seguintes bases bancos de dados, Scientific Electronic Library On-line (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para seleção dos artigos foram considerados os seguintes descritores em saúde combinados com operadores booleanos: Depression AND gut microbiota AND neurotransmitters.

No processo de triagem dos estudos foram adotados como critérios de inclusão, artigos originais sendo eles nos idiomas de português e inglês, no período de 2016 a 2024. Para critérios de exclusão definiram-se: resumos, pesquisas em animais, teses, relatos de casos, opiniões de especialistas e dissertações.

A seleção ocorreu por meio de leitura de títulos, resumos e quando necessário a leitura na íntegra dos textos como forma de selecioná-los de acordo com os critérios exigidos. Foram localizados no total 1149 artigos, sendo 794 da base de dados PubMed e 351 no BVS e 4 artigos da base de dados SciELO. Após o processo de triagem, foram selecionados 9 artigos para extração de dados (Figura1). A interpretação dos dados foi fundamentada nos resultados da avaliação criteriosa dos artigos selecionados. Foi realizada a comparação com o conhecimento teórico, identificação de conclusões e implicações resultantes da revisão integrativa.

Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos para a revisão integrativa da literatura



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final da triagem, todos estudos elegidos apresentaram como desenho metodológico, revisões narrativas da literatura. Os dados dos nove artigos incluídos foram organizados no Quadro 1, contendo as seguintes informações: autor/ano, objetivo do estudo, principais resultados.

Quadro 1 – Características dos artigos selecionados

Autor/Ano	Objetivo do estudo	Principais Resultados
-----------	--------------------	-----------------------

Diniz <i>et al.</i> (2020) ⁽²⁾	Descrever as alterações dos neurotransmissores 5-hidroxitriptamina e norepinefrina, em quadros depressivos, e algumas de suas funções.	Existe uma relação entre baixos níveis de serotonina e o desenvolvimento de sintomas depressivos. A norepinefrina é relevante na resposta ao estresse e está associada a alterações no humor. O papel da dopamina na motivação e recompensa, que também pode ser afetado na depressão.
Góralczyk-Bińkowska <i>et al.</i> (2022) ⁽³⁾	Discutir as relações entre microbiota, intestino e cérebro. Resumindo o conhecimento sobre as vias envolvidas nessa comunicação bidirecional.	A alteração da microbiota intestinal pode ter um papel significativo em transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade. Os autores sugerem intervenções que visam restaurar um equilíbrio saudável da microbiota podem contribuir para a redução dos sintomas psiquiátricos
Liang <i>et al.</i> (2018) ⁽⁴⁾	Reconhecer a Depressão a partir do Eixo Microbiota–Intestino–Cérebro.	Desvios na composição da microbiota podem levar a alterações neuroquímicas que contribuem para o desenvolvimento da depressão.
Silva (2021) ⁽⁶⁾	Verificar o mecanismo de ação e a influência dos psicobióticos, ou seja, qualquer desempenho de fatores exógenos mediados por microrganismos, e que exerçam benefícios na regulação e manutenção da saúde mental.	Os psicobióticos têm potencial para serem utilizados como uma abordagem terapêutica para a saúde mental, podendo influenciar positivamente em transtornos como ansiedade e depressão.
Liu <i>et al.</i> (2023) ⁽⁸⁾	Descrever a associação entre disbiose e depressão, as	A disbiose intestinal está associada a alterações na produção de

	interações medicamento-microbiota no tratamento com antidepressivos e as potenciais transformações clínicas de terapias direcionadas a microbianos para a depressão.	neurotransmissores, como a serotonina, e que os metabólitos microbianos podem influenciar a permeabilidade intestinal e a resposta inflamatória.
Longo <i>et al.</i> (2023) ⁽⁹⁾	Explorar as vias interconectadas do eixo microbiota-intestino-cérebro, focando nos papéis do nervo vago e do glucagon como o peptídeo-1 no controle do apetite e no desenvolvimento da obesidade e diabetes.	O estudo explorou todas as vias de comunicação do eixo microbiota-intestino-cérebro mostrando que esse processo é crucial na regulação do comportamento alimentar. Além disso, o microbioma está implicado na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e vice-versa, fornecendo uma possível ligação entre a microbiota intestinal e a depressão.
Gao <i>et al.</i> (2020) ⁽¹⁰⁾	Resumir o papel potencial do triptofano e de seus metabólitos como moléculas sinalizadoras entre a microbiota intestinal e as funções cerebrais.	A microbiota intestinal desempenha um papel significativo na regulação do metabolismo do triptofano, influenciando a disponibilidade de serotonina e, consequentemente, impactando a saúde mental e o comportamento
Teleanu <i>et al.</i> (2019) ⁽¹¹⁾	Descrever os neurotransmissores mais importantes, amplamente classificados em canônicos e neurotransmissores não canônicos, e explicar sua ligação com algumas das	Os neurotransmissores são fundamentais para a regulação de processos fisiológicos e comportamentais e que sua desregulação está intimamente relacionada a várias doenças neurológicas.

	condições neurológicas mais relevantes.	
Lach <i>et al.</i> (2018) ⁽¹²⁾	Discutir o papel do eixo microbiota–intestino–cérebro na ansiedade e depressão, e como peptídeos de sinalização derivados do intestino provavelmente são mediadores importantes nesse processo.	Peptídeos intestinais, como o neuropeptídeo GLP-1 e o peptídeo PYY, desempenham um papel significativo na regulação do humor e da resposta ao estresse

Pesquisas apontam que a relação entre a microbiota intestinal e a saúde mental ocorre por meio de diferentes mecanismos, como a produção de substâncias bioativas, incluindo neurotransmissores⁽⁴⁾. Essa relação foi enfatizada por Liang *et al.* (2018), em que os autores relataram que a disbiose intestinal pode influenciar nos canais de comunicação, afetando diretamente os circuitos cerebrais responsáveis pela regulação emocional. A presença de bactérias intestinais específicas, como lactobacillus e bifidobacterium pode afetar a síntese de neurotransmissores, como serotonina, dopamina e ácido gama-aminobutírico (GABA), que estão intimamente envolvidos no controle do humor e da motivação⁽⁴⁾.

Conforme apontado por Lanxiang *et al.* (2023) compostos produzidos pela microbiota, como ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), podem influenciar a função cerebral, promovendo ou atenuando os sintomas de depressão. Neste contexto, os (SCFAs) como o butirato, acetato e propionato são importantes mediadores da comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro^(8;13). Esses metabolitos, produzidos principalmente pela fermentação de fibras alimentares pela microbiota, são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e exercer efeitos neuroprotetores e moduladores no SNC. O butirato, por exemplo, é descrito como um agente anti-inflamatório⁽¹³⁾, capaz de reduzir a ativação da micróglia, células imunológicas no cérebro que, quando superativadas, têm sido associadas à patogênese da depressão. O butirato também atua na inibição da histona desacetilase, responsável por promover a expressão de genes neuroprotetores, impactando diretamente na neuroplasticidade⁽⁸⁾.

A ideia de que a microbiota intestinal, ao influenciar a produção de SCFAs, pode impactar diretamente a expressão de receptores e enzimas envolvidas na síntese e degradação de neurotransmissores sugere que a microbiota desempenha um papel mais abrangente na modulação dos processos neuroquímicos. Assim, a microbiota não apenas modula a produção de neurotransmissores, mas também a capacidade do organismo de responder a eles, o que implica que o impacto da microbiota na depressão é mediado por múltiplos mecanismos interligados⁽⁸⁾.

As citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , podem interferir nas vias de sinalização cerebral e na função dos neurotransmissores, levando a alterações emocionais e comportamentais⁽⁶⁾. A ativação crônica de vias inflamatórias pode afetar a função cerebral, especialmente em áreas envolvidas na regulação emocional e no processamento de recompensas, como córtex pré-frontal e o sistema límbico, podendo também agravar os sintomas depressivos. As vias inflamatórias permitem modular uma inflamação sistêmica e local, que ocorre através das citocinas e outros mediadores inflamatórios, como células Th17 e as células T reguladoras (Treg)⁽⁸⁾.

O sistema imunológico desempenha um papel central na comunicação intestino-cérebro, estimulando a produção de citocinas (moléculas de sinalização inflamatória) que atuam como mediadores da inflamação. Quando a microbiota está em desequilíbrio (disbiose), pode ocorrer uma ativação crônica do sistema imunológico, resultando em uma inflamação sistêmica que afeta o cérebro e pode contribuir para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos⁽¹⁴⁾. Além disso, a microbiota intestinal influencia diretamente a homeostase emocional, sendo capaz de alterar a expressão de genes envolvidos no estresse e na inflamação, fatores que podem predispor ao desenvolvimento de transtornos como a depressão⁽⁸⁾.

EIXO INTESTINO-CÉREBRO

Silva & Verruck (2021) retrata o conceito de eixo intestino-cérebro, onde descreve uma comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro, mediada por mecanismos nervosos, hormonais e imunes. Assim, pode-se dizer que o eixo intestino-cérebro é uma via de comunicação complexa entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso entérico (SNE), que é um sistema nervoso localizado no trato gastrointestinal. O eixo intestino-cérebro tem se mostrado uma via essencial para a modulação de várias funções

fisiológicas e comportamentais, incluindo o humor, o estresse, a cognição, a ansiedade e a depressão^(6;14).

A microbiota intestinal desempenha um papel crucial nesse processo, influenciando diretamente a saúde mental, tendo a capacidade de produzir ou modular a produção de neurotransmissores que afetam diretamente o cérebro^(6;14). Entre os neurotransmissores mais importantes estão: serotonina, GABA e dopamina. A microbiota intestinal também desempenha um papel crucial na regulação do sistema imunológico. Quando a microbiota está desequilibrada (disbiose), pode ocorrer uma ativação excessiva do sistema imunológico⁽⁶⁾.

A principal via neural que conecta o intestino ao cérebro é o nervo vago, uma via bidirecional. Ele é responsável por muitas funções corporais, incluindo a regulação da digestão, frequência cardíaca, e o controle do estresse. No contexto da depressão, a função do nervo vago se torna ainda mais relevante, uma vez que ele desempenha um papel crucial em como o cérebro recebe informações sobre o estado do intestino. Quando a microbiota intestinal está em desequilíbrio, ela envia sinais ao cérebro que podem influenciar negativamente o humor, promovendo sintomas de ansiedade e depressão⁽⁶⁾.

Ademais, a função do nervo vago é essencial na modulação da resposta ao estresse, e os micro-organismos intestinais, podem modular a atividade do nervo vago, afetando a sinalização cerebral. Em indivíduos com depressão, a resposta ao estresse costuma ser desregulada, com uma produção excessiva de cortisol e hiperatividade do eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal)^(9;15). A estimulação do nervo vago tem o potencial de reduzir a produção de cortisol e promover uma resposta ao estresse mais equilibrada, o que poderia ser uma estratégia terapêutica útil para regular o estresse em pacientes depressivos, contribuindo para a melhora do quadro clínico^(6;16).

Segundo Susanna Longo *et al.* (2023) o nervo vago também está envolvido na regulação da inflamação e do metabolismo, processos que têm mostrado estar interligados com a depressão. Em muitos casos de depressão, observa-se um aumento da inflamação sistêmica, que pode prejudicar a função cerebral e exacerbar os sintomas depressivos. A estimulação do nervo vago, ativa o reflexo vagal anti-inflamatório, podendo ajudar a reduzir a inflamação, com um efeito protetor sobre o cérebro⁽⁹⁾.

A regulação do metabolismo energético desempenha um papel importante, pois o nervo vago envia sinais ao cérebro sobre a quantidade de alimentos presentes no trato gastrointestinal, modulando a sensação de fome e saciedade. Esses sinais intestinais

também regulam o gasto energético, a síntese de gordura e a utilização de glicose. Nesse contexto, alterações na microbiota intestinal podem gerar distúrbios de apetite e comportamento alimentar, frequentes em pessoas com depressão — seja pela perda de apetite, seja pelo aumento do consumo de alimentos pouco saudáveis⁽⁹⁾.

Além disso, o nervo vago influencia áreas do cérebro, como o hipotálamo, responsáveis pela regulação do comportamento alimentar e do metabolismo energético. Assim, sua modulação pode representar uma estratégia eficaz para tratar distúrbios alimentares e metabólicos associados à depressão, contribuindo também para o equilíbrio emocional dos pacientes⁽⁹⁾.

NEUROTRANSMISSORES

Os neurotransmissores fazem parte de sistemas dinâmicos de interação que regulam tanto as funções fisiológicas do sistema nervoso central (SNC) quanto as respostas patológicas envolvidas em diversas doenças. O SNC, composto principalmente pelo cérebro e pela medula espinhal, é responsável por processar e integrar informações provenientes de todo o corpo, comunicando-se com o sistema nervoso periférico (SNP) por meio de sinais transmitidos entre os neurônios, células especializadas no envio e recebimento de informações⁽¹¹⁾.

Essa comunicação neuronal ocorre nas sinapses, que são as junções entre os neurônios, e é mediada pelos neurotransmissores. Essas moléculas químicas são liberadas pelo neurônio pré-sináptico e atuam sobre o neurônio pós-sináptico, transmitindo a mensagem nervosa. Dependendo do local e do modo de ação nos receptores, os neurotransmissores podem produzir diferentes efeitos, modulando diversas funções corporais e mentais. O equilíbrio dessas interações é essencial para o funcionamento adequado do sistema nervoso, e sua disfunção pode resultar em distúrbios neurológicos e neurodegenerativos⁽¹¹⁾.

Por meio dessa comunicação neural, os neurotransmissores podem modular a resposta ao estresse, a motivação, o prazer e a cognição. Quando há um desequilíbrio desses neurotransmissores, pode surgir sintomas depressivos⁽⁶⁾. Entre os mais estudados na depressão estão a serotonina, dopamina e norepinefrina. A produção e a liberação dos mesmos são amplamente influenciadas pela microbiota intestinal⁽⁶⁾.

Pickina Diniz *et al.* (2020) abordam a teoria monoaminérgica da depressão, segundo a qual a disfunção dos sistemas de neurotransmissores, como serotonina (5-HT),

dopamina (DA) e noradrenalina (NA), constitui um dos principais mecanismos patofisiológicos do transtorno. A falta de uma interação adequada entre esses neurotransmissores contribui para os sintomas cognitivos e emocionais da depressão, como dificuldades de memória e processamento de recompensas⁽²⁾.

A serotonina desempenha um papel fundamental na regulação do humor, do sono, do apetite e do comportamento social. Além disso, está envolvida em funções cognitivas, como a memória e a tomada de decisão. No contexto da depressão, a diminuição da atividade serotoninérgica pode levar a um estado de humor deprimido e à falta de prazer nas atividades cotidianas. A redução dos níveis de serotonina, ou uma disfunção nos seus receptores, tem sido amplamente associada à sintomatologia depressiva, evidenciando sua importância no equilíbrio emocional e psicológico^(2;17;18).

A noradrenalina e a dopamina são outros dois neurotransmissores chave envolvidos na depressão, especialmente em sua forma atípica, que é caracterizada por apatia, anedonia e fadiga. A noradrenalina possui especial importância nas respostas ao estresse e na regulação do estado de alerta. Ela está envolvida no controle da atenção, no processamento do estresse e na vigilância, além de desempenhar papel fundamental na regulação do sono e no controle da energia. A diminuição dos níveis de noradrenalina pode afetar a motivação, o prazer e a capacidade de concentração, contribuindo para sintomas como fadiga e dificuldades em lidar com situações estressantes. Esses efeitos estão frequentemente associados à depressão, em que a deficiência de noradrenalina pode reduzir a motivação e dificultar a adaptação ao estresse⁽²⁾.

A dopamina está intimamente relacionada aos sistemas de recompensa e motivação, sendo sua disfunção um componente importante na depressão. Esse neurotransmissor é fundamental para a motivação, o prazer e a recompensa, além de integrar uma rede neuronal complexa que influencia a coordenação motora, os processos de aprendizagem e o comportamento. A redução dos níveis de dopamina está associada à perda de prazer em atividades cotidianas, um sintoma central do transtorno depressivo⁽²⁾.

Em indivíduos com depressão, pode ocorrer uma hipofunção dopaminérgica, resultando em anedonia e apatia. A degeneração de neurônios dopaminérgicos, especialmente no estriado, também pode comprometer a função motora, ocasionando sintomas como tremores e rigidez muscular. Dessa forma, a disfunção dopaminérgica pode desencadear um ciclo vicioso de desmotivação, falta de energia e desinteresse pelas atividades diárias, agravando o quadro depressivo⁽²⁾.

A microbiota intestinal pode influenciar a produção de dopamina por várias vias, principalmente por meio da modulação dos níveis de precursores e enzimas envolvidas na síntese da dopamina. A dopamina é sintetizada a partir de um aminoácido chamado tirosina, que é convertido em dopamina por meio de uma série de reações enzimáticas⁽²⁾. Certas bactérias intestinais influenciam a disponibilidade de tirosina e fenilalanina, precursores essenciais para a produção de dopamina. A microbiota pode, portanto, afetar a quantidade desses precursores disponíveis para o cérebro, regulando indiretamente a produção de dopamina. Estudos mostram que algumas espécies de bactérias intestinais, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, têm a capacidade de produzir dopamina⁽⁴⁾.

É relevante destacar a importância de outros sistemas neuroquímicos na depressão, como os sistemas de GABA, glutamato e peptídeos neurotróficos. O GABA é sintetizado a partir do glutamato por meio da enzima glutamato descarboxilase, com a participação do fosfato piridoxal. Esse neurotransmissor exerce papel fundamental na modulação da excitabilidade neuronal, atuando na redução da atividade excessiva dos neurônios e equilibrando os sistemas excitatórios, como o glutamatérgico, o que contribui para a manutenção da estabilidade mental⁽⁴⁾.

Além disso, o GABA é essencial na regulação do humor e da ansiedade, promovendo um efeito calmante sobre o cérebro e auxiliando no controle de funções como o sono, a ansiedade e a coordenação motora. A hipofunção do sistema GABAérgico tem sido associada ao aumento da ansiedade, à dificuldade de relaxamento e à elevação do estresse e da irritabilidade, fatores que podem contribuir para o desenvolvimento ou agravamento dos sintomas depressivos^(4;15).

A microbiota intestinal pode influenciar os níveis de GABA de várias maneiras, uma delas é por meio da modulação da expressão enzimas, como a glutamato descarboxilase, cuja atividade é impactada por SCFAs curta. Isso afeta diretamente a síntese de GABA e sua interação com o cérebro. A disfunção no sistema GABAérgico tem sido implicada em várias condições psiquiátricas, incluindo a depressão. A diminuição da atividade de GABA pode contribuir para a hiperatividade cortical, o que está associada a um aumento dos sintomas ansiosos e depressivos⁽¹⁰⁾.

O glutamato, o principal neurotransmissor excitatório, também está envolvido na depressão⁽¹⁰⁾. Embora tradicionalmente fosse mais associado à excitação neural e à aprendizagem, a evidência de sua disfunção em pacientes com depressão tem ganhado destaque. O glutamato está envolvido na transmissão sináptica rápida e no processo de

plasticidade sináptica (mudanças nas conexões entre os neurônios). A disfunção do sistema glutamatérgico pode resultar em alterações na neuroplasticidade, afetando a capacidade do cérebro de adaptar-se a novos estímulos e formar novas conexões neuronais. Isso pode ser responsável por sintomas depressivos, como dificuldades cognitivas e diminuição da resposta emocional a estímulos positivos⁽⁶⁾. Destaca-se ainda que a ativação excessiva de receptores de glutamato, especialmente do receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) pode levar a neurotoxicidade e estresse oxidativo, processos que contribuem para a neuroinflamação observada na depressão⁽⁴⁾.

A redução de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), é outro aspecto de igual importância. O BDNF é essencial para a plasticidade neuronal e a regeneração do cérebro. A deficiência de BDNF é comumente observada em pacientes depressivos e está associada à redução da neurogênese, particularmente na região do hipocampo, uma área crucial para a regulação emocional e memória^(4;13).

Em um estudo recente, Kan Gao *et al.* (2020) sugere que a microbiota intestinal pode alterar o metabolismo do triptofano, um aminoácido essencial que desempenha um papel crucial em diversos processos fisiológicos, sendo precursor da serotonina, um neurotransmissor fundamental para a regulação do humor, sono e apetite⁽¹⁰⁾.

As bactérias intestinais podem influenciar diretamente a conversão do triptofano, interagindo com as enzimas responsáveis pelas vias de metabolização do triptofano, como as vias da serotonina e quinurenina. Na via da serotonina, o triptofano é convertido inicialmente em 5-hidroxitriptofano (5-HTP), que, por sua vez, é convertido em serotonina (5-HT). O desequilíbrio nos níveis de serotonina tem sido associado a distúrbios como depressão, ansiedade e esquizofrenia. Além disso, diversas bactérias intestinais, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, são capazes de produzir triptofano a partir de compostos derivados da dieta. Esse processo pode aumentar a disponibilidade de triptofano para o organismo, influenciando diretamente na produção de serotonina e outros metabólitos relacionados⁽¹⁰⁾.

Outra via importante é a fermentação do triptofano, que ocorre por ação dos micro-organismos intestinais. Este processo resulta na produção de intermediários bioativos que afetam tanto o funcionamento do sistema nervoso quanto a resposta inflamatória. A modulação da inflamação pode, por sua vez, interferir na atividade do triptofano nas vias de quinurenina, que também desempenham um papel relevante no equilíbrio emocional e na função cognitiva⁽¹⁰⁾.

Raluca Ioana Teleanu *et al.* (2022) descreve como os neurotransmissores não atuam de forma isolada, mas sim como parte de redes complexas no cérebro. A interação entre diferentes sistemas neurotransmissores pode influenciar na gravidade e nos sintomas de distúrbios neurológicos. Um dos principais pontos discutidos pelos autores é a interação complexa entre os neurotransmissores e as redes neuronais⁽¹¹⁾.

A desregulação dos neurotransmissores é um tema central no estudo de Raluca Ioana *et al.* (2022), que destaca como a deficiência ou o excesso de determinados neurotransmissores pode estar diretamente associado ao desenvolvimento de doenças neurológicas e neurodegenerativas. Nesse contexto, a acetilcolina é apresentada como um dos neurotransmissores mais importantes para o funcionamento adequado do sistema nervoso central (SNC), sendo amplamente distribuída tanto no sistema nervoso central quanto no periférico⁽¹¹⁾.

No SNC, a acetilcolina desempenha papel crucial em funções cognitivas, estando envolvida em processos como memória, atenção e aprendizado, especialmente em regiões como o hipocampo e o córtex cerebral. Já no sistema nervoso periférico (SNP), esse neurotransmissor atua principalmente na transmissão neuromuscular, sendo liberado nas junções neuromusculares para induzir a contração muscular, o que é essencial para o controle dos músculos esqueléticos e para o funcionamento do sistema nervoso autônomo⁽¹¹⁾.

A acetilcolina, por meio de seus efeitos nos receptores muscarínicos e nicotínicos, pode influenciar a atividade dopaminérgica e serotonérgica, dois sistemas cruciais no controle do humor. Em estados de depressão, há uma hiperatividade do sistema colinérgico, o que pode afetar o equilíbrio dos sistemas neurotransmissores envolvidos na regulação do humor, exacerbando os sintomas depressivos⁽¹¹⁾.

HORMÔNIOS PEPTÍDICOS

Gilliard Lach *et al.* (2018) relata como os peptídeos intestinais desempenham um papel importante na comunicação entre o eixo intestino-cérebro, atuando como mensageiros químicos. A microbiota intestinal tem um papel crucial na modulação da produção e liberação desses peptídeos intestinais⁽¹²⁾.

Estudos demonstram que a composição bacteriana do intestino pode influenciar a síntese de peptídeos como *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), *peptide YY* (PYY) e grelina, alterando assim, a resposta emocional e a regulação do comportamento. Os peptídeos

intestinais modulam os sistemas neurotransmissores como dopamina, serotonina e GABA, que são amplamente reconhecidos por sua influência nos transtornos psiquiátricos, como ansiedade e depressão⁽¹²⁾.

O GLP-1 é um peptídeo produzido pelas células L em resposta à ingestão de alimentos, especialmente carboidratos e lipídios. Tem um papel importante na regulação do apetite, nível de glicose no sangue e função cerebral. Estudos mostram que a produção de GLP-1 é influenciada pela microbiota intestinal, e sua ação no cérebro pode ter efeitos antidepressivos e ansiolíticos. O GLP-1 atua no cérebro, promovendo neuroplasticidade e protegendo os neurônios contra danos. Ele também é capaz de modular o humor ao atuar em áreas do cérebro associadas à regulação emocional, como o hipocampo e o córtex pré-frontal⁽¹²⁾.

A ação do GLP-1 no contexto da depressão e outros transtornos emocionais é fortemente estudada em animais, em que existe uma associação entre o metabolismo da glicose e o desenvolvimento desses transtornos. Nesses estudos o aumento de GLP-1 modula o metabolismo e consequentemente traz melhorias nos sintomas depressivos⁽¹²⁾. Apesar de poucos estudos em humanos, a ação do GLP-1 na depressão já foi apontada. Em um estudo com pacientes com transtornos de humor e presença de déficits cognitivos, após a modulação da microbiota intestinal, foi constatado que o tratamento de 4 semanas com agonista GLP-1 reverteu os déficits cognitivos sem afetar parâmetros metabólicos, sugerindo que o alvo GLP-1 oferece efeitos benéficos em alguns sintomas que podem estar super-representados em transtornos psiquiátricos⁽¹⁹⁾. Assim, acredita-se que a localização dos receptores de GLP-1 e de GLP-1 no eixo intestino–cérebro ressalta a importância da microbiota na modulação do GLP-1 na regulação central da homeostase energética e, consequentemente, na influência sobre a depressão e a ansiedade associadas às disfunções metabólicas⁽¹²⁾.

Outro peptídeo intestinal destacado é o PYY. Este peptídeo é liberado pelo intestino em resposta à alimentação, particularmente após a ingestão de proteínas e lipídios. O PYY tem uma função bem estabelecida na inibição do apetite e na regulação da saciedade⁽²⁰⁾. O PYY também tem efeitos psiquiátricos, particularmente na modulação de ansiedade⁽¹²⁾. Desequilíbrios na microbiota intestinal podem resultar em níveis inadequados desse peptídeo, o que, por sua vez, pode impactar a regulação do apetite e aumentar a susceptibilidade à depressão e à ansiedade^(12;20). A produção e liberação do PYY também são influenciadas pelo estresse, e os pesquisadores propõem que a disbiose

intestinal (desequilíbrio na microbiota) pode contribuir para a disfunção dos sistemas de regulação emocional, aumentando os níveis de ansiedade e distúrbios do humor⁽¹²⁾.

A grelina, conhecido como o "hormônio da fome", também desempenha um papel importante no equilíbrio emocional. Embora tradicionalmente associado à regulação do apetite, o grelina tem efeitos relevantes no controle do estresse e da ansiedade⁽¹²⁾. A microbiota intestinal pode influenciar a liberação de grelina e alterar as respostas do corpo ao estresse. Em humanos, existe uma relação entre a microbiota intestinal e os níveis de grelina, onde a abundância relativa de táxons bacterianos como *Bacteroides* foi negativamente correlacionada com a grelina plasmática⁽²¹⁾.

Desregulações na grelina podem aumentar a susceptibilidade à depressão e ansiedade. A grelina pode agir em áreas do cérebro associadas à motivação e ao controle emocional, como o hipotálamo. O artigo sugere que ele também pode atuar no cérebro para regular a resposta ao estresse e afetar os níveis de ansiedade⁽¹²⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto da depressão, a microbiota intestinal exerce influência significativa na regulação de neurotransmissores como dopamina, serotonina e GABA, impactando diretamente a saúde mental. Além disso, estudos sobre a disbiose intestinal e suas consequências nos circuitos cerebrais envolvidos na regulação emocional reforçam a compreensão de que a saúde intestinal está intimamente conectada ao bem-estar psicológico.

As interações entre a microbiota intestinal e o cérebro ocorrem por meio de diversos mecanismos, como a modulação do sistema imunológico, a produção de neurotransmissores e a liberação de substâncias bioativas, incluindo os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs). Esses metabólitos, especialmente o butirato, desempenham papéis importantes na manutenção da homeostase neuronal e apresentam propriedades anti-inflamatórias. Dessa forma, contribuem para a redução da ativação excessiva da micróglia e para a proteção do cérebro contra processos inflamatórios crônicos, frequentemente associados à depressão. Por outro lado, a disbiose intestinal pode comprometer esses mecanismos, favorecendo a inflamação sistêmica e, consequentemente, exacerbando os sintomas depressivos.

Assim, torna-se evidente a importância de considerar a microbiota intestinal não apenas como um componente da digestão, mas como um elo essencial na regulação dos

processos neuroquímicos envolvidos na depressão. Portanto, compreender essas interações é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras e personalizadas, que considerem a complexa relação entre intestino e cérebro. Em síntese, a microbiota intestinal representa um alvo promissor para novas estratégias no tratamento da depressão.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Depressão. 2018. [17 telas]. Disponível em: URL: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acessado em: 28 mar 2024.
2. Diniz PJ, Neves SAO, Vieira ML. Ação dos Neurotransmissores Envolvidos na Depressão. *Ensaio e Ciências*. 2020; 24(4):437–443.
3. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022; Sep 24;23(19):11245.
4. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Int J Mol Sci.* 2018; May 29;19(6):1592.
5. Bharwani A, Mian MF, Foster JA, Surette MG, Bienenstock J, Forsythe P. Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; Jan; 63:217-27.
6. Silva CM. Eixo intestino-cérebro: relação entre consumo de probióticos e saúde mental. *Alimentos: Ciência, Tecnologia e Meio Ambiente*. 2021; Jun; 2(6):43-64.
7. Mendes KDS, Silveira RC de CP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2008; Oct;17(4):758–64.
8. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*. 2023; Apr; 90:104527.
9. Longo S, Rizza S, Federici M. Microbiota-gut-brain axis: relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes. *Acta Diabetol.* 2023; Aug;60(8):1007-1017.
10. Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr.* 2020; May 1;11(3):709-723.

11. Teleanu RI, Niculescu AG, Roza E, Vladâcenco O, Grumezescu AM, Teleanu DM. Neurotransmitters-Key Factors in Neurological and Neurodegenerative Disorders of the Central Nervous System. *Int J Mol Sci.* 2022; May 25;23(11):5954.
12. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics.* 2018; Jan;15(1):36-59.
13. Suda K, Matsuda K. Como os microrganismos afetam a depressão: mecanismos subjacentes via o eixo intestino-cérebro e o papel modulador dos probióticos. *Int J Mol Sci.* 2022 21 de jan; 23(3):1172.
14. Reyes-Martínez S, Segura-Real L, Gómez-García AP, Tesoro-Cruz E, Constantino-Jonapa LA, Amedei A, Aguirre-García MM. Neuroinflamação, Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro e Depressão: O Círculo Vicioso. *J Integr Neurosci.* 8 de maio de 2023; 22(3):65.
15. Della Vecchia A, Arone A, Piccinni A, Mucci F, Marazziti D. Sistema GABA na Depressão: Impacto na Fisiopatologia e Psicofarmacologia. *Medicina Curricular em Química* 2022; 29(36):5710-5730.
16. Senova S, Rabu C, Beaumont S, Michel V, Palfi S, Mallet L, Domenech P. Estimulação do nerf vague dans le traitement de la dépression [Estimulação e depressão do nervo vago]. *Presse Med.* 2019 dez; 48(12):1507-1519.
17. Kraus C, Castrén E, Kasper S, Lanzenberger R. Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Jun; 77:317-326.
18. Bremshey S, Groß J, Renken K, Masseck OA. O papel da serotonina na depressão - Um resumo histórico e direções futuras. *J Neuroquímica.* setembro de 2024; 168(9):1751-1779.
19. Mansur RB, Ahmed J, Cha DS, *et al.* Liraglutide promotes improvements in objective measures of cognitive dysfunction in individuals with mood disorders: a pilot, open-label study. *J Affect Disord.* 2017; 207:114–120.
20. Liu R, Zhang C, Shi Y, *et al.* Dysbiosis of gut microbiota associated with clinical parameters in polycystic ovary syndrome. *Front Microbiol.* 2017; 8:324.
21. Federico A, Dallio M, Tolone S, *et al.* Gastrointestinal hormones, intestinal microbiota and metabolic homeostasis in obese patients: effect of bariatric surgery.