

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**  
**CURSO DE MEDICINA**

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso**

Declaro que o trabalho intitulado “Disbiose e Depressão: Revisão Narrativa” realizado pelo(s) aluno(s) Felipe Klinkowstrom Bruzetti, Gianfrancesco Travessa Siervo, Rafael Schubert Magri e Raphael Harari está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. \_\_\_\_\_



Assinatura do Orientador do Trabalho

**UNIVERSIDADE SANTO AMARO**  
**CURSO DE MEDICINA**

**Felipe Klinkowstrom Bruzetti**  
**Gianfrancesco Travessa Siervo**  
**Rafael Schubert Magri**  
**Raphael Harari**

**Disbiose e Depressão: Revisão Narrativa**

**São Paulo**  
**2023**

**Felipe Klinkowstrom Bruzetti**  
**Gianfrancesco Travessa Siervo**  
**Rafael Schubert Magri**  
**Raphael Harari**

## **Disbiose e Depressão: Revisão Narrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro  
– UNISA, como requisito parcial para obtenção do  
título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Motta Pereira

**São Paulo**

**2023**

B926e Bruzetti, Felipe Klinkowstrom.

Disbiose e depressão: revisão narrativa / Felipe Klinkowstrom  
Bruzetti, Raphael Harari, Rafael Schubert Magri, Gianfrancesco  
Travessa Siervo. — São Paulo, 2023.

29 p.: il., P&B

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Medicina) —  
Universidade Santo Amaro, 2023.

Orientador: Prof.<sup>o</sup> Dr.<sup>o</sup> Ricardo Motta Pereira

1. Microbiota intestinal. 2. Depressão. 3. Intestino-cérebro. I.  
Harari, Raphael II. Magri, Rafael Schubert III. Siervo, Gianfrancesco  
Travessa IV. Pereira, Ricardo Motta, orient. V. Universidade Santo  
Amaro. VI. Título.

Elisângela Silva Herênio — CRB8/6839

**Felipe Klinkowstrom Bruzetti**  
**Gianfrancesco Travessa Siervo**  
**Rafael Schubert Magri**  
**Raphael Harari**

## **Disbiose e Depressão: Revisão Narrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Motta Pereira

São Paulo, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2023

### **Banca Examinadora**

Prof. Dr. Ricardo Motta Pereira

Orientador

Prof. Dr. Antonio Modesto

Avaliador

Profa. Dra. Ma. Cintia Leci Rodrigues

Avaliador

**Conceito Final**

---

**Felipe Klinkowstrom Bruzetti, Gianfrancesco Travessa Siervo, Rafael Schubert Magri, Raphael Harari, Ricardo Motta Pereira. *Disbiose e Depressão: Revisão Narrativa*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2023.**

**Introdução:** A microbiota intestinal, comunidade de microorganismos no trato gastrointestinal, influenciada desde o nascimento e vital nos primeiros mil dias de vida, é crucial para o hospedeiro, influenciando sistemas como o sistema nervoso central. Alterações no microbioma podem contribuir para doenças como a depressão. Modulá-la pode prevenir ou tratar psicopatologias como a depressão. **Objetivo:** Conectar a microbiota intestinal à depressão, compilar a fisiopatologia das duas doenças, analisar a mudança da microbiota com o eixo hipotálamo-hipófise, abordar possíveis tratamentos para disbiose, incluindo prebióticos e probióticos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática nos bancos de dados BVS, Pubmed, Scielo e capítulos literários, entre 2002 e 2023. **Discussão:** A depressão é influenciada por vários fatores, incluindo a microbiota intestinal. Probióticos, microorganismos vivos, podem reduzir a inflamação e regular neurotransmissores, atenuando a depressão. Prebióticos estimulam bactérias benéficas colônicas, melhorando a microbiota e reduzindo a inflamação. A combinação (simbióticos) fortalece a saúde intestinal. O Transplante de Microbiota Fecal é uma terapia promissora para restaurar a saúde da microbiota em condições como a Colite Pseudomembranosa. SIBO (Supercrescimento Bacteriano do Intestino Delgado) define a proliferação excessiva de bactérias no intestino delgado, causando sintomas dissabsortivos. **Conclusão:** A microbiota intestinal desempenha um papel na saúde mental, afetando neurotransmissores associados à depressão. A eubiose é fundamental na prevenção e tratamento da depressão, incluindo mudanças dietéticas, intestinais e terapias simbióticas. Contudo, a compreensão dessa relação está em estágio inicial, a diversidade de cada microbiota deve ser considerada, impedindo generalizações. A pesquisa contínua é necessária para terapias mais direcionadas.

**Palavra-chave:** “microbiota intestinal”, “depressão”, “intestino-cérebro”, “disbiose”, “microbioma intestinal”.

**Introduction:** The gut microbiota, a community of microorganisms in the gastrointestinal tract, influenced from birth and vital in the first thousand days of life, is crucial for the host, influencing systems such as the central nervous system. Changes in the microbiome can contribute to diseases like depression. Modulating it can prevent or treat psychopathologies such as Depression. **Objective:** To link gut microbiota to depression, compile the pathophysiology of both diseases, analyze the change of microbiota with the hypothalamic-pituitary axis, address possible treatments for dysbiosis, including prebiotics and probiotics. **Methodology:** A systematic review was conducted on the BVS, Pubmed, Scielo databases and literature chapters, between 2002 and 2023. **Discussion:** Depression is influenced by various factors, including gut microbiota. Probiotics, live microorganisms, can reduce inflammation and regulate neurotransmitters, alleviating depression. Prebiotics stimulate beneficial colon bacteria, improving the microbiota and reducing inflammation. The combination (synbiotics) strengthens intestinal health. Fecal Microbiota Transplantation is a promising therapy to restore microbiota health in conditions such as Pseudomembranous Colitis. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) defines the excessive proliferation of bacteria in the small intestine, causing malabsorptive symptoms. **Conclusion:** The gut microbiota plays a role in mental health, affecting neurotransmitters associated with depression. Eubiosis is crucial in the prevention and treatment of depression, including dietary and gut changes and symbiotic therapies. However, the understanding of this relationship is in its early stages, and the diversity of each microbiota must be considered, preventing generalizations. Ongoing research is necessary for more targeted therapies.

**Keywords:** “Intestinal Microbiota”, “depression”, “gut-brain”, “dysbiosis”, “gut microbiome”.

## Sumário

<b>1. Resumo .....</b>	<b>9.</b>
a) Palavra-chave.....	9.
<b>2. Abstract.....</b>	<b>10.</b>
a) Keywords.....	10.
<b>3. Introdução .....</b>	<b>11.</b>
<b>4. Objetivos .....</b>	<b>14.</b>
<b>5. Metodologia .....</b>	<b>15.</b>
<b>6. Resultado e Discussão .....</b>	<b>16.</b>
<b>7. Conclusão .....</b>	<b>24.</b>
<b>8. Referências bibliográficas.....</b>	<b>25.</b>

# DISBIOSE E DEPRESSÃO: REVISÃO NARRATIVA

## DYSBIOSIS AND DEPRESSION: NARRATIVE REVIEW

**BRUZETTI, Felipe<sup>1</sup>**  
**TRAVESSA, Gianfrancesco<sup>2</sup>**  
**SCHUBERT, Rafael<sup>3</sup>**  
**HARARI, Raphael<sup>4</sup>**  
**MOTTA, Ricardo<sup>5</sup>**

### Resumo

A microbiota intestinal, comunidade de microorganismos no trato gastrointestinal, influenciada desde o nascimento e vital nos primeiros mil dias de vida, é crucial para o hospedeiro, influenciando sistemas como o sistema nervoso central. Alterações no microbioma podem contribuir para doenças como a depressão. Modulá-la pode prevenir ou tratar psicopatologias como a depressão. Conectar a microbiota intestinal à depressão, compilar a fisiopatologia das duas doenças, analisar a mudança da microbiota com o eixo hipotálamo-hipófise, abordar possíveis tratamentos para disbiose, incluindo prebióticos e probióticos. Foi realizada uma revisão sistemática nos bancos de dados BVS, Pubmed, Scielo e capítulos literários, entre 2002 e 2023. A depressão é influenciada por vários fatores, incluindo a microbiota intestinal. Probióticos, microorganismos vivos, podem reduzir a inflamação e regular neurotransmissores, atenuando a depressão. Prebióticos estimulam bactérias benéficas colônicas, melhorando a microbiota e reduzindo a inflamação. A combinação (simbióticos) fortalece a saúde intestinal. O Transplante de Microbiota Fecal é uma terapia promissora para restaurar a saúde da microbiota em condições como a Colite Pseudomembranosa. SIBO (Supercrescimento Bacteriano do Intestino Delgado) define a proliferação excessiva de bactérias no intestino delgado, causando sintomas dissabsortivos. A microbiota intestinal desempenha um papel na saúde mental, afetando neurotransmissores associados à depressão. A eubiose é fundamental na prevenção e tratamento da depressão, incluindo mudanças dietéticas, intestinais e terapias simbióticas. Contudo, a compreensão dessa relação está em estágio inicial, a diversidade de cada microbiota deve ser considerada, impedindo generalizações. A pesquisa contínua é necessária para terapias mais direcionadas

**Palavra-chave:** “microbiota intestinal”, “depressão”, “intestino-cérebro”, “disbiose”, “microbioma intestinal”.

<sup>1</sup> Graduando em Medicina da Universidade de Santo Amaro. [felipe\\_bklin@hotmail.com](mailto:felipe_bklin@hotmail.com)

<sup>2</sup> Graduando em Medicina da Universidade de Santo Amaro. [siervo50@gmail.com](mailto:siervo50@gmail.com)

<sup>3</sup> Graduando em Medicina da Universidade de Santo Amaro. [rafaelschubert29@gmail.com](mailto:rafaelschubert29@gmail.com)

<sup>4</sup> Graduando em Medicina da Universidade de Santo Amaro. [raphael@harari.com.br](mailto:raphael@harari.com.br)

<sup>5</sup> Professor Orientador. Mestrado e Doutorado, Universidade de Santo Amaro-SP - [rmpereira@prof.unisa.br](mailto:rmpereira@prof.unisa.br)

## **Abstract**

The gut microbiota, a community of microorganisms in the gastrointestinal tract, influenced from birth and vital in the first thousand days of life, is crucial for the host, influencing systems such as the central nervous system. Changes in the microbiome can contribute to diseases like depression. Modulating it can prevent or treat psychopathologies such as Depression. To link gut microbiota to depression, compile the pathophysiology of both diseases, analyze the change of microbiota with the hypothalamic-pituitary axis, address possible treatments for dysbiosis, including prebiotics and probiotics. A systematic review was conducted on the BVS, Pubmed, Scielo databases and literature chapters, between 2002 and 2023. Depression is influenced by various factors, including gut microbiota. Probiotics, live microorganisms, can reduce inflammation and regulate neurotransmitters, alleviating depression. Prebiotics stimulate beneficial colon bacteria, improving the microbiota and reducing inflammation. The combination (synbiotics) strengthens intestinal health. Fecal Microbiota Transplantation is a promising therapy to restore microbiota health in conditions such as Pseudomembranous Colitis. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO) defines the excessive proliferation of bacteria in the small intestine, causing malabsorptive symptoms. The gut microbiota plays a role in mental health, affecting neurotransmitters associated with depression. Eubiosis is crucial in the prevention and treatment of depression, including dietary and gut changes and symbiotic therapies. However, the understanding of this relationship is in its early stages, and the diversity of each microbiota must be considered, preventing generalizations. Ongoing research is necessary for more targeted therapies.

**Keywords:** “Intestinal Microbiota”, “depression”, “gut-brain”, “dysbiosis”, “gut microbiome”.

## 1. Introdução

A microbiota intestinal (MBI) é composta por uma grande variedade de microrganismos, que em conjunto, desempenham um papel essencial para a saúde do ser humano. Além de auxiliar na digestão e na absorção de nutrientes, ela, também, tem papel importante no sistema imunológico e no sistema nervoso central. Ao longo da vida da pessoa, a microbiota vai se desenvolvendo e o equilíbrio dela é de suma importância para o bem estar da pessoa.<sup>1</sup>

Existem algumas evidências de que nossos intestinos podem ser colonizados ainda no útero, mesmo que não haja rompimento da membrana amniótica. Contudo, a colonização do recém-nascido ocorre após o nascimento. A passagem pelo canal vaginal começa a influenciar na colonização do trato gastrointestinal (TGI) do recém-nascido. No período pós-natal, o tipo de duração da amamentação também é impactante. Em comparação com a MBI adulta, os lactentes apresentam maior variabilidade da composição microbiana, abrigando menos espécies com menor estabilidade. Entre 2 e 3 anos de idade, o ecossistema passa a ser estável e complexo em comparação com a de um adulto. Há estabilização da microbiota após a primeira infância (0 a 6 anos), mas ocorrem modificações em situações específicas ao longo da vida. Indivíduos adultos podem ter variações na proporção das bactérias em consequência de alterações ambientais ou de estados patológicos.<sup>2</sup>

Durante o desenvolvimento, a criança começa a ingerir diversos tipos de alimentos e desenvolve infecções, fatores essenciais para o aumento do número e da diversidade de bactérias e, assim, para uma microbiota saudável. Qualquer interferência neste primeiros mil dias de vida, que são considerados os mais importantes na formação do núcleo desta microbiota, como infecções, medicamentos que interferem na imunidade, vacinas, modificação da secreção de ácido-péptico ou da motilidade intestinal, antibióticos, amamentação e alimentos podem afetar a formação da microbiota ideal. É importante destacar que a microbiota de cada indivíduo é diferente e única, uma vez que é desenvolvida com base nos hábitos de vida do indivíduo desde o seu nascimento. Desta forma, existem variações do microbioma intestinal que podem alterar a funcionalidade de diversos sistemas. O cenário em que a microbiota de um indivíduo encontra-se equilibrada e diversificada é chamado de "eubiose", enquanto uma microbiota pouco diversificada e desregulada é chamada de "disbiose", que pode ser um grande facilitador para infecções, doenças e mal-estar.<sup>3,4,5</sup>

Portanto, o bom funcionamento dos sistemas do hospedeiro e da microbiota é crucial para a homeostase intestinal. Essa microbiota desempenha várias funções importantes no funcionamento do trato digestivo, tais como a metabolização de nutrientes, o metabolismo de minerais, a metabolização de ácidos graxos, a metabolização de fitoquímicos, o fortalecimento do sistema imunológico e a produção de serotonina, além de outros diversos neurotransmissores. Para manter o bom funcionamento, precisa-se de uma MBI saudável que é caracterizada pela homeostasia dos principais filos bacterianos, fungos, vírus, arquea que a compõem. Dentre esses filos, destacam-se os Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria e Verrucomicrobia (*fig. 1*). Quando esses filos estão em equilíbrio, além dos demais microorganismos, o intestino funciona de maneira eficaz e saudável. Além disso, destaca-se os filos Firmicutes e Bacteroidetes que juntos compõem aproximadamente 95% da microbiota intestinal.<sup>3,4,6</sup>

Não obstante, com base nas diversas funcionalidades da MBI, pode-se relatar sobre as doenças de transtornos mentais, podemos descrever a depressão como sendo um dos alvos de estudos na relação dela com a microbiota. A depressão, nome popular para o Transtorno Depressivo Maior (TDM), é caracterizada como um transtorno capaz de gerar importantes alterações no estado mental do paciente, como alterações do humor, disfunções cognitivas, psicomotoras e vegetativas, gerando um importante impacto na qualidade de vida do indivíduo. Estima-se que aproximadamente 4,4% da população mundial, isto é, cerca de 320 milhões de pessoas, sofram de depressão. Segundo um estudo realizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil ocupa o quinto lugar nas taxas de depressão (cerca de 5,8% dos brasileiros, cerca de 11,5 milhões de casos). Ela é frequentemente descrita por aqueles que a possuem como “uma grande sensação de tristeza ou vazio”, que faz com que o indivíduo deixe de sentir prazer ou satisfação em realizar atividades que apreciava anteriormente. Diferente das flutuações normais de humor, ela é uma condição de longa duração e intensidade moderada a grave que pode causar um grande sofrimento e disfunção na vida cotidiana, incluindo no trabalho, na escola e no meio familiar.<sup>4,5,7</sup>

O diagnóstico do TDM é clínico, e deve atender a critérios específicos da 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). Os principais sinais de alerta do desenvolvimento de um TDM são acometimentos sistêmicos no indivíduo afetado, ou seja, o indivíduo que anteriormente apresentava

somente um humor deprimido ou perda de interesse em atividades que em outrora lhe davam prazer, passa a apresentar sintomas que envolvem outros sistemas do organismo como hiporexia, fadiga, insônia, entre outros. Em suma, com a evolução do TDM, os sintomas neurológicos como déficit de memória e velocidade de processamento ou disfunções emocionais tornam-se mais frequentes e intensos. De acordo com o DSM, o diagnóstico de TDM consiste em um questionário ao paciente a respeito de diversos sintomas, sendo necessário ao menos cinco respostas positivas para confirmação do diagnóstico (incluindo ao menos uma das duas primeiras perguntas), levando em consideração o período de duas semanas que precederam a consulta. O questionário é constituído, em resumo, pelas seguintes perguntas: Humor deprimido na maior parte do dia; Acentuada perda de interesse ou prazer nas atividades cotidianas na maior parte do dia; Ganho ou perda ponderal significativa sem estar fazendo dieta, ou mudança importante no apetite na maioria dos dias; Insônia ou hipersonia na maioria dos dias; Agitação ou retardo psicomotor na maior parte do dia; Fadiga ou perda de energia na maior parte do dia; Sentimentos de inutilidade ou culpa inapropriada na maioria dos dias; Capacidade diminuída para pensar e/ou se concentrar na maior parte do dia e/ou sentimento de indecisão; Pensamentos recorrentes de morte ou ideias suicidas recorrentes sem planejamento específico, ou planejamento com ou sem tentativa prévia.<sup>8</sup>

O diagnóstico precoce do TDM é de extrema importância, dado o fato de que um quadro depressivo não tratado ou descompensado pode colocar em risco a vida do indivíduo, uma vez que é um fator de risco para suicídio. O indivíduo depressivo encontra-se em um estado de anedonia (perda da capacidade de sentir prazer ou satisfação) tão significativa, que não consegue encontrar motivações para continuar vivo. Não necessariamente o suicídio em pacientes com TDM é algo iminente; É comum que indivíduos que se encontram em depressão tenham pensamentos de morte ou ideias suicidas relativamente recorrentes, mesmo não elaborando um planejamento específico para realizar o suicídio.<sup>9</sup>

Diante de todas as manifestações observadas na depressão e na microbiota, pode-se entender sobre certas relações. A disbiose intestinal resulta em um aumento da permeabilidade do intestino e diminuição da seletividade e absorção de toxinas, bactérias, proteínas ou peptídeos, acarretando na inflamação local e sistêmica. Esse distúrbio pode causar inúmeras desordens, como, por exemplo, mudanças de humor e depressão.<sup>10</sup>

## **2. Objetivos**

Os objetivos deste estudo foram estudar a influência da microbiota intestinal na depressão, evidenciando os principais desencadeantes. Como objetivos secundários são identificar os principais microrganismos da microbiota intestinal e correlacioná-los com os problemas de saúde; Analisar o uso de probióticos e prebióticos no tratamento e manutenção de indivíduos com depressão; Estabelecer uma relação entre disbiose e o eixo hipotálamo-hipófise.

### **3. Metodologia**

Refere-se a uma revisão narrativa, em que foram analisados artigos nos bancos de dados Scielo, Pubmed, Biblioteca Virtual Saúde, além de alguns capítulos importantes da literatura, publicados entre 2002 a 2023. A coleta foi feita em março de 2023. Os descritores utilizados para a busca foram “microbiota intestinal”, “depressão”, “eixo intestino-cérebro”, “disbiose”, “microbioma intestinal”. Além disso, os critérios de elegibilidade foram os artigos publicados na língua portuguesa e inglesa, artigos com intervenção prática, excluindo-se artigos fora do período estabelecido, não indexados e incompatíveis com o tema. A seleção foi feita em pares, individualmente. Após a primeira seleção com leitura de título e resumo, a amostra foi lida na íntegra e os dados categorizados. Por fim, os dados foram apresentados de forma descritiva.

#### 4. Resultados e discussão

A MBI é composta por uma série de microorganismos, tais como vírus, arqueas, fungos e bactérias, incluindo *Escherichia coli*, *Clostridium ssp*, *Staphylococcus ssp*, *Streptococcus ssp*, *Lactobacillus ssp*, *Bifidobacterium ssp*, *Enterococci*, entre outras que habitam o TGI, que vai se desenvolvendo e se adaptando durante toda a infância e vida adulta do indivíduo. Essas bactérias formam uma rede complexa que utiliza como fonte de energia o hospedeiro ou outros microorganismos para sobreviver na luz e paredes intestinais, mas o crescimento delas é controlado até certo ponto. No entanto, qualquer desequilíbrio nessa complexa comunidade microbiana pode ter repercussões significativas para a saúde. O aumento relativo dos Firmicutes, por exemplo, tem sido associado a condições como obesidade. Da mesma forma, um desequilíbrio na proporção Firmicutes/Bacteroidetes pode contribuir para o desenvolvimento de diversas doenças e condições, incluindo a síndrome do intestino irritável, doenças inflamatórias intestinais (como a doença de Crohn e a colite ulcerativa), diabetes e outros distúrbios metabólicos.<sup>3,6,11</sup>

Estudos têm apontado que a MBI de pessoas com depressão parece diferir da microbiota de indivíduos saudáveis, apresentando menor diversidade na microbiota intestinal, bem como maiores níveis de marcadores inflamatórios. Entretanto, uma disbiose no microbioma intestinal, que modulam a maturação e a função de células imunitárias residentes no tecido no sistema nervoso central (SNC), também influenciam na ativação de células imunes periféricas que regulam respostas a neuroinflamação, lesão cerebral, autoimunidade e neurogênese. A relação entre os estímulos intestinais e a ocorrência de episódios como alteração de humor, foram evidenciados em pesquisas recentes, sendo que a microbiota intestinal possui uma relação no desenvolvimento do eixo HPA (Hipotálamo-pituitária-adrenal). Portanto, destaca-se a importância em conhecer a microbiota do organismo humano.<sup>10,12,13</sup>

Quando o indivíduo apresenta uma condição estressante, apenas duas horas são suficientes para modificar o perfil da MBI. O hipotálamo identifica e libera corticotrofina (CRH) e o eixo intestino-cérebro é ativado. Em seguida, a CRH estimula a hipófise, com a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), atingindo as glândulas adrenais implicando na produção do cortisol. O cortisol elevado afeta o funcionamento do hipotálamo que é o principal centro da expressão emocional. Já que a MBI influencia no comportamento neuronal e interação das emoções, com uma boa qualidade da microbiota é possível reduzir os quadros inflamatórios. Indivíduos com

depressão podem apresentar diferenças na composição da microbiota e seu tratamento com prebióticos e probióticos específicos podem reduzir sintomas depressivos. Dessa forma, a modulação da microbiota é uma alternativa acerca da fisiopatologia, prevenção e tratamento desse distúrbio mental.<sup>14,15,16</sup>

A definição de probióticos segundo a Food and Agriculture Organization e World Health Organization é: “Microorganismos vivos que, quando administrados em quantidade adequada, conferem benefícios para a saúde do consumidor”. Logan & Katzman foram os primeiros a falarem da terapia adjuvante com probióticos na manutenção da depressão. Eles concluíram que os probióticos podem ter efeitos sistêmicos para atenuar as citocinas inflamatórias e estimulam centros cerebrais envolvidos no processamento de informações neurais. Isso, por sua vez, leva a respostas autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais. Com essas ações, os sintomas depressivos diminuíram, visto que formam associados a respostas neurais alteradas e alterações sistêmicas subclínicas.<sup>17</sup>

A circulação sistêmica de fatores imunológicos, citocinas e quimiocinas afetam o cérebro através do nervo vago e da barreira hematoencefálica. Segundo Perry, no cérebro, as citocinas pró-inflamatórias podem ativar a neuroinflamação, levando ao aumento da permeabilidade desta barreira, resultando em infiltração de células imunes, exacerbação da resposta inflamatória e alterações reativas nas células gliais em resposta à lesão, levando à neurodegeneração. Além disso, as citocinas pró-inflamatórias alteram as concentrações de neurotransmissores como serotonina e dopamina. Reduções de glutamato no cérebro e desses neurotransmissores têm sido associadas a sintomas específicos de depressão. Por sua vez, a administração de probióticos induz a produção direta de fatores anti inflamatórios pelos microrganismos, bem como pela inibição Fator nuclear  $\kappa\beta$  induzido por LPS (lipopolissacarídeo) (NF- $\kappa\beta$ ). Os probióticos em ratos aumentaram os níveis circulantes de ácidos graxos, ômega-3 e promoveram um aumento no cérebro de um de seus metabólitos, o ácido docosahexaenoico (DHA). Os ácidos graxos têm sido extensivamente estudados nos últimos anos por seu papel na redução da inflamação sistêmica e da neuroinflamação e sua relação com a melhora dos sintomas depressivos.<sup>17</sup>

Os benefícios à saúde do hospedeiro atribuídos à ingestão de culturas probióticas que mais se destacam são: controle da MBI; estabilização da MBI após o uso de antibióticos; promoção da resistência gastrointestinal à colonização por patógenos; diminuição da população de patógenos através da produção de ácidos

acético e láctico, de bacteriocinas e de outros compostos antimicrobianos; promoção da digestão da lactose em indivíduos intolerantes à lactose; estimulação do sistema imune; alívio da constipação; aumento da absorção de minerais e produção de vitaminas. Embora ainda não comprovados, outros efeitos atribuídos a essas culturas são a diminuição do risco de câncer de cólon e de doença cardiovascular. São sugeridos, também, a diminuição das concentrações plasmáticas de colesterol, efeitos anti-hipertensivos, redução da atividade ulcerativa de *Helicobacter pylori*, controle da colite induzida por Rotavírus e por *Clostridium difficile*, prevenção de infecções urogenitais, além de efeitos inibitórios sobre a mutagenicidade.<sup>18</sup>

Um estudo publicado pela revista “Psychological Psychiatry” em 2017 analisou os efeitos dos probióticos no humor e na função cognitiva de indivíduos com depressão e os resultados foram que, essas pessoas tiveram uma melhora significativa nos sintomas da depressão e na qualidade de vida após a administração de probióticos. Outro estudo que foi publicado na revista “Journal of Affective Disorders”, em 2019, estudou a influência dos probióticos no eixo intestino-cérebro e seu impacto na depressão. Foi observado que a suplementação com probióticos regula positivamente a MBI do paciente e reduz a inflamação, sugerindo um potencial benefício na gestão da depressão.<sup>19,20</sup>

Ademais, os prebióticos, que desempenham papel vital no estímulo seletivo do crescimento e atividade de bifidobactérias e lactobacilos no trato intestinal, são atualmente caracterizados como carboidratos de cadeia curta, com graus de polimerização variando entre dois e, aproximadamente, setenta. A definição precisa dos prebióticos transcende meramente as características físico-químicas, concentrando-se principalmente no impacto substancial exercido sobre a microflora do intestino grosso. Nesse contexto, a não digestibilidade e o comprimento específico da cadeia não são requisitos estritamente essenciais, embora essas propriedades possam influenciar de maneira significativa a eficácia dos prebióticos na promoção da saúde intestinal. Vale mencionar que a probabilidade de proteínas ou lipídios atuarem com prebióticos é baixa, dada a natureza do metabolismo das bifidobactérias e lactobacilos.<sup>21</sup>

Segundo Cummings, os prebióticos identificados como carboidratos não-digeríveis, incluindo a lactulose, a inulina e diversos oligossacarídeos que fornecem carboidratos que as bactérias benéficas do cólon são capazes de fermentar. Alguns efeitos atribuídos aos prebióticos são a modulação de funções fisiológicas chaves,

como a absorção de cálcio e, possivelmente, o metabolismo lipídico, a modulação da composição da MBI, a qual exerce um papel primordial na fisiologia gastrointestinal, e a redução do risco de câncer de cólon. Diversos estudos experimentais mostraram a aplicação da inulina e da oligofrutose como fatores bifidogênicos, ou seja, que estimulam a predominância de bifidobactérias no cólon. Conseqüentemente, há um estímulo do sistema imunológico do hospedeiro, uma redução nos níveis de bactérias patogênicas no intestino, um alívio da constipação, uma diminuição do risco de osteoporose resultante da absorção diminuída de minerais, particularmente o cálcio.<sup>21,22,23</sup>

Vários estudos têm investigado os outros mecanismos pelos quais os prebióticos podem afetar a MBI e, por sua vez, a depressão. Os prebióticos desempenham múltiplos papéis na promoção da saúde intestinal e na possível influência sobre o bem-estar mental. Em primeiro lugar, ao serem seletivamente fermentados por bactérias benéficas, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, no cólon, os prebióticos estimulam o crescimento dessas cepas benéficas, enriquecendo a MBI e criando um ambiente propício para a saúde. Além disso, durante o processo de fermentação, as bactérias benéficas produzem metabólitos benéficos, como ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias e de suporte à barreira intestinal. Isso ajuda a manter a integridade do revestimento intestinal e a reduzir a inflamação. A MBI também desempenha um papel essencial na modulação do sistema imunológico, e os prebióticos, ao equilibrar a resposta imune, podem indiretamente influenciar a função imunológica, o que é relevante, pois a inflamação crônica está associada a distúrbios de saúde mental, incluindo a depressão. Além disso, uma MBI saudável é fundamental para a absorção eficaz de nutrientes essenciais, como vitaminas e minerais, e os prebióticos contribuem para otimizar essa absorção, potencialmente impactando positivamente o estado emocional e a saúde mental. Por fim, há uma compreensão crescente da comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro, conhecida como o eixo intestino-cérebro. Nesse contexto, os prebióticos, ao influenciarem positivamente a MBI, podem desempenhar um papel na regulação dessa comunicação, com potenciais efeitos no humor, comportamento e função cerebral.<sup>17</sup>

Embora os prebióticos e os probióticos possuam mecanismos de atuação em comum, especialmente quanto à modulação da microbiota endógena, eles diferem em sua composição e em seu metabolismo. O destino dos prebióticos no TGI é mais

conhecido do que o dos probióticos. Assim como ocorre no caso de outros carboidratos não-digeríveis, os prebióticos exercem um efeito osmótico no TGI, enquanto não são fermentados. Quando fermentados pela microbiota endógena, o que ocorre no local em que exercem o efeito prebiótico, eles aumentam a produção de gás. Portanto, os prebióticos apresentam o risco teórico de aumentar a diarreia em alguns casos (devido ao efeito osmótico) e de serem pouco tolerados por pacientes com síndrome do intestino irritável. Entretanto, a tolerância de doses baixas de prebióticos é geralmente excelente. Os probióticos, por outro lado, não apresentam esse inconveniente teórico e têm sido efetivos na prevenção e no alívio de diversos episódios clínicos, envolvendo diarreia.<sup>24</sup>

Os prebióticos são encontrados em carboidratos, fibras e outros alimentos, como Frutooligossacarídeos (FOS) e galactooligossacarídeos (GOS). Os probióticos são suplementos de micro-organismos vivos que ajudam a equilibrar a MBI, com *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* sendo os principais gêneros. A combinação de prebióticos e probióticos é chamada de simbióticos e pode fortalecer a saúde intestinal, formando uma barreira contra bactérias patogênicas. Acredita-se que uma população predominante de bifidobactérias e lactobacilos indique uma microbiota saudável, e evidências sugerem que o consumo adequado de prebióticos e probióticos beneficia a saúde ao melhorar o equilíbrio e a atividade das bactérias intestinais. A fermentação de prebióticos no cólon resulta em um aumento da massa microbiana, maior capacidade de ligação com a água e melhora a regularidade intestinal e a consistência das fezes. Esses componentes desempenham um papel vital na manutenção da saúde intestinal e geral.<sup>17</sup>

Outra alternativa terapêutica que se encontra em desenvolvimento é o Transplante de Microbiota Fecal (TMF). Esse procedimento consiste na introdução da microbiota de um indivíduo eubiótico em um indivíduo com disbiose (em especial quando há infecção pela bactéria *Clostridium difficile*), com o objetivo de restaurar a saúde da microbiota. Uma vez que cada indivíduo possui uma microbiota única, o TMF tem como propósito diversificar e fortalecer a microbiota do indivíduo receptor, trazendo novos microorganismos ao seu TGI, acarretando em um aumento considerável da variedade e amplitude do microbioma do receptor.<sup>25</sup>

Integralmente, o TMF consiste na inserção de uma amostra da microbiota de um indivíduo saudável dentro do TGI do indivíduo doente, podendo ser realizado via sonda nasogástrica ou nasoenteral, pílulas orais ou durante procedimentos de

endoscopia ou colonoscopia. Atualmente, a realização do TMF como tratamento de primeira escolha é indicada em quadros de Colite Pseudomembranosa, uma doença inflamatória do cólon causada pela *Clostridium difficile*. No entanto, estudos sobre o TMF como terapêutica para outras doenças do TGI como a Síndrome do Intestino Irritável, Doença Inflamatória Intestinal, obesidade e outras mais, vem sendo desenvolvidos.<sup>26</sup>

A Colite Pseudomembranosa, também conhecida como Doença associada ao *Clostridium difficile* (CDAD) tem como seu principal agente etiológico o *Clostridium difficile*, estando presente em até 20% dos adultos hospitalizados. Manifestações de disbiose estão significativamente presentes em quadros de CDAD, uma vez que a proliferação dessa bactéria e o processo inflamatório gerado afetam diretamente a composição e população do microbioma intestinal. Desta forma, a boa resposta de pacientes receptores de TMF com Colite Pseudomembranosa indica o provável sucesso desse tratamento para disbioses causadas pelo *Clostridium*.<sup>27</sup>

Além da CDAD, existem outros quadros onde uma ou mais bactérias se proliferam de forma exagerada no microbioma intestinal, podendo também gerar uma disbiose. Quadros como esse ocasionam em um quadro conhecido como SIBO (small intestinal bacterial overgrowth). A proliferação bacteriana em demasia, destacando-se as Gram Negativas, alteram o microbioma do intestino delgado, podendo gerar sintomas de má absorção de nutrientes, processo inflamatório e uma disfunção entérica ambiental. Simultaneamente, não é incomum que pacientes com SIBO não apresentem sintomas gastrointestinais, mas futuramente apresentem sintomas de desnutrição ou déficit do desenvolvimento, no caso de crianças.<sup>28</sup>

Semelhante ao SIBO, o SIFO, ou Small Intestinal Fungal Overgrowth, é uma condição caracterizada pelo aumento anormal de fungos nessa parte específica do sistema digestivo, em que está associado a uma variedade de sintomas gastrointestinais, incluindo dor abdominal, gases, distensão abdominal e diarreia. Historicamente, o SIFO era diagnosticado principalmente em pacientes HIV positivos, durante a terapia com esteroides e antibióticos em pacientes com câncer, e em indivíduos com diabetes mal controlada. Essa associação estava relacionada à redução na imunidade, facilitando o supercrescimento fúngico. No entanto, estudos mais recentes indicam que o SIFO também pode afetar indivíduos saudáveis e imunocompetentes, inclusive aqueles sem fatores de risco aparentes.<sup>29</sup>

Em consonância com os estudos feitos sobre a MBI e, além dos prebióticos,

probióticos, SIFO e SIBO, pode-se observar que os hábitos de vida e a dieta do indivíduo interferem na homeostasia da MBI. As pessoas com depressão consomem menos alimentos de origem vegetal (FVL), duas metanálises observaram que o consumo de FVL está inversamente relacionado aos sintomas depressivos, com um risco 14% menor de depressão em indivíduos que consomem mais FVL. Além disso, cada aumento de 100g na ingestão diária desses alimentos foi associado a uma redução de 5% na prevalência de depressão. Isso pode ser devido aos nutrientes, vitaminas, aminoácidos, fitoquímicos e antioxidantes presentes nos FVL, que podem influenciar na depressão.<sup>30, 31, 32</sup>

O consumo frequente de refrigerantes e doces também se mostrou relacionado à depressão neste estudo, e a literatura confirma essa ligação. Estudos anteriores identificaram um aumento no risco de sintomas depressivos associado ao consumo elevado de alimentos e bebidas açucaradas. Especificamente em relação aos refrigerantes, há evidências de que o consumo diário de duas xícaras de cola pode aumentar o risco de depressão. O consumo de alimentos com alto índice glicêmico, como refrigerantes e doces, está ligado a marcadores inflamatórios e estresse oxidativo, que, por sua vez, estão relacionados a sintomas depressivos, bem como às doenças que eles podem causar, como obesidade e diabetes.<sup>33, 34</sup>

Além disso, foi identificada uma forte associação entre depressão e substituição do almoço por lanches rápidos (fast food) na população adulta brasileira, em linha com estudos de outros países. A literatura também mostra que o consumo de alimentos ultraprocessados, frequentemente usados como substitutos do almoço ou jantar, está positivamente relacionado ao risco de depressão. É importante notar que doenças metabólicas, como a obesidade, também estão ligadas à depressão e ao consumo de fast food, sugerindo mecanismos biológicos compartilhados. Essa associação foi encontrada em ambos os níveis de renda analisados e, ao contrário das associações anteriores, foi observada em ambos os sexos.<sup>35, 36, 37</sup>

Ademais, a associação entre tabagismo e depressão foi significativa, com fumantes apresentando riscos aumentados em estudos transversais e longitudinais. O álcool, especialmente o consumo frequente, mostrou-se associado à depressão, destacando diferenças de gênero. A ingestão reduzida de frutas e vegetais, o consumo de alimentos ultraprocessados e a substituição de refeições por fast food também apresentaram associações robustas com a depressão. Inatividade física e comportamento sedentário foram mais prevalentes em indivíduos deprimidos,

ênfatizando a importância da atividade física na saúde mental. Os resultados evidenciam a complexidade das interações entre estilo de vida e depressão, indicando a necessidade de abordagens integradas para promover comportamentos saudáveis e reduzir as doenças crônicas não transmissíveis.<sup>34</sup>

## 5. Conclusão

A microbiota desempenha uma relação crucial em nossa saúde mental, influenciando a regulação dos neurotransmissores, resposta imune, inflamação e outros fatores que são intimamente relacionados à depressão. As evidências apontam que a microbiota saudável e equilibrada pode ser a chave para a prevenção e o tratamento da depressão. Usar algumas abordagens terapêuticas, como a mudança na dieta, atenção à saúde intestinal e a utilização de probióticos e prebióticos, aparecem como promissoras no tratamento da depressão. Entretanto, é importante salientar que a compreensão da relação entre a microbiota e a depressão está em um estágio inicial. É necessário que a pesquisa sobre esse tema continue para melhor explicar os mecanismos precisos e desenvolver terapias mais direcionadas.

É fundamental destacar que cada organismo reage de uma forma única, tornando o tratamento de cada pessoa distinto uma da outra. Além disso, a microbiota de um paciente pode variar consideravelmente em relação à de outro. Portanto, não podemos generalizar e afirmar que todas as microbiotas são iguais ou que um único tratamento seja adequado para todos.

## Referências

1. Ronan V, Yeasin R, Claud EC. Childhood Development and the Microbiome-The Intestinal Microbiota in Maintenance of Health and Development of Disease During Childhood Development. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(2):495-506. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.065. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33307032; PMCID: PMC8714606.
2. Barbuti RC, Schiavon LL, Oliveira CP, Alvares-DA-Silva MR, Sasaki LY, Passos MDCF, Farias AQ, Barros LL, Barreto BP, Albuquerque GBML, Alves AM, Navarro-Rodriguez T, Bittencourt PL. GUT MICROBIOTA, PREBIOTICS, PROBIOTICS, AND SYNBIOTICS IN GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES: PROCEEDINGS OF A JOINT MEETING OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF HEPATOLOGY (SBH), BRAZILIAN NUCLEUS FOR THE STUDY OF HELICOBACTER PYLORI AND MICROBIOTA (NBEHPM), AND BRAZILIAN FEDERATION OF GASTROENTEROLOGY (FBG). *Arq Gastroenterol*. 2020 Oct-Dec;57(4):381-398. doi: 10.1590/S0004-2803.202000000-72. PMID: 33331485.
3. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019 Jan 10;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014. PMID: 30634578; PMCID: PMC6351938.
4. Carolina A, Isis Tande Silva, Bianca de Almeida-Pititto, Roberta S. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia* [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2023 Oct 20];58(4):317–27. doi:10.1590/0004-2730000002940
5. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Feb;76(3):473-493. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30317530.
6. Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *J Med Invest*. 2016;63(1-2):27-37. doi: 10.2152/jmi.63.27. PMID: 27040049.

7. Health M. Depression and Other Common Mental Disorders [Internet]. Who.int. World Health Organization; 2017 [cited 2023 Oct 22].
8. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION DSM-5 ® [Internet]. 2014.
9. Souza LC, Galvão LP, Paiva HS, Périco CA, Ventriglio A, Torales J, Castaldelli-Maia JM, Martins-da-Silva AS. Major depressive disorder as a risk factor for suicidal ideation for attendees of educational institutions: a meta-analysis and meta-regression. *Rev Paul Pediatr.* 2023 Mar 13;41:e2021344. doi: 10.1590/1984-0462/2023/41/2021344. PMID: 36921167; PMCID: PMC10013990.
10. Souza FB, Bizarro L, Pereira APA de. O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria [Internet].* 2020 Dec 4;69:269–76. doi: 10.1590/0047-2085000000285
11. Talarico S, Santos F, Brandt K, Martinez M, Taddei C. Anaerobic bacteria in the intestinal microbiota of Brazilian children. *Clinics.* 2017 Mar 4;72(3):154–60. doi: 10.6061/clinics/2017(03)05
12. Mac Giollabhui N, Ng TH, Ellman LM, Alloy LB. The longitudinal associations of inflammatory biomarkers and depression revisited: systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Mol Psychiatry.* 2021 Jul;26(7):3302-3314. doi: 10.1038/s41380-020-00867-4. Epub 2020 Aug 17. PMID: 32807846; PMCID: PMC7887136.
13. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet.* 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2. Epub 2018 Nov 2. PMID: 30396512.
14. Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry.* 2018 Mar 13;9:44. doi: 10.3389/fpsy.2018.00044. PMID: 29593576; PMCID: PMC5859128.
15. Bastiaanssen TFS, Cusotto S, Claesson MJ, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Gutted! Unraveling the Role of the Microbiome in Major Depressive Disorder. *Harv Rev*

Psychiatry. 2020 Jan/Feb;28(1):26-39. doi: 10.1097/HRP.0000000000000243. PMID: 31913980; PMCID: PMC7012351.

16. Xiong RG, Li J, Cheng J, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, Saimaiti A, Yang ZJ, Gan RY, Li HB. The Role of Gut Microbiota in Anxiety, Depression, and Other Mental Disorders as Well as the Protective Effects of Dietary Components. *Nutrients*. 2023 Jul 23;15(14):3258. doi: 10.3390/nu15143258. PMID: 37513676; PMCID: PMC10384867.

17. Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* [Internet]. 2006;42(1):1–16. doi: 10.1590/S1516-93322006000100002

18. Edward R.(Ted) Farnworth. *Handbook of Fermented Functional Foods*. CRC Press; 2003.

19. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013 Nov 15;74(10):720-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23759244.

20. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2016 Aug 6;8(8):483. doi: 10.3390/nu8080483. PMID: 27509521; PMCID: PMC4997396.

21. Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br J Nutr*. 2002 May;87 Suppl 2:S145-51. doi: 10.1079/BJNBJN/2002530. PMID: 12088511.

22. Gibson GR, M.B. Roberfroid. *Colonic Microbiota, Nutrition and Health*. Springer Science & Business Media; 2013.

23. Kaur N, Gupta AK. Applications of inulin and oligofructose in health and nutrition. *JBiosci*. 2002 Dec;27(7):703-14. doi: 10.1007/BF02708379. PMID: 12571376.

24. Marteau P, Boutron-Ruault MC. Nutritional advantages of probiotics and prebiotics. *Br J Nutr*. 2002 May;87 Suppl 2:S153-7. doi: 10.1079/BJNBJN2002531. PMID: 12088512.

25. Messias BA, Franchi BF, Pontes PH, Barbosa DÁAM, Viana CAS. Fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infection: state of the art and literature review. *Rev Col Bras Cir.* 2018;45(2):e1609. Portuguese, English. doi: 10.1590/0100-6991e-20181609. Epub 2018 May 24. PMID: 29846464.
26. Terra DAA, Vilela EG, Silva ROS, Leão LA, Lima KS, Passos RIFÂ, Diniz AN, Coelho LGV. STRUCTURING A FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION CENTER IN A UNIVERSITY HOSPITAL IN BRAZIL. *Arq Gastroenterol.* 2020 Oct-Dec;57(4):434-458. doi: 10.1590/S0004-2803.202000000-79. PMID: 33331486.
27. Ganc AJ, Ganc RL, Reimão SM, Frisoli Junior A, Pasternak J. Fecal microbiota transplant by push enteroscopy to treat diarrhea caused by *Clostridium difficile*. *Einstein (Sao Paulo).* 2015 Apr-Jun;13(2):338-9. doi: 10.1590/S1679-45082015MD3106. PMID: 26154556; PMCID: PMC4943835.
28. Mello CS, Rodrigues MS do C, Filho HB de A, Melli LCFL, Tahan S, Pignatari ACC, et al. Fecal microbiota analysis of children with small intestinal bacterial overgrowth among residents of an urban slum in Brazil. *Jornal de Pediatria.* 2018 Sep;94(5):483–90. doi: 10.1016/j.jped.2017.09.003
29. Banaszak M, Górna I, Woźniak D, Przysławski J, Drzymała-Czyż S. Association between Gut Dysbiosis and the Occurrence of SIBO, LIBO, SIFO and IMO. *Microorganisms.* 2023 Feb 24;11(3):573. doi: 10.3390/microorganisms11030573. PMID: 36985147; PMCID: PMC10052891.
30. Saghafian F, Malmir H, Saneei P, Milajerdi A, Larijani B, Esmailzadeh A. Fruit and vegetable consumption and risk of depression: accumulative evidence from an updated systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Br J Nutr.* 2018 May;119(10):1087-1101. doi: 10.1017/S0007114518000697. PMID: 29759102.
31. Głąbska D, Guzek D, Groele B, Gutkowska K. Fruit and Vegetable Intake and Mental Health in Adults: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020 Jan 1;12(1):115. doi: 10.3390/nu12010115. PMID: 31906271; PMCID: PMC7019743.

32. Liu X, Yan Y, Li F, Zhang D. Fruit and vegetable consumption and the risk of depression: A meta-analysis. *Nutrition*. 2016 Mar;32(3):296-302. doi: 10.1016/j.nut.2015.09.009. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26691768.
33. Hu D, Cheng L, Jiang W. Sugar-sweetened beverages consumption and the risk of depression: A meta-analysis of observational studies. *J Affect Disord*. 2019 Feb 15;245:348-355. doi: 10.1016/j.jad.2018.11.015. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30419536.
34. Barros MBA, Medina LPB, Lima MG, Azevedo RCS, Sousa NFDS, Malta DC. Association between health behaviors and depression: findings from the 2019 Brazilian National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2021 Dec 10;24(suppl 2):e210010. English, Portuguese. doi: 10.1590/1980-549720210010.supl.2. PMID: 34910064.
35. Lazarevich I, Irigoyen Camacho ME, Velázquez-Alva MC, Flores NL, Nájera Medina O, Zepeda Zepeda MA. Depression and food consumption in Mexican college students. *Nutr Hosp*. 2018 May 10;35(3):620-626. English. doi: 10.20960/nh.1500. PMID: 29974771.
36. Gómez-Donoso C, Sánchez-Villegas A, Martínez-González MA, Gea A, Mendonça RD, Lahortiga-Ramos F, Bes-Rastrollo M. Ultra-processed food consumption and the incidence of depression in a Mediterranean cohort: the SUN Project. *Eur J Nutr*. 2020 Apr;59(3):1093-1103. doi: 10.1007/s00394-019-01970-1. Epub 2019 May 4. PMID: 31055621.
37. Milaneschi Y, Simmons WK, van Rossum EFC, Penninx BW. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry*. 2019 Jan;24(1):18-33. doi: 10.1038/s41380-018-0017-5. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29453413.