v7.n11.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

MICROBIOTA INTESTINAL NO TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E DEPRESSÃO REFRATÁRIA: MECANISMOS NEUROIMUNES E METABÓLICOS

GUT MICROBIOTA IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER AND TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION: NEUROIMMUNE AND METABOLIC MECHANISMS

MICROBIOTA INTESTINAL EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR Y LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO: MECANISMOS NEUROINMUNES Y METABÓLICOS

Alexandre Maslinkiewicz[1], Estefany Ellen da Silva[2], Andressa Lima do Carmo[3], Pablo Júnior Gonçalves[4], Tatiana Andrea Martínez Sandoval[5], Maria Camylle de Oliveira Sousa[6], Fabio Pontes da Silva[7], Luana Ramos Feitosa[8], Guilherme Lopes Rodrigues de Oliveira[9], Tamires da Cunha Soares[10]

e7119501
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i11.9501

PUBLICADO: 11/2026

RESUMO

O transtorno depressivo maior (TDM) representa uma importante causa de incapacidade global, sendo que uma parcela dos pacientes desenvolve resistência às terapias farmacológicas convencionais, caracterizando o TDM refratário ao tratamento (TDM-RT) ou depressão refratária. Evidências emergentes apontam a disbiose intestinal e a desregulação do eixo intestino-cérebro como fatores potencialmente envolvidos na fisiopatologia e na manutenção dos sintomas depressivos, cuja contribuição causal permanece em investigação. O objetivo desta revisão integrativa é analisar a relação entre as alterações da microbiota intestinal, os mecanismos neuroendócrinos, imunes e metabólicos envolvidos no TDM e no TDM-RT. A busca bibliográfica foi conduzida nas bases de dados PubMed/MEDLINE e LILACS via BVS em setembro de 2026. Foram incluídos ensaios clínicos, meta-análises e revisões sistemáticas publicados nos últimos cinco anos, sendo que sete artigos foram selecionados para compor o corpus da pesquisa. Os achados sugerem que a diminuição na diversidade bacteriana e a disbiose podem reduzir a produção de ácidos graxos de cadeia curta, aumentar a permeabilidade intestinal e ativar cascatas neuroinflamatórias, além de influenciar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e amplificar os marcadores inflamatórios. Entende-se que intervenções direcionadas ao microbioma, como prebióticos, probióticos e transplante de microbiota fecal, podem surgir como estratégias potencialmente promissoras para modulação neuroendócrina no manejo do transtorno depressivo.

PALAVRAS-CHAVE: Microbiota intestinal. Depressão refratária. Eixo intestino-cérebro. Neuroinflamação.

[1] Especialista em Vigilância e Cuidado em Saúde no Enfrentamento da COVID-19 e Outras Doenças pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ-MS).
[2] Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU).
[3] Graduanda em Medicina pela Universidade Nove de Julho (UNINOVE).
[4] Graduado em Fisioterapia pela Faculdade de Ciências Sociais Aplicadas de Tangará da Serra e graduando em Medicina pelo Centro Universitário Aparício Carvalho.
[5] Graduanda em Medicina pela Faculdade de Medicina de Jundiaí (FMJ).
[6] Graduada em Medicina pela Faculdade Integral Diferencial (FACID).
[7] Graduado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Olinda (FMO), pós-graduado em Psiquiatria pela IBCMED e doutorando em Saúde pela Integralize.
[8] Graduanda em Nutrição pela Universidade da Amazônia (UNAMA).
[9] Graduando em Medicina pela Universidade Anhembi Morumbi, campus São José dos Campos.
[10] Doutora e mestra em Alimentos e Nutrição pela Universidade Federal do Piauí (UFPI).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

ABSTRACT
Major depressive disorder (MDD) represents a major cause of global disability, with a proportion of patients developing resistance to conventional pharmacological therapies, characterizing treatment-resistant depression (TRD). Emerging evidence points to gut dysbiosis and dysregulation of the gut-brain axis as factors potentially involved in the pathophysiology and maintenance of depressive symptoms, whose causal contribution remains under investigation. The aim of this integrative review is to analyze the relationship between alterations in the gut microbiota and the neuroendocrine, immune, and metabolic mechanisms involved in MDD and TRD. The literature search was conducted in the PubMed/MEDLINE and LILACS databases via BVS in September 2026. Clinical trials, meta-analyses, and systematic reviews published in the last five years were included, resulting in seven articles selected to compose the primary study corpus. Findings suggest that reduced bacterial diversity and dysbiosis can decrease the production of short-chain fatty acids, increase intestinal permeability, and activate neuroinflammatory cascades, as well as influence the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and amplify inflammatory markers. Microbiome-targeted interventions such as prebiotics, probiotics, and fecal microbiota transplantation emerge as potentially promising strategies for neuroendocrine modulation in the management of depressive disorders.

KEYWORDS: *Gut microbiota. Treatment-resistant depression. Gut-brain axis. Neuroinflammation.*

RESUMEN
El trastorno depresivo mayor (TDM) representa una causa importante de discapacidad global, siendo que una proporción de pacientes desarrolla resistencia a las terapias farmacológicas convencionales, lo que caracteriza a la depresión resistente al tratamiento (DRT) o depresión refractaria. Las evidencias emergentes señalan a la disbiosis intestinal y a la desregulación del eje intestino-cerebro como factores potencialmente involucrados en la fisiopatología y el mantenimiento de los síntomas depresivos, cuya contribución causal permanece bajo investigación. El objetivo de esta revisión integrativa es analizar la relación entre las alteraciones de la microbiota intestinal y los mecanismos neuroendocrinos, inmunes y metabólicos involucrados en el TDM y la DRT. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE y LILACS a través de la BVS en septiembre de 2026. Se incluyeron ensayos clínicos, meta-análisis y revisiones sistemáticas publicados en los últimos cinco años, seleccionando siete artículos para componer el corpus de la investigación. Los hallazgos sugieren que la disminución de la diversidad bacteriana y la disbiosis pueden reducir la producción de ácidos grasos de cadena corta, aumentar la permeabilidad intestinal y activar cascadas neuroinflamatorias, además de influir en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y amplificar los marcadores inflamatorios. Se comprende que las intervenciones dirigidas al microbioma, como prebióticos, probióticos y el trasplante de microbiota fecal, pueden surgir como estrategias potencialmente prometedoras para la modulación neuroendocrina en el manejo del trastorno depresivo.

PALABRAS CLAVE*: Microbiota intestinal. Depresión resistente al tratamiento. Eje intestino-cerebro. Neuroinflamación.*

1. INTRODUÇÃO

O TDM configura-se como um distúrbio psiquiátrico de alta prevalência e impacto socioeconômico global, representando uma causa primária de incapacidade e prejuízo funcional. A despeito do avanço na farmacoterapia antidepressiva, uma proporção de indivíduos não atinge a remissão sintomática completa mesmo após múltiplas intervenções terapêuticas adequadas

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

em dose e duração, caracterizando o TDM-RT. A complexidade etiopatogênica do transtorno sugere que os modelos monoaminérgicos clássicos são insuficientes para elucidar completamente os mecanismos subjacentes à resistência terapêutica, impulsionando a busca por paradigmas fisiopatológicos mais abrangentes.

Nesse cenário, o estudo do eixo intestino-cérebro tem emergido como uma fronteira promissora na compreensão dos transtornos afetivos. A microbiota intestinal, composta por microrganismos que habitam o trato gastrointestinal, exerce papel fundamental na regulação da homeostase metabólica, imunológica e neuroendócrina. A disbiose intestinal, caracterizada pela alteração qualitativa e quantitativa da composição ou diversidade bacteriana, está associada ao aumento da permeabilidade da barreira epitelial intestinal, o que permite a translocação de endotoxinas, como os lipopolissacarídeos (LPS), para a circulação sistêmica. Esse fenômeno desencadeia um estado de inflamação de baixo grau crônico e ativa respostas imunes sistêmicas que repercutem no sistema nervoso central (SNC).

Paralelamente, a desregulação neuroendócrina decorrente da hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e as alterações no metabolismo do triptofano através da via da quinurenina relacionam-se intimamente com a neuroinflamação. O aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) e o comprometimento dos sistemas de defesa antioxidante endógenos acarretam danos celulares, disfunção mitocondrial e prejuízos à plasticidade sináptica em regiões cerebrais críticas para a regulação do humor, como o hipocampo e o córtex pré-frontal.

Diante do exposto, delimita-se o seguinte problema de pesquisa: “de que maneira as alterações da microbiota intestinal e suas repercussões neuroendócrinas, imunológicas e metabólicas estão associadas à fisiopatologia do TDM e da depressão resistente ao tratamento?”. A justificativa para o desenvolvimento deste estudo reside na necessidade de sistematizar as evidências científicas recentes a fim de fornecer subsídios que auxiliem no entendimento da resistência farmacológica e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas adjuvantes baseadas no microbioma, como prebióticos, probióticos, simbióticos e o transplante de microbiota fecal.

O objetivo geral deste trabalho é analisar as relações entre a disbiose intestinal e os mecanismos neuroendócrinos, imunológicos e metabólicos envolvidos na fisiopatologia do transtorno depressivo maior. Como objetivos específicos, busca-se: a) identificar as principais alterações na composição da microbiota intestinal associadas ao TDM e à resistência terapêutica; b) descrever os caminhos neuroendócrinos e imunológicos mediados pelo eixo

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

intestino-cérebro; e c) investigar o impacto das intervenções focadas no microbioma sobre os parâmetros metabólicos e clínicos dos pacientes.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, método que proporciona a síntese do conhecimento e a incorporação dos resultados de estudos significativos na prática baseada em evidências. Para garantir o rigor metodológico e a reprodutibilidade da pesquisa, o estudo foi conduzido em seis etapas estruturadas: 1) identificação do tema e formulação da pergunta de pesquisa; 2) estabelecimento dos critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão); 3) busca e seleção dos estudos nas bases de dados; 4) extração de dados e avaliação da qualidade metodológica/risco de viés; 5) interpretação e síntese dos resultados; e 6) apresentação da revisão.

A pergunta norteadora da pesquisa foi formulada por meio da estratégia PICO (População, Intervenção/Exposição, Comparador, Desfecho/*Outcome*), definida como: *"Quais são os mecanismos neuroendócrinos, imunes e metabólicos mediados pela microbiota intestinal envolvidos no desenvolvimento, manutenção e resistência terapêutica do TDM e TDM-RT?"*. Os componentes do acrônimo foram estruturados da seguinte forma: P (População) - Indivíduos diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior (TDM) ou Depressão Refratária / Resistente ao Tratamento (TDM-RT); I (Intervenção/Exposição) - Disbiose da microbiota intestinal, alterações taxonômicas e/ou metabólicas, bem como intervenções direcionadas à modulação do microbioma (psicobióticos, prebióticos, simbióticos e Transplante de Microbiota Fecal - TMF); C (Comparador): Controles hígidos (sem diagnóstico de transtornos psiquiátricos) ou indivíduos sob uso de placebo/farmacoterapia convencional isolada; O (Desfecho/*Outcome*) - Mecanismos fisiopatológicos (imunológicos, neuroendócrinos e metabólicos), marcadores neuroinflamatórios, alteração na produção de metabólitos (ácidos graxos de cadeia curta - AGCCs e ácidos biliares) e variações nos escores de gravidade clínica em escalas padronizadas de depressão.

A busca bibliográfica foi realizada em setembro de 2026. A seleção das bases PubMed/MEDLINE e LILACS (via Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde - BVS) justificou-se por representarem os principais repositórios internacionais e regionais de literatura biomédica, com ampla e comprovada cobertura indexada nas áreas de psiquiatria, neurociências e gastroenterologia. Para garantir a recuperação de estudos alinhados ao núcleo teórico do trabalho, a estratégia de busca combinou descritores controlados do *Medical Subject Headings* (MeSH) no PubMed e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) na BVS/LILACS, além de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

termos livres (*text words*) aplicados aos campos de título e resumo (*Title/Abstract*), integrados através dos operadores booleanos AND e OR: "(*"Gut Microbiota" OR "Gastrointestinal Microbiome" OR "Disbiose Intestinal") AND ("Treatment-Resistant Depression" OR "Depressão Refratária" OR "Major Depressive Disorder" OR "Antidepressant Resistance"*)".

Os critérios de inclusão adotados foram: Artigos originais de ensaios clínicos randomizados ou observacionais (caso-controle/coorte), revisões sistemáticas e meta-análises que investigassem diretamente as bases moleculares, genéticas, imunológicas e metabólicas do eixo microbiota-intestino-cérebro no TDM/TDM-RT; Publicações entre janeiro de 2021 e setembro de 2026; Trabalhos disponíveis na íntegra nos idiomas português, inglês ou espanhol.

Foram estabelecidos como critérios de exclusão: Estudos exclusivamente conduzidos em modelos animais (*in vivo* pré-clínico) ou cultura celular (*in vitro*); Estudos cujo foco primário estivesse restrito a manifestações gastrointestinais sem avaliação de desfechos neuropsiquiátricos ou fisiopatológicos centrais; Artigos de opinião, resumos de congressos, relatos de caso, editoriais e cartas ao editor; Registros duplicados entre as bases.

A etapa de triagem foi conduzida de forma independente por dois revisores, sendo as discordâncias resolvidas por meio de consenso com um terceiro revisor sênior. A busca inicial nas bases resultou em 1.191 registros (655 no PubMed/MEDLINE e 536 na LILACS via BVS). Após a remoção automática e manual de 114 duplicatas, 1.077 artigos tiveram seus títulos e resumos submetidos à triagem inicial. Deste montante, 995 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão ou tangenciarem o tema. Os 82 artigos remanescentes foram submetidos à leitura do texto integral. Nesta fase, 75 trabalhos foram excluídos pelos seguintes motivos: desfecho sem caracterização de mecanismo imunometabólico/neuroendócrino ($n = 32$); desenho empírico inadequado ou ausência de grupo controle apropriado ($n = 28$); e estudos conduzidos exclusivamente em população pediátrica ou com comorbidades orgânicas graves pré-existentes ($n = 15$). Ao final, 7 artigos atenderam rigorosamente a todos os critérios e foram selecionados para compor o Corpus Primário de Análise do estudo (sintetizados na Tabela 1).

Para assegurar o aprofundamento fisiopatológico necessário à discussão das vias bioquímicas, receptores (como FXR, TGR5, NMDA) e cascatas neuroinflamatórias citadas pelos artigos selecionados, realizou-se uma busca complementar por encadeamento de citações. Esta etapa resgatou 29 publicações de Suporte Teórico e Fundamentação Conceitual. Destaca-se que esses estudos complementares foram explicitamente diferenciados do Corpus Primário ($n = 7$), não integraram a Tabela 1 de resultados e foram empregados de forma exclusiva no embasamento teórico e contextualização da discussão.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 1. Caracterização dos estudos selecionados

Autores e Ano	Metodologia	Resultados	Limitações
Nikolova *et al.* (2021)	Revisão Sistemática com Meta-análise (59 estudos caso-controle; n = 2.729 pacientes e n = 2.822 controles).	Sugeriu redução da riqueza microbiana no TDM, com depleção de gêneros anti-inflamatórios e produtores de AGCCs e enriquecimento de táxons pró-inflamatórios.	Elevada heterogeneidade entre os estudos incluídos, variação nas técnicas de sequenciamento rRNA 16S e influência de psicofármacos.
Alli *et al.* (2022)	Revisão Sistemática (19 ensaios clínicos intervencionais e estudos observacionais; n = 1.119).	Demonstrou redução em escores de depressão após suplementação com probióticos e simbióticos. Redução de citocinas pró-inflamatórias.	Pequeno tamanho amostral nos ensaios clínicos individuais, heterogeneidade de cepas/doses e curtos períodos de acompanhamento.
Li *et al.* (2026b)	Ensaio Clínico Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo (TMF oral adjuvante vs. Placebo + Escitalopram).	O TMF oral acelerou a resposta clínica na 2ª semana e promoveu enxerto sustentado de *Lachnospiraceae* e *Oscillospiraceae*, além de elevar ácidos biliares séricos e suprimir a caspase-8.	Tamanho amostral moderado e acompanhamento limitado a 8 semanas, necessitando de validação em coortes multicêntricas mais amplas.
Crocetta *et al.* (2024)	Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados com foco em Neuroimagem (RMf).	Evidenciou que a suplementação probiótica reduz a reatividade da amígdala e do precuneus diante de estressores, otimiza a Rede de Saliência (SN) e desativa a Rede de Modo Padrão (DMN) em repouso.	Diversidade de paradigmas de tarefas de neuroimagem, variabilidade nas formulações psicobióticas e número reduzido de estudos em populações estritamente clínicas.
Ng *et al.* (2023)	Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados.	Observou que a suplementação probiótica traz alívio sintomático moderado, mas não induz alterações estruturais profundas ou duradouras na α ou β-diversidade global da microbiota.	Heterogeneidade terapêutica, ausência de controle estrito sobre a dieta dos participantes e dependência de metodologias rRNA 16S em detrimento da

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

			metagenômica *shotgun*.
Li *et al.* (2026a)	Revisão Sistemática com Meta-análise de Ensaios Clínicos e Estudos Caso-Controle.	Identificou redução dos AGCCs circulantes em pacientes com TDM. A intervenção com probióticos/prebióticos restaurou os AGCCs fecais.	Alta heterogeneidade estatística entre os estudos e variações nos métodos de quantificação de metabólitos fecais e plasmáticos.
Knudsen *et al.* (2021)	Revisão Sistemática (17 estudos clínicos; n = 738 pacientes com TDM e n = 782 controles).	Demonstrou redução de *Faecalibacterium* e elevação de *Eggerthella*, *Atopobium* e *Bifidobacterium* em pacientes deprimidos. Alterações na β-diversidade e associação com aumento de anticorpos anti-LPS.	Heterogeneidade nos procedimentos de extração de DNA, variabilidade nas regiões hipervariáveis do rRNA 16S sequenciadas e falta de pareamento para uso de medicação.

Fonte: Autores (2026).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Taxonomia da disbiose intestinal

A caracterização do perfil bacteriano em condições psiquiátricas tem revelado um padrão de perturbação microbiana compartilhado entre o TDM, o transtorno bipolar, a esquizofrenia e os distúrbios de ansiedade. A meta-análise conduzida por Nikolova *et al.* (2021), abrangendo 59 estudos caso-controle, demonstrou que, embora a diversidade global (índices de Shannon e Simpson) tenda a se manter preservada no TDM, há um comprometimento da riqueza microbiana (mensurada pelos índices Chao1 e *observed species*), evidenciando uma perda seletiva de ecossistemas bacterianos essenciais. Paralelamente, enquanto a α-diversidade (riqueza e equitabilidade intra-amostral) não apresenta reduções uniformes em todas as coortes clínicas, a β-diversidade (dissimilaridade na composição entre comunidades) permite a diferenciação entre o microbioma de pacientes deprimidos e controles saudáveis (Knudsen *et al.*, 2021).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Alguns estudos identificaram alterações recorrentes na abundância de determinados grupos bacterianos em indivíduos com depressão, com depleção de bactérias com propriedades anti-inflamatórias e produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), com destaque para os gêneros *Faecalibacterium* e *Coprococcus* (Nikolova *et al.*, 2021). Em revisão sistemática analisando 17 estudos clínicos (738 pacientes com TDM e 782 controles saudáveis), Knudsen *et al.* (2021) mostraram diminuição na abundância relativa do gênero *Faecalibacterium* em indivíduos deprimidos. O *Faecalibacterium*, especialmente a espécie *F. prausnitzii*, desempenha um papel importante na preservação da integridade da barreira epitelial intestinal e na modulação imune ao inibir cascatas de sinalização pró-inflamatórias via supressão do fator nuclear kappa B (NF-κB) e estímulo à diferenciação de linfócitos T reguladores (Knudsen *et al.*, 2021). A redução nos níveis de *Faecalibacterium* e *Coprococcus* correlaciona-se inversamente com a gravidade dos sintomas depressivos, visto que a carência de butirato eleva a permeabilidade da membrana entérica, facilitando a translocação de LPS para a circulação sistêmica, o que pode contribuir para estados neuroinflamatórios de baixo grau (Liu *et al.*, 2020; Nikolova *et al.*, 2021).

Observa-se, também, o aumento na abundância relativa dos gêneros pró-inflamatórios *Eggerthella*, *Atopobium* e *Bifidobacterium* em coortes de pacientes com TDM (Nikolova *et al.*, 2021; Knudsen *et al.*, 2021). A elevação de *Eggerthella* é de particular relevância clínica devido à sua capacidade de oxidar ácidos biliares primários, alterando a sinalização do receptor farnesóide X (FXR) no SNC e suprimindo a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), neurotrofina envolvida na sobrevivência neuronal, na plasticidade sináptica e em processos de adaptação neural (Simpson *et al.*, 2021). Embora a elevação observada no gênero *Bifidobacterium* em estudos observacionais pareça paradoxal diante do seu amplo uso como probiótico, tal variação pode refletir respostas adaptativas do hospedeiro ou nuances específicas no nível de espécie que não são captadas pelo sequenciamento genético do rRNA 16S (Knudsen *et al.*, 2021).

3.2. Vias neuroendócrinas, metabolismo do triptofano e efeito de psicofármacos

A perturbação estrutural do ecossistema intestinal e a consequente perda de integridade do epitélio mucoso desencadeiam repercussões sistêmicas e centrais. Essa alteração nas vias de comunicação microbiana associa-se à ativação da imunidade inata, evidenciada pela elevação de anticorpos IgM e IgA contra LPS de enterobactérias Gram-negativas e pelo aumento de marcadores inflamatórios sistêmicos, como a proteína C-reativa e citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6 e TNF-α) capazes de sinalizar ou atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) (Osimo *et al.*, 2020; Knudsen *et al.*, 2021). Essa resposta inflamatória altera o metabolismo do

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

aminoácido essencial triptofano. Em condições fisiológicas de homeostase, embora a maior parte do triptofano seja direcionada constitutivamente à via da quinurenina, uma fração funcionalmente relevante é convertida em 5-hidroxitriptofano e, subsequentemente, em serotonina. Contudo, em estados de inflamação induzidos por LPS e pela redução de bactérias comensais protetoras, observa-se a superexpressão da enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) (Valles-Colomer *et al.*, 2019; Nikolova *et al.*, 2021).

A indução da IDO acentua o desvio do triptofano para a via da quinurenina na periferia. O acúmulo sistêmico e o subsequente influxo central de seus intermediários favorecem a formação de metabólitos neurotóxicos no encéfalo, como o ácido quinolínico — um agonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) associado a processos de excitotoxicidade e à geração de espécies reativas de oxigênio (ERO). Em decorrência dessa hiperativação glutamatérgica, descrevem-se perturbações no equilíbrio neuroquímico entre aminoácidos excitatórios e inibitórios no sistema nervoso central (SNC), embora a alteração direta de metabólitos no tecido cerebral exija validação por amostragem central ou neuroimagem. No córtex pré-frontal, o acúmulo do complexo glutamato/glutamina (Glx) reflete esse estresse excitatório, o qual é agravado pela concomitante redução da atividade do ácido γ-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório.

A compreensão dessas alterações neuroendócrinas e metabólicas em coortes clínicas exige, contudo, a neutralização de importantes fatores de confusão metodológicos, em especial a interferência do tratamento farmacológico prévio ou em curso. Nesse contexto, observou-se que a expansão de táxons como o gênero *Lactobacillus* e a família Lactobacillaceae ocorre predominantemente em pacientes sob farmacoterapia ativa, ao passo que indivíduos virgens de tratamento (*drug-naïve*) exibem contagens reduzidas ou inalteradas dessas populações (Nikolova *et al.*, 2021). Essa divergência sugere que psicofármacos amplamente prescritos, a exemplo dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), exercem efeitos antimicrobianos e moduladores sobre a ecologia luminal, alterando a composição nativa do microbioma e reforçando a necessidade de rigoroso controle medicamentoso nos desenhos experimentais do eixo intestino-cérebro (Knudsen *et al.*, 2021).

3.3. Sinalização imunometabólica: AGCCs e ácidos biliares

Os AGCCs, como acetato, propionato, butirato e valerato, atuam como mediadores da comunicação imunometabólica no eixo intestino-cérebro, intervindo na manutenção da integridade da barreira epitelial, na inibição de histonas desacetilases (HDACs) e na modulação do eixo HPA. Pacientes diagnosticados com TDM apresentam redução nos níveis plasmáticos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

circulantes de AGCCs em comparação a controles hígidos (Li *et al.*, 2026a). Essa diminuição periférica associa-se ao comprometimento de vias envolvidas na homeostase microglial e no controle do estresse ferroptótico no hipocampo (Cheng *et al.*, 2024; Ma *et al.*, 2025). Em análises fecais, observa-se a redução local de valerato e a elevação de isobutirato em contextos de disbiose (Gu *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2026a). Ensaios clínicos e metanálises indicam que intervenções nutricionais baseadas em probióticos e prebióticos podem restaurar as concentrações de AGCCs fecais, alteração que se correlaciona com variações em pontuações de escalas de avaliação clínica da depressão (Dey *et al.*, 2023; Schiweck *et al.*, 2025; Ahmad; Alshahrani; Kumari, 2025).

Além da produção de AGCCs, a sinalização imunometabólica mediada pelo microbioma engloba o metabolismo secundário dos ácidos biliares e suas repercussões neuroinflamatórias. Alterações na composição bacteriana, como as promovidas por intervenções de modulação microbiana profundas, correlacionam-se com modificações no perfil metabólico de ácidos biliares séricos, incluindo o aumento de formas conjugadas como o ácido glicocólico (GCA), glicodesoxicólico (GDCA) e taurochenodesoxicólico (TCDCA) (Li *et al.*, 2026a). A presença de espécies das famílias *Lachnospiraceae* e *Oscillospiraceae* (*Lachnospira eligens*, *Dysosmobacter welbionis*, *Anaerotruncus colihominis* e *Lawsonibacter asaccharolyticus*) apresenta associação positiva com o incremento desses ácidos biliares, os quais interagem com os receptores FXR e TGR5 atenuando a via do NF-κB e a sinalização de citocinas como IL-6, IL-17A, CCL20 e CCL19 (Tummers *et al.*, 2020; Collins *et al.*, 2023; Lee *et al.*, 2024). Análises de mediação indicam que o aumento de GCA está associado à supressão do mediador pró-apoptótico caspase-8 (CASP-8) via *L. eligens*, enquanto modificações na subunidade IL-22RA1 relacionam-se a variações nos parâmetros sintomáticos (Gaudino *et al.*, 2021; Li *et al.*, 2026a).

3.4. Arquitetura genética e pleiotropia no eixo intestino-cérebro

Se, por um lado, as alterações nos metabólitos luminais (como AGCCs e ácidos biliares) estabelecem o elo funcional e imunometabólico entre a disbiose e o estresse neuroinflamatório, por outro, a vulnerabilidade a essa desregulação também encontra raízes na arquitetura genômica do hospedeiro. A elucidação das bases moleculares que regem essa suscetibilidade avançou substancialmente com o mapeamento da pleiotropia e das correlações genéticas entre patologias gastrointestinais e transtornos psiquiátricos. Em uma análise de associação pleiotrópica em escala genômica (GWAS) investigando quatro doenças do trato gastrointestinal — doença inflamatória intestinal (DII), síndrome do intestino irritável (SII), úlcera péptica (UP) e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) — e seis transtornos mentais, Gong *et al.* (2023)

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

identificaram sobreposições genéticas significativas em 22 dos 24 pares de características avaliados, revelando 83 loci genômicos pleiotrópicos independentes e 24 loci colocalizados.

As variantes pleiotrópicas identificadas concentram-se em regiões de alto impacto funcional e regulação tecidual específica. Dentre esses alvos, destacam-se os loci 1q32.1 (gene *INAVA*), 19q13.33 (gene *FUT2*), 11q23.2 (gene *NCAM1*) e 1p32.3 (gene *LRP8*), os quais exercem papel na manutenção da integridade da barreira epitelial e na adesão celular (Gong *et al.*, 2023). A presença concomitante de variantes com efeitos concordantes, nas quais o mesmo alelo eleva ou reduz simultaneamente o risco de doença gastrointestinal e transtorno mental, sugere uma etiologia genética e pleiotrópica mediada pelo eixo intestino-cérebro (Eijsbouts *et al.*, 2021; Gong *et al.*, 2023).

Por fim, a análise de enriquecimento de vias biológicas destacou que a pleiotropia genética se manifesta em processos imunes de diferenciação de células T auxiliares do tipo 17 (Th17) em pares de traços como DII, esquizofrenia e TDM (Gong *et al.*, 2023). Enquanto no trato gastrointestinal as células Th17 modulam a imunidade de mucosa, no SNC promovem o rompimento da BHE e o desencadeamento de neuroinflamação (Zhao *et al.*, 2021). A análise de colocalização multitraço demonstrou que loci pleiotrópicos compartilhados, como o 19q13.33 (*FUT2*), compartilham variantes causais diretamente associadas à abundância de *Bacteroides* e *Ruminococcaceae* (Paik *et al.*, 2022). Os metabólitos secundários e ácidos biliares produzidos por essas bactérias atuam modulando a diferenciação de células Th17 no lúmen intestinal, unindo determinação genética, ecologia microbiana e resposta imunológica ao longo do eixo intestino-cérebro (Cryan *et al.*, 2019; Gong *et al.*, 2023).

3.5. Intervenções com psicobióticos, prebióticos e simbióticos

A modulação da microbiota intestinal por meio de psicobióticos, prebióticos e simbióticos emergiu como uma estratégia adjuvante na depressão clínica e refratária. A síntese promovida por Alli *et al.* (2022), contemplando 19 ensaios clínicos intervencionais (n = 1.119), revelou um benefício modesto da suplementação com probióticos e simbióticos no alívio de sintomas depressivos avaliados por escalas como BDI e HAM-D ao longo de quatro a nove semanas. Mecanisticamente, cepas como *B. infantis*, *L. rhamnosus* e *B. breve* atuam no bloqueio da citocina IL-8 no epitélio colônico e na redução de IFN-γ e TNF-α circulantes. Ensaios clínicos apontam que a intervenção probiótica pode auxiliar no reequilíbrio da abundância relativa de *Faecalibacterium*, *Coprococcus* e *Bifidobacterium*, reduzindo comensais associados a estados inflamatórios como *Sutterella* e *Oscillibacter* (Reininghaus *et al.*, 2020; Tian *et al.*, 2022; Alli *et al.*, 2022).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Enquanto intervenções isoladas com prebióticos (inulina e galacto-oligossacarídeos) apresentaram resultados predominantemente neutros em ensaios clínicos, a terapia combinada simbiótica sugeriu superioridade na atenuação sintomática em relação à monoterapia (Kazemi *et al.*, 2019; Vaghef-Mehrabany *et al.*, 2021; Alli *et al.*, 2022). Não obstante, a avaliação crítica de revisões sistemáticas traz ressalvas: Ng *et al.* (2023) constataram que a intervenção probiótica por quatro a oito semanas produz efeitos clínicos modestos sem induzir alterações substanciais ou persistentes na diversidade alfa ou beta da microbiota hospedeira, mantendo estável a abundância dos principais filos (*Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Proteobacteria*).

A disparidade entre os resultados clínicos e a ausência de mudanças estruturais no microbioma indica que o tempo de intervenção de oito semanas pode ser insuficiente para remodelar um ecossistema intestinal maduro, o qual exige intervenções mais prolongadas e maior controle sobre fatores de confusão, como a dieta (Ng *et al.*, 2023). Sob o ponto de vista imunometabólico, a ação dos probióticos pode ocorrer via modulação da atividade funcional e metabólica transitória, como a elevação seletiva de bactérias produtoras de AGCCs (*Ruminococcus gauvreauii*, *Coprococcus 3* e *Faecalibaculum*), estimulando o BDNF, a biossíntese periférica de neurotransmissores e a atenuação da sinalização inflamatória ao longo do eixo intestino-cérebro sem necessariamente alterar a diversidade geral (Taverniti *et al.*, 2021; Kreuzer *et al.*, 2022).

3.6. Reconstrução ecossistêmica: transplante fecal, neuroimagem e fitoterápicos

O transplante de microbiota fecal constitui uma estratégia de modulação abrangente do ecossistema intestinal, atualmente investigada quanto aos seus possíveis efeitos clínicos em pacientes com transtornos depressivos. Em ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo conduzido por Li *et al.* (2026b), a administração adjuvante de cápsulas orais de TMF combinada ao escitalopram em pacientes com TDM acelerou a resposta terapêutica na segunda semana, mantendo reduções superiores nos escores da HAMD-17 e na subescala de ansiedade/somática até a oitava semana. Análises baseadas no rastreamento de SNPs revelaram que o TMF promoveu o enxerto de linhagens do doador saudável, induzindo o enriquecimento sustentado de espécies comensais das famílias *Lachnospiraceae* e *Oscillospiraceae* (*L. eligens, D. welbionis, A. colihominis e L. asaccharolyticus*) e a depleção de Enterobacteriaceae pró-inflamatórias (Schmidt *et al.*, 2022).

Entretanto, a caracterização taxonômica e a reconstituição ecossistêmica promovidas pelo TMF ganham valor translacional pleno quando correlacionadas às suas repercussões funcionais sobre a neuroarquitetura central. A incorporação da ressonância magnética funcional

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

(RMf) permitiu mapear como a modulação do microbioma traduz-se em circuitos neurobiológicos atenuados ou reconfigurados no SNC. Ao avaliar esse impacto, Crocetta *et al.* (2024) demonstraram que a intervenção probiótica pode reduzir a reatividade da amígdala e do precuneus diante de estímulos estressores e elevar a ativação no córtex orbitofrontal e pré-frontal inferior, sinalizando melhor controle inibitório. Em repouso (rs-fMRI), a administração de cepas probióticas otimiza a SN e desativa de forma modulada a DMN, reduzindo ruminações internas. Em pacientes deprimidos ou com SII, a terapia probiótica foi capaz de controlar a hiperatividade do putamen e fortalecer a conectividade do precuneus com o córtex subcaloso, amígdala e hipocampo, acompanhada da elevação de BDNF hipocampal e atenuação da sinalização inflamatória via nervo vago (Schaub *et al.*, 2022; Yamanbaeva *et al.*, 2023; Crocetta *et al.*, 2024).

Além do TMF e da suplementação probiótica mapeada por neuroimagem, abordagens baseadas em compostos bioativos de origem botânica emergem como alternativas promissoras para promover esse mesmo reequilíbrio neuroquímico e estrutural do eixo. Nesse cenário, o polissacarídeo de *Astragalus* (APS), extraído da raiz de *Astragalus membranaceus*, apresentou propriedades moduladoras promissoras. Em fermentação colônica in vitro com fezes de pacientes deprimidos, o APS reverteu a disbiose marcada por Fusobacteriaceae e Eggerthellaceae, induzindo o enriquecimento de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e reprimindo o patógeno oportunista *Bilophila* sem gerar picos de CO_2 ou H_2S (Davies *et al.*, 2024). Esse processo elevou a produção de metabólitos neuroativos importantes como GABA, glutamina, dopamina e 5-HTP no lúmen intestinal, atuando sobre receptores vagais e periféricos para conter a excitotoxicidade e restabelecer o equilíbrio neuroendócrino (Qu *et al.*, 2020; Laroute *et al.*, 2022).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa sugere que a disbiose da microbiota intestinal pode desempenhar um papel na fisiopatologia e na manutenção do transtorno depressivo maior e nas formas refratárias ao tratamento farmacológico convencional. A perda de riqueza ecológica e a depleção de táxons comensais anti-inflamatórios e produtores de ácidos graxos de cadeia curta, associadas ao aumento de microrganismos pró-inflamatórios como *Eggerthella*, comprometem a integridade da barreira intestinal. Esse cenário favorece a endotoxemia metabólica por LPS e ativa cascatas neuroinflamatórias sistêmicas.

No âmbito neuroendócrino e metabólico, a proliferação inflamatória desvia o triptofano para a via da quinurenina em detrimento da síntese de serotonina, o que resulta no acúmulo de

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

metabólitos neurotóxicos e em inflamação. Adicionalmente, as interações imunometabólicas demonstraram influenciar diretamente o metabolismo de ácidos biliares, o equilíbrio entre aminoácidos excitatórios/inibitórios (glutamato/GABA) e o suporte neurotrófico pelo BDNF, além de alterar a arquitetura de redes cerebrais associadas à regulação emocional.

As estratégias de intervenção focadas na modulação do microbioma, contemplando o uso de psicobióticos, simbióticos, bioativos prebióticos e o TMF, demonstraram potencial promissor como terapias adjuvantes. Tais abordagens foram capazes de acelerar a resposta clínica, restaurar metabólitos neuroativos funcionais (como os AGCCs e o GABA) e atenuar a sinalização inflamatória periférica. Contudo, observa-se expressiva heterogeneidade nos delineamentos experimentais, nas dosagens e nas cepas utilizadas, aliada a limitações metodológicas no acompanhamento a longo prazo e no controle de fatores de confusão, como a dieta e a ação antimicrobiana de psicofármacos. Conclui-se que a via microbiota-intestino-cérebro se apresenta como um alvo terapêutico inovador no manejo da depressão. Recomenda-se a realização de ensaios clínicos padronizados de maior porte, integrando abordagens multiômicas e de neuroimagem, para viabilizar a translação dessas evidências para a prática clínica personalizada.

REFERÊNCIAS

AHMAD, S. R.; ALSHAHRANI, A. M.; KUMARI, A. Effects of probiotic supplementation on depressive symptoms, sleep quality, and modulation of gut microbiota and inflammatory biomarkers: a randomized controlled trial. **Brain Sciences**, v. 15, n. 7, p. 701, 2025.

ALLI, S. R. *et al.* The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: a systematic review of clinical trials and observational studies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 4494, 2022.

CHENG, J. *et al.* Gut microbiota-derived short-chain fatty acids and depression: deep insight into biological mechanisms and potential applications. **General Psychiatry**, v. 37, n. 1, p. e101374, 2024.

COLLINS, S. L. *et al.* Bile acids and the gut microbiota: metabolic interactions and impacts on disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 4, p. 236–247, 2023.

CROCETTA, A. *et al.* From gut to brain: unveiling probiotic effects through a neuroimaging perspective-A systematic review of randomized controlled trials. **Frontiers in Nutrition**, v. 11, p. 1446854, 2024.

CRYAN, J. F. *et al.* The microbiota-gut-brain axis. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 4, p. 1877–2013, 2019.

DAVIES, J. *et al.* Bacteroides thetaiotaomicron enhances H2S production in Bilophila wadsworthia. **Gut Microbes**, v. 16, n. 1, p. 2431644, 2024.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

DEY, K. *et al.* Daily consumption of galactooligosaccharide gummies ameliorates constipation symptoms, gut dysbiosis, degree of depression and quality of life among sedentary university teaching staff: a double-blind randomized placebo control clinical trial. **Indian Journal of Gastroenterology**, v. 42, n. 6, p. 839–848, 2023.

EIJSBOUTS, C. *et al.* Genome-wide analysis of 53 400 people with irritable bowel syndrome highlights shared genetic pathways with mood and anxiety disorders. **Nature Genetics**, v. 53, n. 11, p. 1543–1552, 2021.

GAUDINO, S. J. *et al.* IL-22 receptor signaling in Paneth cells is critical for their maturation, microbiota colonization, Th17-related immune responses, and anti-Salmonella immunity. **Mucosal Immunology**, v. 14, n. 2, p. 389–401, 2021.

GONG, W. *et al.* Role of the gut-brain axis in the shared genetic etiology between gastrointestinal tract diseases and psychiatric disorders: a genome-wide pleiotropic analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 80, n. 4, p. 360–370, 2023.

GU, X. *et al.* Intestinal endogenous metabolites affect neuroinflammation in 5×FAD mice by mediating gut-brain axis and the intervention with Chinese Medicine. **Alzheimer's Research & Therapy**, v. 16, n. 1, p. 222, 2024.

KAZEMI, A. *et al.* Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 2, p. 522–528, 2019.

KNUDSEN, J. K. *et al.* Gut microbiota variations in patients diagnosed with major depressive disorder—A systematic review. **Brain and Behavior**, v. 11, n. 7, p. e02177, 2021.

KREUZER, K. *et al.* The PROVIT Study-Effects of multispecies probiotic add-on treatment on metabolomics in major depressive disorder-A randomized, placebo-controlled trial. **Metabolites**, v. 12, n. 8, p. 770, 2022.

LAROUTE, V. *et al.* Lactococcus lactis NCDO2118 exerts visceral antinociceptive properties in rat via GABA production in the gastro-intestinal tract. **eLife**, v. 11, p. e77100, 2022.

LEE, M. H. *et al.* How bile acids and the microbiota interact to shape host immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 24, n. 11, p. 798–809, 2024.

LI, J. *et al.* Alterations of short-chain fatty acids in depression and effects of probiotics/prebiotics interventions on levels and clinical symptoms: a systematic review and meta-analysis. **BMC Psychiatry**, v. 26, n. 1, p. 446, 2026a.

LI, J. *et al.* Adjunctive oral fecal microbiota transplantation for major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Cell Host & Microbe**, v. 34, n. 7, p. 1367–1382, 2026b.

LIU, R. T. *et al.* Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 88, p. 308–324, 2020.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

MA, X. *et al.* Butyric acid and valeric acid attenuate stress-induced ferroptosis and depressive-like behaviors by suppressing hippocampal neuroinflammation. **Journal of Translational Medicine**, v. 23, n. 1, p. 974, 2025.

NG, Q. X. *et al.* Effect of probiotic supplementation on gut microbiota in patients with major depressive disorders: a systematic review. **Nutrients**, v. 15, n. 6, p. 1351, 2023.

NIKOLOVA, V. L. *et al.* Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: a review and meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 78, n. 12, p. 1343–1354, 2021.

OSIMO, E. F. *et al.* Inflammatory markers in depression: a meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 87, p. 901–909, 2020.

PAIK, D. *et al.* Human gut bacteria produce TH17-modulating bile acid metabolites. **Nature**, v. 603, n. 7903, p. 907–912, 2022.

QU, W. *et al.* Effects of two probiotics on the characteristics of behavior and intestinal microbiota of the depressed model rat. **Journal of Chinese Institute of Food Science and Technology**, v. 20, n. 12, p. 114–121, 2020.

REININGHAUS, E. Z. *et al.* PROVIT: supplementary probiotic treatment and vitamin B7 in depression—a randomized controlled trial. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3422, 2020.

SCHAUB, A. C. *et al.* Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. **Translational Psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 227, 2022.

SCHIWECK, C. *et al.* Circulating short chain fatty acids are associated with depression severity and predict remission from major depressive disorder. **Brain, Behavior, and Immunity - Health**, v. 48, p. 101070, 2025.

SCHMIDT, T. S. B. *et al.* Drivers and determinants of strain dynamics following fecal microbiota transplantation. **Nature Medicine**, v. 28, n. 9, p. 1902–1912, 2022.

SIMPSON, C. A. *et al.* The gut microbiota in anxiety and depression: a systematic review. **Clinical Psychology Review**, v. 83, p. 101943, 2021.

TAVERNITI, V. *et al.* Probiotics modulate mouse gut microbiota and influence intestinal immune and serotonergic gene expression in a site-specific fashion. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 706135, 2021.

TIAN, P. *et al.* Bifidobacterium breve CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: a randomized clinical trial. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 100, p. 233–241, 2022.

TUMMERS, B. *et al.* Caspase-8-dependent inflammatory responses are controlled by its adaptor, FADD, and necroptosis. **Immunity**, v. 52, n. 6, p. 994–1006, 2020.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

VAGHEF-MEHRABANY, E. *et al.* Calorie restriction in combination with prebiotic supplementation in obese women with depression: effects on metabolic and clinical response. **Nutritional Neuroscience**, v. 24, n. 5, p. 339–353, 2021.

VALLES-COLOMER, M. *et al.* The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 4, p. 623–632, 2019.

YAMANBAEVA, G. *et al.* Effects of a probiotic add-on treatment on fronto-limbic brain structure, function, and perfusion in depression: secondary neuroimaging findings of a randomized controlled trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 324, p. 529–538, 2023.

ZHAO, J. *et al.* TH17 cells in inflammatory bowel disease: cytokines, plasticity, and therapies. **Journal of Immunology Research**, v. 2021, p. 8816041, 2021.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.