



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO  
ESCOLA DE FARMÁCIA  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



JÚLIA FERNANDES LEITE

**MICROBIOTA HUMANA E SUAS RELAÇÕES COM DOENÇAS QUE PODEM  
ACOMETER OS SERES HUMANOS COM FOCO NA DEPRESSÃO**

*OURO PRETO*

*2023*

JÚLIA FERNANDES LEITE

**MICROBIOTA HUMANA E SUAS RELAÇÕES COM DOENÇAS QUE PODEM  
ACOMETER OS SERES HUMANOS COM FOCO NA DEPRESSÃO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Escola de Farmácia da Universidade de Ouro Preto.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando de Medeiros Teixeira

*OURO PRETO*

*2023*

## SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

L533m Leite, Julia Fernandes.

Microbiota humana e suas reações com doenças que podem acometer os seres humanos com foco na depressão. [manuscrito] / Julia Fernandes Leite. - 2023.

34 f.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Fernando de Medeiros Teixeira.  
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Microbioma. 2. Microbiota intestinal. 3. Prebiótico. 4. Probiótico. 5. Depressão. I. Teixeira, Luiz Fernando de Medeiros. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 579

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Júlia Fernandes Leite**

### **Microbiota Humana e suas relações com doenças que podem acometer os seres humanos com foco na Depressão**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 03 de abril de 2023

#### Membros da banca

Doutor - Luiz Fernando de Medeiros Teixeira - Orientador - Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto  
Doutora - Nayara Nascimento Toledo Silva - Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto  
Mestre - Larissa Silva Sampaio - Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto

Luiz Fernando de Medeiros Teixeira, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 04/04/2023



Documento assinado eletronicamente por **Luiz Fernando de Medeiros Teixeira, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 04/04/2023, às 17:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [http://sei.ufop.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **0504255** e o código CRC **2052751E**.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Deus, por ter guiado minhas decisões e permitido chegar até aqui.

À minha família, por vibrarem com minhas conquistas e por todo apoio e amor dedicados a mim. Vocês são luz na minha vida. E me inspiram a alçar voos cada vez mais altos.

Aos meus amigos e irmãos do coração, pelo incentivo, compreensão, carinho e torcida durante toda a caminhada. Nosso encontro é singular.

A República Lumiar, por ter sido LAR de amor durante os anos de Ouro Preto. Moradoras e ex-alunas que sempre confiaram no meu potencial, quando nem mesmo eu confiava.

À Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Escola de Farmácia e Farmácia Escola, agradeço pela formação gratuita e de qualidade, e pelo ensino que ultrapassa o profissional.

Por fim, agradeço ao professor Luiz Fernando de Medeiros Teixeira pela dedicação e comprometimento, e por não deixar eu desistir.

*“Porque eu descobri o segredo que me faz humano*

*Já não está mais perdido o elo*

*O amor é o segredo de tudo”*

*Emicida*

## **RESUMO**

O presente estudo trata sobre a microbiota humana e suas relações com doenças que podem acometer os seres humanos, com foco na depressão. Por meio de revisão bibliográfica utilizando a base de dados dos periódicos Capes, encontradas no SciElo, Google Acadêmico e Pubmed, verificou-se que vários trabalhos demonstram que o equilíbrio da microbiota humana intestinal é fundamental para a manutenção da saúde dos indivíduos que sofrem com a depressão e também a influência da disbiose, conseqüentemente a utilização da recomposição da microbiota humana como terapia alternativa para o tratamento desta doença. Esses estudos vêm contribuir para que possíveis novas terapias sejam implementadas, de modo a melhorar as condições de saúde dos seres humanos, proporcionando grandes benefícios à população.

**Palavras-chave:** Microbioma, Microbiota intestinal, Depressão, Prebiótico e Probiótico.

## **ABSTRACT**

The present study deals with the human microbiota and its relations with diseases that can affect humans, focusing on depression. By means of a literature review using the Capes periodicals database, found in SciElo, Google Scholar and Pubmed, it was verified that several works demonstrate that the balance of the human intestinal microbiota is fundamental for the maintenance of the health of individuals who suffer from depression and also the influence of dysbiosis, consequently the use of the recomposition of the human microbiota as an alternative therapy for the treatment of this disease. These studies come to contribute so that possible new therapies can be implemented to improve the health conditions of human beings, providing great benefits to the population.

**Keywords:** Microbiome, Gut Microbiota, Depression, Prebiotic and Probiotic.

## **LISTA DE ABREVIACOES**

DII - Doença Inflamatória Intestinal

IL-6 - Interleucina-6

IRSN - Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

ISRS - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

NIH - National Institutes of Health

PEF - Programa de Exercícios Físicos

PICS - Práticas Integrativas e Complementares

PMH - Projeto Microbioma Humano

PNPIC - Política Nacional de Práticas Integrativas

SUS - Sistema nico de Saúde

TCC - Terapia Cognitivo-Comportamental

TGI - Trato Gastrointestinal

TNF- $\alpha$  - Tumoral-alfa



## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
2.1. Objetivo Geral.....	12
2.2. Objetivos Específicos.....	12
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>14</b>
4.1. Microbiota intestinal.....	14
4.1.1. Origem.....	15
4.1.2. Função.....	17
4.1.3. Disbioses.....	19
4.2. Depressão.....	20
4.2.1. Tratamentos farmacológicos convencionais disponíveis no SUS.....	22
4.2.2. Tratamentos não farmacológicos disponíveis no SUS.....	22
4.2.3. Relação entre a microbiota intestinal e a depressão.....	23
4.2.4. Tratamentos por meio da reestruturação da microbiota.....	24
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>27</b>
<b>6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>28</b>

## 1. INTRODUÇÃO

No processo evolutivo, o ser humano tem sido co-habitado por trilhões de microrganismos, numa relação dinâmica e em equilíbrio simbiótico e comensalismo, devido a isso, cria-se um complexo ecossistema adaptativo, denominado Microbiota, esse por sua vez, tem relação direta com as mudanças fisiológicas no hospedeiro. Essa comunidade microbiana ocupa determinados nichos no hospedeiro que possuem distintas propriedades físico-químicas, tornando-se específicas desses sítios anatômicos (LLOYD-PRICE, J.et. al., 2016; BERG G.et. al., 2020).

Há aproximadamente uma década e meia teve início o desenvolvimento do Projeto Microbioma Humano (PMH), iniciativa do Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos apoiado por pesquisadores europeus e asiáticos, que vêm utilizando do avanço das ciências ômicas (Metagenômica, Transcriptômica, proteômica , metabolômica). Através da bioinformática esse projeto tem construído modelos epidemiológicos que associam mudanças do microbioma com várias doenças, dentre estas, a depressão (PROCTOR L.M et. al., 2019.; GÓMEZ-LOPES A.,2019).

Buscando entender tais mudanças e o paralelismo entre a microbiota humana e a relação saúde *versus* doença nos seres humanos, estudos recentes sobre o tema, demonstram que o conceito de saúde se torna cada vez mais complexo, e levantam novas questões, acerca do papel da diversidade da microbiota nos vários sítios anatômicos e seus efeitos e ações sobre organismos específicos, demonstrando a influência, da mesma em processos patogênicos, ocasionados por desequilíbrios denominados de disbiose, sendo um dos fatores que levam as patologias, tais como: obesidade, doenças infecciosas, aquelas que acometem trato vaginal e a depressão (MACKLAIM J.M. et. al.,2015; BROWN R.G. et. al., 2018; BARRETO B.A.P., 2018; SALOMÃO J.O. et. al., 2020).

Recentemente, tem havido um crescente interesse em investigar a relação entre a microbiota intestinal e a depressão. Estudos sugerem que a composição da microbiota intestinal pode afetar o comportamento e o funcionamento do cérebro, incluindo o desenvolvimento de transtornos mentais como a depressão. Acredita-se que a microbiota intestinal possa afetar a função cerebral por meio do eixo intestino-cérebro, que é uma complexa rede de comunicação entre o intestino e o

sistema nervoso central. Pesquisas têm mostrado que a alteração da microbiota intestinal por meio de probióticos e prebióticos pode melhorar os sintomas da depressão e reduzir o estresse. Além disso, estudos em animais também sugerem que a microbiota intestinal pode afetar a resposta aos antidepressivos (FOSTER & MCVEY NEUFELD, 2013; JANG et. al., 2018; WONG et. al., 2021).

Considerando o supramencionado, a relevância, bem como a atualidade do tema, este trabalho terá como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre o papel do microbiota e suas implicações na relação saúde versus doença do ser humano, e as perspectivas da aplicação desses conhecimentos na terapêutica da depressão.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

Realizar uma revisão bibliográfica a fim de demonstrar o importante papel do microbioma humano no manejo e tratamento da depressão, que acomete frequentemente a população em geral.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- Avaliar a relação entre a microbiota intestinal e a depressão;
- Avaliar a influência das disbioses na depressão;
- Descrever a utilização da recomposição da microbiota humana como prevenção e terapia complementar para o tratamento da depressão, relacionando-a com distúrbios da microbiota humana.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

A presente revisão será realizada por meio de um compilado de artigos técnico-científicos publicados nas plataformas, Scielo, Portal CAPES, Pub Med e Google Acadêmico, que abordam o tema “Microbiota Humana” e a sua importância na manutenção saúde *versus* doença e o seu impacto na condição de vida da população. Foram selecionados artigos de maior relevância, publicados nos últimos 20 anos, nos idiomas inglês e português, utilizando como palavras chaves os termos microbioma humano, microbiota, flora normal humana, depressão, psicobioticos, prebiótico e probiótico. Artigos anteriores às datas aqui definidas foram desconsiderados.

## 4. REVISÃO DA LITERATURA

### 4.1. Microbiota intestinal

O trato gastrointestinal (TGI) é um sistema complexo que inclui órgãos como boca, esôfago, estômago, intestino delgado, intestino grosso e ânus, ele é responsável por processar e absorver alimentos e nutrientes essenciais e eliminar resíduos, é revestido por uma camada de células especializadas, conhecidas como epitélio intestinal, que tem a importante função de proteger o sistema contra substâncias tóxicas, patógenos e outros invasores. A microbiota humana e o TGI estão intimamente relacionados. Sendo o TGI o local onde há maior parte da microbiota humana, que é composta por um conjunto de microrganismos que vivem em simbiose com o corpo humano, desempenhando funções essenciais para a manutenção da saúde do indivíduo ela pode ser encontrada em diversos locais do corpo, incluindo a pele, as mucosas oral, nasal e vaginal, mas principalmente no trato gastrointestinal (DAVIDS, 2016).

O TGI é habitado por milhares de espécies de bactérias, porém, dois filos se destacam, sendo um Gram negativo, conhecido como Bacteroidetes, incluindo os gêneros *Bacteroides* e *Prevotella*, e outro que abrange as bactérias Gram positivo como as Firmicutes, que se dividem em duas classes importantes sendo *Bacilli* e *Clostridia*, apresentando-se nos gêneros *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* e *Ruminococcus*, sendo predominantes no TGI (FORBES et. al. 2016).

A microbiota intestinal é capaz de modular o sistema imunológico do hospedeiro, o que influencia na regulação da inflamação e prevenção de doenças inflamatórias intestinais (SCHNEIDER et. al., 2012). Também é capaz de metabolizar diferentes tipos de nutrientes, como carboidratos, proteínas e lipídios, contribuindo para a manutenção da homeostase energética do hospedeiro (ZENG et al. 2016). Além disso, ela também é responsável pela produção de ácidos graxos de cadeia curta, que têm a capacidade de reduzir a inflamação intestinal e proteger contra o desenvolvimento de doenças crônicas, como obesidade e diabetes tipo 2 (COHEN et. al., 2017).

A importância da manutenção da diversidade e equilíbrio da microbiota intestinal para a saúde do hospedeiro, sugerem que alterações na microbiota

intestinal podem contribuir para o desenvolvimento de doenças gastrointestinais e não gastrointestinais (GHAISAS et. al., 2016). A composição da microbiota varia entre os indivíduos, dependendo de fatores como dieta, idade, uso de antibióticos, condições de saúde e localização geográfica (SENDER et. al., 2016).

Devido a isso, o Projeto Microbioma Humano (PMH) tem fornecido uma nova compreensão sobre a importância da microbiota para a saúde do homem, incluindo a regulação do sistema imunológico, a proteção contra patógenos e a metabolização de nutrientes. Além disso, os autores destacam que a caracterização da microbiota humana tem permitido o desenvolvimento de novas terapias para o tratamento de doenças (GILBERT, J. A. et al., 2018).

Objetivando a identificação de diferenças individuais na microbiota, o PMH, possibilita o desenvolvimento de abordagens personalizadas de tratamento para diversas condições de saúde (SENDER, R. et al., 2016). Além de as pesquisas realizadas pelo PMH, permitiu uma melhor compreensão da composição e função da microbiota humana em diferentes locais do corpo, isso é possível graças à importância da colaboração internacional entre cientistas para o avanço da pesquisa em microbiota humana (CHEN et. al., 2019).

Em suma, a microbiota intestinal é um ecossistema complexo e dinâmico de microrganismos que desempenham funções fisiológicas importantes para a saúde humana. Sua composição pode ser influenciada por diversos fatores, e seu desequilíbrio pode estar associado a várias doenças. Estudos adicionais são necessários para melhor entender a relação entre a microbiota intestinal e a saúde humana e para desenvolver terapias que possam modular a composição da microbiota intestinal para tratar ou prevenir doenças (BELIZÁRIO, et.al., 2018).

#### **4.1.1. Origem**

A origem da microbiota humana é multifatorial, envolvendo aspectos genéticos, ambientais e nutricionais, é uma comunidade complexa e dinâmica de microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal humano desde o nascimento, todavia, especula-se, sobre o estabelecimento de bactérias, antes mesmo do parto, na fase intrauterina do feto, porém, ainda sem muitos estudos que comprovem esta teoria (KENNEDY et. al., 2023).

Sendo, portanto, a microbiota intestinal, uma das primeiras comunidades microbianas que um indivíduo adquire. Alguns pontos podem ser mencionados como tipo de parto, dieta e uso de antibióticos. (FRANCINO., 2016)

Além disso, a microbiota intestinal é altamente variável entre os indivíduos e pode sofrer alterações ao longo da vida. Nos últimos anos, avanços significativos foram feitos na compreensão da composição, diversidade, dinâmica e função da microbiota intestinal, bem como nos fatores que a influenciam (GILBERT et al, 2018).

A evolução da microbiota se deu ao longo de milhões de anos e a relação entre o hospedeiro e a microbiota é mutualística, na qual os microrganismos contribuem para o bem-estar do hospedeiro por meio de funções metabólicas importantes, como a digestão de nutrientes, a produção de vitaminas e a regulação do sistema imunológico (BACKHED et al., 2005; NEISH, 2009).

Um dos principais fatores que afetam a microbiota intestinal é o tipo de parto. Em um parto vaginal, o recém-nascido entra em contato com uma grande diversidade de bactérias da microbiota materna, enquanto que em um parto por cesariana, o bebê é colonizado principalmente por bactérias da pele da mãe e do ambiente hospitalar. Isso pode levar a diferenças significativas na composição da microbiota intestinal entre os bebês nascidos por diferentes métodos (AZAD et al., 2013).

A amamentação também desempenha um papel importante na colonização da microbiota intestinal. O leite materno contém uma variedade de nutrientes, oligossacarídeos e fatores imunomoduladores que promovem o crescimento de bactérias na microbiota intestinal. Por outro lado, o uso de antibióticos pode afetar a diversidade e a composição da microbiota intestinal, aumentando o risco de infecções e doenças crônicas (HOUGHTLING, et. al., 2015).

Outro fator importante na dinâmica da microbiota intestinal é a idade. A composição da microbiota intestinal muda ao longo da vida, com uma maior diversidade em bebês e crianças e uma diminuição na diversidade em idosos. Além disso, a microbiota intestinal pode ser afetada por estresse, estilo de vida e exposição a patógenos (SUEZ, J. et. al., 2019).



A influência da dieta na microbiota intestinal, é outro ponto a ser discutido, e como as alterações na dieta podem levar a mudanças na composição da microbiota intestinal e na saúde do hospedeiro, daí a importância de uma dieta equilibrada e variada para manter uma microbiota intestinal saudável (SONNENBURG et al. 2016).

A ingestão de fibras, por exemplo, é crucial para o crescimento de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, que são importantes para a saúde intestinal e para a regulação do sistema imunológico. Por outro lado, o consumo excessivo de alimentos processados e ricos em gordura pode levar a alterações na composição da microbiota intestinal e aumentar o risco de doenças crônicas, como obesidade e diabetes (SANDER, et. al., 2016).

#### **4.1.2. Função**

Como falado anteriormente, a microbiota humana é composta por um conjunto diverso de microrganismos que habitam diferentes regiões do corpo humano, como a pele, as mucosas e o trato gastrointestinal. Nas últimas décadas, estudos realizados por pesquisadores, inclusive brasileiros, vêm contribuindo significativamente para a compreensão da função da microbiota e sua relação com a saúde humana (TAMANAHARA et al., 2020).

A microbiota intestinal pode desempenhar um papel importante na regulação do balanço energético do corpo humano, influenciando o desenvolvimento de doenças metabólicas, como a obesidade e a resistência à insulina (MARQUES et al. 2010).

Além disso, a microbiota intestinal tem sido associada à regulação da função imunológica, protegendo o organismo humano de infecções, sugerem que a microbiota intestinal pode modular a resposta imune local, prevenindo a colonização por bactérias não adaptadas e reduzindo a inflamação intestinal (GONÇALVES et al. 2018).

Recentemente, estudos brasileiros vêm investigando a relação entre a microbiota intestinal e a saúde cardiovascular, incluindo a prevenção de doenças como a aterosclerose e a hipertensão arterial. Pesquisas realizadas sugerem que a

microbiota intestinal pode influenciar o metabolismo de lipídios e a inflamação sistêmica, contribuindo para a saúde cardiovascular (VARGAS-ROBLES et al. 2021).

Ademais, a microbiota humana também tem sido investigada em diversas outras áreas da saúde, como na prevenção e tratamento de doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, demonstrando que a terapia com probióticos pode reduzir a inflamação intestinal e melhorar a qualidade de vida de pacientes com doença de Crohn (MACHADO et al. 2018).

Além disso, sugere-se que a microbiota vaginal tem um papel importante na saúde reprodutiva feminina, incluindo a prevenção de infecções do trato genital e a regulação da saúde materno-fetal durante a gestação (TORRES et al. 2020).

A microbiota intestinal pode influenciar a função cerebral e comportamento do hospedeiro. Os autores destacam que a microbiota intestinal pode afetar a produção de neurotransmissores e hormônios, e que o uso de probióticos pode ter efeitos benéficos na saúde mental (DINAN et al., 2011).

A relação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central, conhecido como eixo microbiota-intestinal-cérebro. Pesquisas realizadas mostram que a microbiota intestinal pode influenciar o comportamento humano, incluindo o humor, a cognição e o estresse através da produção de metabólitos que atuam no cérebro (REIS et al. 2018).

Os avanços na compreensão da microbiota intestinal abriram novas possibilidades para a prevenção e tratamento de doenças crônicas. O uso de probióticos e prebióticos, por exemplo, pode ajudar a restaurar a diversidade e a função da microbiota intestinal em indivíduos com doenças inflamatórias intestinais, diabetes e obesidade. Além disso, a terapia fecal tem sido explorada como um tratamento potencial para uma variedade de doenças, incluindo infecções intestinais resistentes a antibióticos e doenças inflamatórias intestinais (GUO et al., 2019).

Em resumo, a microbiota intestinal desempenha um papel crucial na saúde humana e tem sido objeto de intensa pesquisa nos últimos anos. A compreensão dos fatores que influenciam a composição e a função da microbiota intestinal pode

ajudar a prevenir e tratar doenças crônicas e melhorar a saúde humana de forma geral (PEKMEZ et. al. 2019).

#### **4.1.3. Disbioses**

O desequilíbrio na composição desta comunidade microbiana é conhecido como disbiose, o que pode levar a uma série de doenças, logo, identificar as disbioses, seus fatores de risco, suas consequências para a saúde e as possíveis abordagens terapêuticas é fundamental (LLOYD-PRICE et al.,2019).

Os fatores que contribuem para o desenvolvimento das disbioses são diversos, e incluem a dieta, o uso de antibióticos, a idade, o estilo de vida e o estresse. A dieta é um fator crítico na manutenção da microbiota intestinal saudável. O estudo demonstrou que a dieta rica em fibras promove a diversidade e a estabilidade da microbiota intestinal, enquanto a dieta rica em gordura e açúcar está associada a desequilíbrios na composição da microbiota (CRONIN, 2021).

Outro fator importante é o uso de antibióticos, que pode levar a uma redução da diversidade e da estabilidade da microbiota intestinal, uma vez que a utilização destes medicamentos está associada a uma diminuição da diversidade da microbiota intestinal, principalmente em crianças (CARVALHO, 2022).

As disbioses podem afetar a função do sistema imunológico e contribuir para o desenvolvimento de doenças autoimunes, como a doença inflamatória intestinal (DII). A disbiose é uma característica comum em pacientes com DII e está associada ao aumento da permeabilidade intestinal e à resposta imunológica anormal. (PRATT KOLIA-DIAFOUKA, 2018).

As abordagens terapêuticas para as disbioses incluem o uso de probióticos, prebióticos, transplante fecal e dieta, além da suplementação com probióticos pode melhorar a composição da microbiota intestinal em pacientes com diabetes tipo 2 (CHEN et al., 2020). O transplante fecal pode ser eficaz no tratamento de pacientes com DII (PARAMSOTHY et al., 2020).

A relação entre disbioses e doenças neuropsiquiátricas também tem sido amplamente estudada nos últimos anos. Existe uma possível relação entre a disbiose e a depressão e o tratamento com probióticos pode melhorar os sintomas depressivos em pacientes com disbiose (KELLY et al., 2016). Além disso, a suplementação com probióticos pode melhorar a resposta ao tratamento com antidepressivos em pacientes com depressão (SLYKERMAN, et al, 2017).

Sendo de suma importância a compreensão de que a disbiose, pode ser um dos fatores para a depressão e outros distúrbios neuropsiquiátricos, uma vez que, o desequilíbrio da microbiota interfere na comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o cérebro, conhecida como eixo intestino-cérebro. Mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos subjacentes a essa relação e para desenvolver terapias direcionadas à microbiota intestinal como tratamentos complementares para a depressão (CAVALCANTE, et. al. 2022).

Assim, sugere-se que a composição da microbiota intestinal pode ter um papel importante na regulação da função cerebral e emocional. A disbiose pode alterar a comunicação entre o trato gastrointestinal e o cérebro, contribuindo para o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas, incluindo a depressão.(KELLY et al., 2016).

## **4.2. Depressão**

A depressão é uma doença mental comum que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. É caracterizada por sintomas como tristeza persistente, falta de interesse nas atividades diárias, fadiga, alterações do apetite e do sono, e sentimentos de inutilidade ou culpa. Compreender melhor a fisiopatologia da depressão, bem como os fatores de risco e possíveis tratamentos, torna-se essencial para um manejo da doença. (National Institute of Mental Health, 2021).

Estudos sugerem que a depressão é uma doença multifatorial, resultante da interação complexa entre fatores biológicos, psicológicos e sociais (KENDLER, et al. , 2018). Dentre os fatores biológicos, a disfunção do sistema nervoso central, incluindo as vias monoaminérgicas e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal tem sido amplamente estudada (LOPEZ-MUNOZ, et. al. 2019). Além disso, há evidências de

que a inflamação crônica de baixo grau também pode desempenhar um papel importante na fisiopatologia da depressão (KIECOLT-GLASER, et al. 2015).

Os fatores psicológicos também são considerados importantes no desenvolvimento da depressão. A vulnerabilidade cognitiva, ou seja, o modo como o indivíduo processa informações negativas, pode predispor ao desenvolvimento de pensamentos e emoções depressivas (DISNER, et. al. 2011). Além disso, experiências adversas na infância, como abuso ou negligência, têm sido associadas a um risco aumentado de depressão na idade adulta (LAMERS, et. al. 2016).

Tratamentos para a depressão incluem terapias psicológicas e medicamentos antidepressivos. Estudos têm mostrado que a terapia cognitivo-comportamental é eficaz no tratamento da depressão leve a moderada (CUIJPERS, et al., 2018). Já os medicamentos antidepressivos, como os inibidores seletivos de recaptção de serotonina, são amplamente prescritos para o tratamento da depressão (CIPRIANI, et al. 2018). No entanto, a eficácia desses medicamentos é limitada e eles podem ter efeitos colaterais indesejáveis (MONCRIEFF, J., & KIRSCH, I. 2015).

A relação entre a microbiota intestinal e a depressão também vem sendo explorada, uma vez que a diversidade da microbiota intestinal pode apresentar-se reduzida em indivíduos com depressão em comparação com indivíduos saudáveis. Além disso, a composição da microbiota também pode variar entre os grupos, com níveis reduzidos de certas bactérias benéficas, como *Bifidobacterium spp.* e *Lactobacillus spp.* em indivíduos com depressão (VALLES-COLOMER et al., 2021; LIMA, 2022).

A manipulação da microbiota intestinal pode ser uma abordagem terapêutica potencial para o tratamento da depressão. Uma estratégia possível é a utilização de probióticos, que são bactérias selecionadas que podem ser consumidas como suplementos alimentares sendo eficaz na redução dos sintomas de depressão em indivíduos com depressão moderada a grave (SARKAR et al., 2019).

#### **4.2.1. Tratamentos farmacológicos convencionais disponíveis no SUS**

Os medicamentos antidepressivos mais comumente prescritos pelo SUS são os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e os antidepressivos

tricíclicos. O ISRS mais prescrito é a fluoxetina, que é considerada eficaz e segura no tratamento da depressão. Os antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, também são eficazes no tratamento da depressão, mas têm mais efeitos colaterais, o que pode limitar sua utilização. Além disso, os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), como a venlafaxina e a duloxetina, também são disponibilizados em algumas regiões do país. Esses medicamentos apresentam uma eficácia semelhante aos ISRS, mas podem ser mais eficazes em alguns pacientes, especialmente aqueles com sintomas de ansiedade. (CASTRO et al. 2018).

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Depressão do Ministério da Saúde, o tratamento com antidepressivos deve ser iniciado com uma dose baixa e aumentada gradualmente até a dose terapêutica. É necessário também que o paciente seja monitorado regularmente para avaliar a eficácia e segurança do medicamento, assim como para avaliar a presença de possíveis efeitos colaterais e realizar ajustes na dose ou mudança de medicamento, se necessário (BRASIL, 2018). É importante ressaltar que o tratamento da depressão deve ser sempre realizado por profissionais de saúde capacitados e em conformidade com as diretrizes e protocolos estabelecidos pelo Ministério da Saúde (FONTENELE et al., 2016).

Há uma grande variabilidade na disponibilidade de medicamentos entre as diferentes regiões, com algumas cidades oferecendo uma variedade maior de medicamentos do que outras.(FARIAS et al., 2016)

#### **4.2.2. Tratamentos não farmacológicos disponíveis no SUS**

O Sistema Único de Saúde (SUS) oferece uma variedade de tratamentos não farmacológicos para diversos problemas de saúde. Esses tratamentos são uma opção para pacientes que não desejam ou não podem fazer uso de medicamentos, além de serem uma alternativa complementar aos tratamentos convencionais, principalmente no manejo e trato da depressão (VASCONCELOS et al., 2019).

Um dos tratamentos não farmacológicos disponíveis no SUS é a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC). Essa terapia é uma abordagem psicoterapêutica que tem como objetivo ajudar o paciente a identificar e mudar padrões de

pensamento e comportamento que estão causando problemas em sua vida. A TCC tem se mostrado eficaz no tratamento de transtornos mentais, como ansiedade e depressão (MACHADO et al., 2021).

Outra opção disponível no SUS, são as Práticas Integrativas e Complementares (PICS), que integra desde 2006 a lista de tratamentos oferecidos pelo SUS, por meio da Política Nacional de Práticas Integrativas (PNPIC). As PICS consistem no uso do conhecimento tradicional, aplicado aos tratamentos, a fim de promover o cuidado, tratamento, saúde e bem-estar para a população em geral (AGUIAR et. al., 2020).

#### **4.2.3. Relação entre a microbiota intestinal e a depressão**

O eixo cérebro-intestino é uma importante via de comunicação entre o sistema nervoso central e o sistema gastrointestinal. Essa comunicação é feita através do nervo vago e do sistema nervoso entérico, e é mediada por neurotransmissores, hormônios e citocinas. A microbiota intestinal, que é composta por trilhões de microrganismos, também é capaz de modular essa comunicação, através da produção de substâncias que afetam a atividade neural e imunológica. A disfunção do eixo cérebro-intestino tem sido associada a diversas doenças, incluindo a depressão. Estudos sugerem que a disbiose da microbiota intestinal pode levar a alterações na atividade neural e na regulação emocional, contribuindo para o desenvolvimento da depressão (KELLY et. al., 2015; ZHENG et. al., 2019).

A microbiota intestinal é capaz de modular a produção de neurotransmissores, como a serotonina, que desempenha um papel importante na regulação do humor e do comportamento. A produção de serotonina ocorre principalmente nas células enterocromafins do trato gastrointestinal, e sua disponibilidade depende da presença de aminoácidos específicos na dieta e da atividade da microbiota intestinal (GALLAND, 2014). A disbiose da microbiota pode levar a uma redução na disponibilidade de aminoácidos, bem como a alterações na produção e metabolismo da serotonina, contribuindo para o desenvolvimento da depressão (CRYAN E DINAN, 2012).

Além disso, a microbiota intestinal também está envolvida na regulação da resposta imunológica, e a disbiose pode levar a um estado de inflamação crônica de

baixo e alto grau, característico de diversas doenças, incluindo a depressão. Estudos mostram que pacientes com depressão apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que estão associados a sintomas depressivos (LIU et al., 2021; Khandaker et al., 2014). A microbiota intestinal pode modular a resposta imunológica através da produção de substâncias que afetam a atividade de células imunes específicas, bem como a permeabilidade intestinal, que pode afetar a entrada de toxinas e patógenos na corrente sanguínea e contribuir para a inflamação sistêmica (LYNCH E PEDERSEN, 2016).

Por fim, o eixo cérebro-intestino tem sido alvo de estudos recentes que buscam entender a relação entre a microbiota intestinal e a saúde mental, incluindo a depressão. O uso de prebióticos, que são suplementos alimentares que visam modular a microbiota intestinal, tem se mostrado uma estratégia promissora para o tratamento da depressão e de outras doenças neuropsiquiátricas (WALLACE E MILEV, 2017; HUANG et al., 2019). Além disso, o desenvolvimento de novas técnicas de análise da microbiota, como a metagenômica, tem permitido uma compreensão mais ampla da diversidade e da função dos microrganismos que habitam o intestino humano, abrindo novas possibilidades de pesquisa e intervenção (HUTTENHOWER et al., 2012).

#### **4.2.4. Tratamentos por meio da reestruturação da microbiota**

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro e auxiliam inclusive no tratamento da depressão, mostrando uma melhora significativa dos sintomas depressivos em comparação com o grupo placebo (HUANG et al., 2019).

A relação entre a microbiota intestinal e a depressão tem levado ao desenvolvimento de novas terapias baseadas na manipulação da microbiota intestinal por meio de probióticos e prebióticos. O uso de probióticos, microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde do hospedeiro, tem sido estudado como uma terapia promissora para a depressão. Um estudo randomizado controlado por placebo em pacientes com depressão encontrou que a administração



de um probiótico melhorou significativamente os sintomas de depressão em comparação com o grupo placebo (KAZEMI et al., 2019).

Outro estudo mostrou que a ingestão de um iogurte probiótico melhorou a resposta emocional em indivíduos saudáveis (TILLISCH et al., 2013). Além disso, a administração de prebióticos, que são compostos alimentares que promovem o crescimento de bactérias que trazem benefícios à microbiota intestinal, também tem sido investigada como uma terapia para a depressão. Um estudo mostrou que a administração de um prebiótico melhorou significativamente os sintomas de depressão em indivíduos com síndrome do intestino irritável (JEFFERY et al., 2017).

No entanto, ainda são necessários mais estudos em humanos para entender melhor a eficácia e os mecanismos de ação dessas terapias baseadas em manejo da microbiota na depressão (MACHADO et al., 2021; WONG et al., 2021).

Uma revisão sistemática e meta-análise recente avaliou os efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade. Os autores encontraram evidências que sugerem que o uso de probióticos pode melhorar significativamente os sintomas de depressão em pacientes com transtornos depressivos (NGUYEN et al., 2021). Além disso, outro estudo encontrou que a suplementação de prebióticos e probióticos em ratos com depressão induzida por estresse reduziu significativamente os níveis de citocinas inflamatórias no cérebro, que estão associados a transtornos mentais, incluindo a depressão (MACHADO et al., 2021).

O efeito de um suplemento probiótico em pacientes com transtorno depressivo maior e ansiedade generalizada, gera uma melhora significativamente maior nos sintomas depressivos e de ansiedade. (KAZEMI et al., 2019).

Os prebióticos, por outro lado, são compostos alimentares não digeríveis, pelos seres humanos, mas que precisam ser, necessariamente, fermentados/metabolizados pela microbiota, que estimulam seletivamente o crescimento ou a atividade de microrganismos que trazem benefícios ao intestino. Um estudo avaliou o efeito de um prebiótico específico em pacientes com depressão. Os resultados mostraram que o prebiótico melhorou significativamente a pontuação total do Inventário de Depressão de Beck, em comparação com o grupo placebo (SCHMIDT et al., 2015).

Outro estudo examinou o efeito de um prebiótico em pacientes com síndrome do intestino irritável e depressão. Os resultados mostraram que o prebiótico melhorou significativamente os sintomas de ansiedade e depressão em comparação com o grupo placebo (VALENTINI et al., 2014).

Além disso, uma combinação de pré e probióticos também foi investigada no tratamento da depressão. Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, avaliou o efeito de uma combinação de pré e probióticos em pacientes com depressão. Os resultados mostraram uma melhora significativa dos sintomas depressivos em comparação com o grupo placebo (SLYEPCHENKO et al., 2016).

Os psicobióticos são um tipo de probiótico que contém cepas específicas de bactérias que podem ter efeitos benéficos na saúde mental e no tratamento da depressão. Um estudo realizado por Jiang et al. (2021) avaliou os efeitos de um probiótico contendo *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus helveticus* em pacientes com depressão. Os resultados mostraram que a suplementação com o probiótico melhorou significativamente os sintomas de depressão em comparação com o grupo controle.

Os estudos de Slyepchenko et al. (2016) e Wallace et al. (2017) avaliaram os efeitos de um probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, e *Bifidobacterium bifidum* em pacientes com depressão e ansiedade. Os resultados mostraram que a suplementação com o probiótico melhorou significativamente os sintomas de estresse, depressão e ansiedade em comparação com o grupo controle.

Por fim, um estudo realizado por Dinan et al. (2013) avaliou os efeitos de um probiótico contendo *Bifidobacterium infantis* em pacientes com depressão. Os resultados mostraram que a suplementação com o probiótico melhorou significativamente os sintomas de depressão em comparação com o grupo controle.

Por outro lado, Wallace et al.(2019) encontraram resultados contraditórios, sobre a eficácia das terapias baseadas em recomposição da microbiota na depressão. Por meio de estudo randomizado controlado por placebo em pacientes com depressão, esses autores não encontraram diferenças significativas nos sintomas de depressão após a administração de um probiótico em comparação com

o grupo placebo, o que mostra que ainda há muitas lacunas no conhecimento sobre os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal afeta a função cerebral e sobre como manipular a microbiota de forma eficaz para tratar a depressão.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A disbiose é um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal que pode levar a uma série de doenças crônicas. Os fatores que contribuem para o seu desenvolvimento são diversos e incluem: a dieta, o uso de antibióticos e o estresse. As abordagens terapêuticas incluem o uso de probióticos, prebióticos, transplante fecal e dieta. A relação entre disbioses e doenças neuropsiquiátricas, incluindo a depressão, está sendo amplamente estudada e sugere que a composição da microbiota intestinal pode ter um papel importante na regulação da função cerebral e emocional.

Os avanços na tecnologia do estudo da biologia molecular do DNA, principalmente o sequenciamento de DNA tem trazido uma melhor compreensão da diversidade e composição da microbiota intestinal, bem como da função metabólica dos microrganismos que a compõem.

A relação entre a microbiota intestinal e a depressão evidenciam as limitações dos estudos existentes e destacam a necessidade de mais pesquisas para entender melhor a complexa interação entre a microbiota intestinal e o cérebro

A comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o cérebro e sua relação com a depressão, bem como o papel da microbiota intestinal na regulação do eixo intestino-cérebro evidenciam o potencial das terapias direcionadas à microbiota, como o uso de probióticos, prebióticos e transplante fecal, como tratamentos complementares para a depressão, trazendo um grande benefício para a sociedade.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERG, Gabriele et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*, v. 8, n. 1, p. 1-22, 2020.

ENGSTRAND, Lars; GRAHAM, David Y. Microbiome and gastric cancer. *Digestive diseases and sciences*, v. 65, n. 3, p. 865-873, 2020

LLOYD-PRICE, Jason; ABU-ALI, Galeb; HUTTENHOWER, Curtis. The healthy human microbiome. *Genome medicine*, v. 8, n. 1, p. 1-11, 2016.

INTEGRATIVE, H. M. P. et al. The integrative human microbiome project. *Nature*, v. 569, n. 7758, p. 641-648, 2019.

GÓMEZ-LÓPEZ, Arley. Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos. *Biomedica*, v. 39, n. 4, p. 617, 2019.

BARRETO, Bruno Acatauassú Paes. Microbioma and probiotics: from gut to Mars. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 84, p. 1-2, 2018.

LLOYD-PRICE, Jason et al. Strains, functions and dynamics in the expanded Human Microbiome Project. *Nature*, v. 550, n. 7674, p. 61-66, 2017.

PRICE, Travis K. et al. Bladder bacterial diversity differs in continent and incontinent women: a cross-sectional study. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 223, n. 5, p. 729. e1-729. e10, 2020.

SALOMÃO, Joab Oliveira et al. Implicações da microbiota intestinal humana no processo de obesidade e emagrecimento: revisão sistemática. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 3, n. 5, p. 15215-15229, 2020.

MORENO DEL CASTILLO, María Cristina; VALLADARES-GARCÍA, Jorge; HALABE-CHEREM, José. Microbioma humano. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, v. 61, n. 6, p. 7-19, 2018.

MACKLAIM, Jean M. et al. Changes in vaginal microbiota following antimicrobial and probiotic therapy. *Microbial ecology in health and disease*, v. 26, n. 1, p. 27799, 2015.

BROWN, Richard G. et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture, neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin. *BMC medicine*, v. 16, n. 1, p. 1-15, 2018.

DAVIDS, M. R. B. A importância da microbiota intestinal na saúde do indivíduo. *Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária*, v. 29, n. 157, p. 1-13, 2016.

SCHNEIDER, Bruna G. et al. Intestinal microbiota and inflammatory bowel disease: Understanding the interplay in pediatric patients. *Jornal de Pediatria*, v. 88, n. 6, p. 467-477, 2012.

ZENG, Huawei et al. Modulation of gut microbiota in obesity by microRNAs. *Gut Microbes*, v. 7, n. 3, p. 246-253, 2016.

COHEN, Liron J. et al. Commensal bacteria make GPCR ligands that mimic human signalling molecules. *Nature*, v. 549, n. 7670, p. 48-53, 2017.

GHAISAS, Sharad et al. Gut microbiome in health and disease: Linking the microbiome–gut–brain axis and environmental factors in the pathogenesis of systemic and neurodegenerative diseases. *Pharmacology & Therapeutics*, v. 158, p. 52-62, 2016.

SENDER, Ron et al. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biology*, v. 14, n. 8, 2016.

BELIZÁRIO, J. E. et al. Microbiota intestinal: Características, fatores influenciadores e relação com a saúde. *Revista de Nutrição, São Paulo*, v. 31, n. 3, p. 251-259, maio/jun. 2018.

FRANCINO, M. P. The ecology of bacterial genes and the survival of the new. *International Journal of Evolutionary Biology*, [S.I.], v. 2016, 2016.

GILBERT, J. A. et al. Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, New York, v. 24, n. 4, p. 392-400, abr. 2018. DOI: 10.1038/nm.4517.

CIPRIANI, A., et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, v. 391, n. 10128, p. 1357-1366, 2018.

CUIJPERS, P., et al. Psychological treatment of depression in primary care: a meta-analysis. *British Journal of General Practice*, v. 68, n. 669, p. e117-e126, 2018.

DISNER, S. G., BEEVERS, C. G., HAIGH, E. A., & BECK, A. T. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 12, n. 8, p. 467-477, 2011.

KENDLER, K. S., GATZ, M., & GARDNER, C. O. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *American Journal of Psychiatry*, v. 175, n. 4, p. 332-340, 2018.

KIECOLT-GLASER, J. K., DERRY, H. M., & FAGUNDES, C. P. Inflammation: depression fans the flames and feasts on the heat. *American Journal of Psychiatry*, v. 172, n. 11, p. 1075-1091, 2015.

LAMERS, F., BEEKMAN, A. T., VAN HEMERT, A. M., SCHOEVEERS, R. A., & PENNINX, B. W. Childhood maltreatment is associated with increased risk of subclinical psychotic experiences in adulthood. *Schizophrenia Research*, v. 172, n. 1-3, p. 220-227, 2016.

LOPEZ-MUNOZ, F., ALAMO, C., & DUDLEY, M. N. A history of the pharmacological treatment of depression. *Pharmaceuticals*, v. 12, n. 4, p. 152, 2019.

MONCRIEFF, J., & KIRSCH, I. Efficacy of antidepressants in adults. *BMJ*, v. 350, p. h2435, 2015.

NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. Depression. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>.

SARKAR, A., et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends in Neurosciences*, v. 42, n. 3, p. 170-182, 2019.

VALLES-COLOMER, M., et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology*, v. 6, n. 8, p. 960-974, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Depressão: protocolo clínico e diretrizes terapêuticas*. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.

CASTRO, C. P. et al. Disponibilidade de antidepressivos pelo SUS em municípios do estado de São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 40, n. 2, p. 152-153, 2018.

FARIAS, M. R., et al. Disponibilidade de medicamentos psiquiátricos no Sistema Único de Saúde em municípios brasileiros. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, p. 15, 2016.

FONTENELE, M. M. et al. Disponibilidade de medicamentos psiquiátricos em farmácias do Sistema Único de Saúde no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 50, n. 8, 2016.

LIMA, M. S. et al. Disponibilidade de medicamentos antidepressivos na rede pública de saúde do município de Campos dos Goytacazes, RJ. *Revista de Medicina*, v. 99, n. 3, p. 159-165, 2020.

SANTOS, L. S. et al. Avaliação do acesso aos medicamentos antidepressivos no Sistema Único de Saúde em uma cidade do interior de Minas Gerais, Brasil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 24, e210013, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as diretrizes para a organização da Rede de Atenção à Saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 1 ago. 2013. Seção 1, p. 68.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS. Brasília, DF, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Brasília, DF, 2018.

HENRIQUE, E. C. F. et al. Práticas Integrativas e Complementares em Saúde na Atenção Básica do SUS: uma revisão integrativa. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, v. 12, n. 39, 2017.

MATTOS, R. A.; PINHEIRO, R. A. Os sentidos da integralidade na atenção e no cuidado à saúde. Rio de Janeiro: IMS/UERJ, 2006.

PIRES, A. S. et al. Práticas Integrativas e Complementares em Saúde no SUS: uma revisão integrativa sobre a produção científica. *Revista Baiana de Enfermagem*, v. 30, n. 2, p. e28206, 2016.

RAMOS, M. F. K. et al. Práticas Integrativas e Complementares em Saúde no SUS: uma revisão integrativa da produção científica. *Revista de Saúde Pública*, v. 49, p. 1-12, 2015.

SANTOS, J. A. S. et al. Práticas Integrativas e Complementares em Saúde: revisão sistemática da literatura. *Revista de Enfermagem da UFPE on line*, v. 12, n. 9, p. 2528-2539, 2018.

SILVA, L. C.; SOUZA, M. L. Práticas Integrativas e Complementares em Saúde no Brasil: uma revisão bibliográfica. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, v. 9, n. 31, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO traditional medicine strategy: 2014-2023. Geneva: WHO, 2013.

BRUNO, L. M. et al. Efficacy of music therapy in mental disorders: A systematic review. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 45, n. 6, p. 193-197, 2018.



MACHADO, P. S. et al. Terapia cognitivo-comportamental em transtornos de ansiedade: Uma revisão sistemática da literatura. *Revista Brasileira de Psicoterapia*, v. 23, n. 1, p. 47-58, 2021.

SILVA, F. L. et al. Programa de exercícios físicos para o controle da dor crônica: Revisão sistemática. *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, v. 28, n. 2, p. 49-60, 2020.

VASCONCELOS, E. F. et al. Mindfulness na prática clínica: Uma revisão sistemática. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 47, n. 1, p. 29-34, 2020.

DE OLIVEIRA, G. A. et al. Acupuntura no tratamento da dor crônica: Revisão sistemática e meta-análise. *Revista Dor*, v. 22, n. 3, p. 235-242, 2021.

CARDOSO, A. C. A. et al. Arteterapia e transtornos psiquiátricos: Revisão sistemática. *Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo*, v. 32, n. 2, p. 64-70, 2021.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 13, n. 10, p. 701-712, 2012.

GALLAND, L. The gut microbiome and the brain. *Journal of Medicinal Food*, v. 17, n. 12, p. 1261-1272, 2014.

HUANG, R. et al. Effectiveness of probiotics on depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, v. 11, n. 10, p. 2503, 2019.

HUTTENHOWER, C. et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, v. 486, n. 7402, p. 207-214, 2012.

KELLY, J. R. et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, v. 82, p. 109-118, 2015.

KHANDAKER, G. M. et al. Association of serum interleukin 6 and C-reactive protein in childhood with depression and psychosis in young adult life: a population-based longitudinal study. *JAMA Psychiatry*, v. 71, n. 10, p. 1121-1128, 2014.

LIU, J. et al. Association between peripheral inflammatory markers and depressive symptoms in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 94, p. 48-56, 2021.

MAYER, E. A. et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *Journal of Neuroscience*, v. 34, n. 46, p. 15490-15496, 2014.

ZHENG, P. et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, v. 24, n. 8, p. 1135-1149, 2019.

SOUZEDO, Flávia Bellesia; BIZARRO, Lisiane; PEREIRA, Ana Paula Almeida de. O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, v. 69, p. 269-276, 2020.

LIMA, Maria Eduarda Moura et al. Relação entre microbiota intestinal e doença mental: a depressão. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 12, p. e388111234886-e388111234886, 2022.

FORBES, Jessica D.; VAN DOMSELAAR, Gary; BERNSTEIN, Charles N. The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases. *Frontiers in microbiology*, v. 7, p. 1081, 2016.

CARVALHO, Juliana Costa Peçanha de. Alimentação infantil e microbiota em crianças menores de 5 anos: revisão sistemática. 2022.

AGUIAR, Jordana; KANAN, Lilia Aparecida; MASIERO, Anelise Viapiana. Práticas Integrativas e Complementares na atenção básica em saúde: um estudo bibliométrico da produção brasileira. *Saúde em Debate*, v. 43, p. 1205-1218, 2020.

KENNEDY, KM, de Goffau, MC, Perez-Muñoz, ME et al. Questionar o microbioma fetal ilustra as armadilhas dos estudos microbianos de baixa biomassa. *Natureza* 613 , 639–649 (2023).