

Ocorrência de Ansiedade e Depressão em Pacientes com Síndrome do Intestino Irritável: Revisão Sistemática com Meta-análise

Occurrence of Anxiety and Depression in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Systematic Review with Meta-analysis

DOI:10.34119/bjhrv5n1-034

Recebimento dos originais: 08/12/2021

Aceitação para publicação: 04/01/2022

Jocélia Paula Rocha Cavalcante

Alunas do curso de Graduação em Nutrição da Universidade Paulista – UNIP.
Rua H-40 Qd. 73 Lt. 08, Conjunto Santa Fé, Aparecida de Goiânia, CEP: 74.936-030
E-mail: joceliarocha19@gmail.com

Renatta Pereira Barbosa Damasceno

Alunas do curso de Graduação em Nutrição da Universidade Paulista – UNIP

Eneida Cantuária de Freitas

Alunas do curso de Graduação em Nutrição da Universidade Paulista – UNIP

Gilberlândio Roseno Oliveira

Graduado em Fisioterapia pela Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte – FMJ, Discente na Universidade de Fortaleza, Especialista em Terapia Intensiva – Adulto, Pós-graduado em Políticas Públicas em Saúde Coletiva pela Universidade Regional do Cariri - Urca. Docente e coordenador de pós-graduação da Faculdade Inspirar-CE

Paulo Alex Neves da Silva

Graduado em Ciências Biológicas pelo Centro Universitário São Lucas. Mestre em Biologia da Relação Parasito Hospedeiro com ênfase em Imunologia IPTESP-UFG

Lucas Candido Gonçalves Barbosa

Graduado em Biomedicina pela Universidade Paulista – UNIP. Mestrando em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Goiás. Especializando em Microbiologia e Hematologia pelas Faculdades FAVENI e Prominas

Xisto Sena Passos

Doutor em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Goiás. Professor Titular do Curso de Fisioterapia da Universidade Paulista – UNIP

Aline Corado Gomes

Doutora em Ciências da Saúde. Professora Titular do Curso de Nutrição da Universidade Paulista – UNIP

RESUMO

Objetivo – correlacionar a Síndrome do Intestino Irritável (SII) com as desordens neurológicas de ansiedade e depressão. Métodos – Foram incluídos estudos do tipo caso-controle em humanos publicados no período de 1999 a 2021. Os dados coletados foram: local onde o estudo

foi realizado, autor, ano de publicação, número total de casos e controles, número de indivíduos com SII e número de indivíduos com ansiedade e depressão. Resultados – Para a meta-análise foram selecionados 10 estudos, incluindo um total de 25.466 pacientes assim distribuídos: 5.747 pacientes com a SII, como grupo caso, e 19.719 pacientes como grupo controle. Sendo que dos pacientes com SII, 1.005 (17,49%) desenvolveram ansiedade e depressão enquanto no grupo controle foram 886 pacientes (4,49%), os sexos e idades foram similares em ambos os grupos. Conclusão – Os indivíduos com Síndrome do Intestino Irritável possuem maiores chances de desenvolver ansiedade e depressão do que os indivíduos sem Síndrome do Intestino Irritável ou saudáveis.

Palavras-chave: ansiedade, depressão, síndrome do intestino irritável.

ABSTRACT

Objective – To correlate the Irritable Bowel Syndrome (IBS) with the neurological disorders of anxiety and depression. Methods – Case-control studies in humans published from 1999 to 2021 were included. The data collected were: place where the study was conducted, author, year of publication, total number of cases and controls, number of individuals with IBS and number of individuals with anxiety and depression. Results – For the meta-analysis, 10 studies were selected, including a total of 25,466 patients distributed as follows: 5,747 patients with IBS, as a case group, and 19,719 patients as a control group. Patients with IBS, 1,005 (17.49%) developed anxiety and depression while in the control group there were 886 patients (4.49%), genders and ages were similar in both groups. Conclusion – Individuals with Irritable Bowel Syndrome are more likely to develop anxiety and depression than individuals without this syndrome or healthy individuals.

Keywords: anxiety, depression, irritable bowel syndrome.

1 INTRODUÇÃO

Entre as principais doenças incapacitantes que acometem a humanidade, os transtornos de ansiedade e depressão são as principais, sendo que, a nível mundial, a primeira afeta 264 milhões e a última 322 milhões de pessoas¹. A prevalência de depressão, no Brasil, é de aproximadamente 17% e em se tratando de atenção primária essa prevalência pode chegar a 29,5%². Além disso, esses dois estados patológicos parecem estar intimamente relacionados: na verdade, 90% dos pacientes com transtornos de ansiedade também desenvolvem depressão e 85% dos pacientes com depressão apresentam ansiedade significativa³.

Já ficou evidenciado que as alterações da microbiota, comumente denominada de disbiose, afetam órgãos do hospedeiro que não somente o intestino mas também o Sistema Nervoso Central (SNC), tal comunicação ocorre por meio do chamado Eixo Cérebro-Intestino que consiste de uma rede complexa de comunicação bidirecional entre o intestino e o SNC^{4,5}. A disbiose da microbiota intestinal está relacionada a diversas patologias neuropsiquiátricas, ansiedade e depressão, distúrbio do espectro do autismo, acarretando em altos níveis de

citocinas pró-inflamatórias, aumento do estresse oxidativo e alteração da função gastrointestinal (GI)⁶.

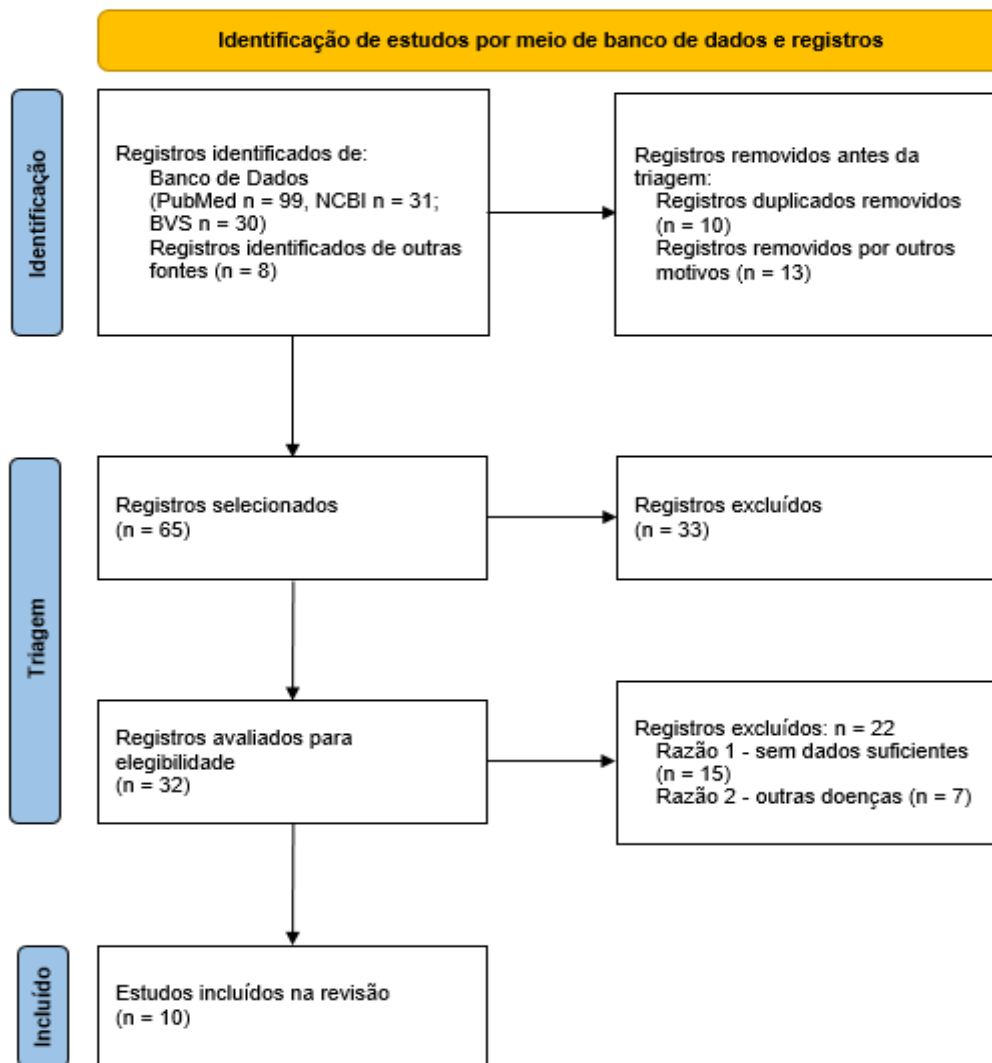
A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é um distúrbio gastrointestinal muito comum, caracterizado por dor ou desconforto abdominal de forma recorrente juntamente com mudança de hábitos intestinais⁷. O desenvolvimento da SII ainda não foi totalmente elucidado, porém inflamação pós-infecciosa, motilidade intestinal prejudicada, sofrimentos psicológicos e alterações no eixo cérebro-intestino constam das explicações fisiopatológicas sugeridas no desenvolvimento da SII⁸. Portanto, o objetivo do nosso estudo foi verificar a correlação da SII com os distúrbios neurológicos como ansiedade e depressão.

2 METODOLOGIA

Este estudo, caracterizado como revisão sistemática e meta-análise, trata-se de um procedimento destinado a examinar, de forma simultânea com aspecto quantitativo, os resultados de várias investigações sobre um mesmo tema⁹. Foram incluídos estudos do tipo caso-controle em humanos, publicados no período de 1999 a 2021, cuja temática era a associação entre a síndrome do intestino irritável e as desordens neurológicas, ansiedade e depressão. Os dados coletados foram: local em que o estudo foi realizado, nome do primeiro autor, ano da publicação, número total de casos e controles e frequência de indivíduos com SII e número de ansiedade/depressão. As estratégias de pesquisa utilizadas foram as descritas no *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*¹⁹.

Durante a coleta de dados, foram excluídas dissertações de mestrado, teses de doutorado e monografias. Também foram excluídos os artigos que não apresentaram atualização sobre o assunto abordado. Da mesma forma, foram excluídos artigos que não se encaixavam no intervalo dos anos previamente determinado. As pesquisas utilizadas para extração de dados passaram pela avaliação de três revisores e não houve divergências entre as interpretações. Todos os artigos selecionados foram avaliados, primeiramente pelo título, seguido da leitura dos resumos para coleta de dados e posteriormente lidos na íntegra. Desta forma foram incluídos um total de 168 artigos, e deste total, 10 artigos contribuíram com os dados (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma – processo de seleção de artigos selecionados usados na revisão sistemática com meta-análise.



Fonte: autores, (2021).

3 RESULTADOS

A pesquisa inicial nas bases de dados identificou um total de 168 artigos sendo 10 removidos por duplicata e 13 removidos por outros motivos. Após leitura dos títulos, foram selecionados 65 artigos e 33 foram excluídos após a leitura dos resumos, restando 32 artigos elegíveis. Desse total, 15 foram excluídos por dados insuficientes e 7 por analisarem outras doenças, restando somente 10 artigos para análise final. Os resultados da estratégia de busca estão apresentados no fluxograma PRISMA (Figura 1).

Para a meta-análise foram coletados os dados em 10 estudos, incluindo um total de 25.466 pacientes assim distribuídos: 5.747 pacientes com a SII e que fizeram parte do grupo caso, e 19.719 pacientes fizeram parte do grupo controle. Dos pacientes com SII, 1.005

apresentaram ansiedade e depressão (17,49%) enquanto no grupo controle foram 886 pacientes (4,49%).

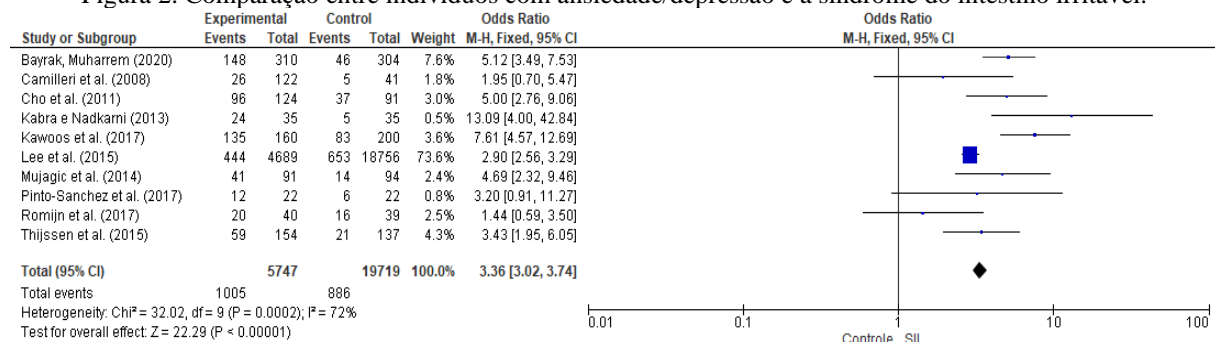
Dos 10 estudos coletados na meta-análise, três não apresentaram relevância significativa entre os grupos caso e controle pois tocaram o eixo vertical e são eles: Camilleri et al.¹⁰, Pinto-Sanches et al.¹¹ e Romijn et al.¹². Já o trabalho de Lee et al.¹³ representou um peso de 73,6%, estando entre os estudos com maior relevância na análise visto que apresentou a maior população para realização do estudo o que lhe confere um Intervalo de Confiança (IC) menor, apresentando um Odds Ratio (OR) de 2,90 e IC de 2,58 a 3,29.

Notamos que as idades dos grupos caso-controle eram bastante similares (grupo caso: 43,06±10,21 anos, grupo controle: 41,16±10,63 anos). Com relação ao gênero, o grupo caso, possuía mais homens (52,73%) do que mulheres (47,27%), assim como no grupo controle, em que os homens (55,76%) também apresentavam uma porcentagem superior em relação às mulheres (44,24%), logo as idades e o gênero não favoreceram nenhum dos grupos.

Dos estudos utilizados na meta-análise, quatro pertenciam ao continente Asiático, três à Europa, dois à América do Norte e um à Oceania, sendo que a maior proporção dos indivíduos com SII que desenvolveram ansiedade de depressão encontrava-se no continente Asiático (69,68%), seguido pela Europa (24,65%), América do Norte (3,78%) e Oceania (1,99%). Assim como os indivíduos do grupo controle, que também desenvolveram ansiedade e depressão, a maioria também se encontravam no continente Asiático (87,86%), seguido pela Europa (9,09%), Oceania (1,81%) e América do Norte (1,24%), sendo esses dois últimos com valores proporcionais bastante aproximados.

Na análise foi utilizado o Odds Ratio, combinando os resultados dos estudos e chegou-se a um resultado de OR: 3,36, com IC variando de 3,02, nas melhores das hipóteses, a 3,74 nas piores das hipóteses. O resultado da meta-análise apresentou uma heterogeneidade, que indica uma significância estatística relevante, onde o $\chi^2=32,02$ ($p<0,0002$) e $I^2=72\%$ (Figura 2).

Figura 2. Comparação entre indivíduos com ansiedade/depressão e a síndrome do intestino irritável.



Fonte: autores, (2021).

Diante da análise, foi constatado que indivíduos com SII têm mais chances de desenvolver ansiedade e depressão do que indivíduos sem SII, ou seja, os indivíduos saudáveis¹⁴⁻¹⁷. O número de indivíduos do grupo caso e que desenvolveram ansiedade e depressão foi aproximadamente 4 vezes maior do que os indivíduos do grupo controle que também desenvolveram ansiedade e depressão. Logo, pode-se dizer que existe uma associação entre os indivíduos com SII e o desenvolvimento da ansiedade e depressão.

4 DISCUSSÃO

A partir dessas análises, foi possível identificar que existe uma maior chance de indivíduos com SII apresentarem ansiedade e depressão quando comparados com indivíduos saudáveis. A prevalência de SII nos indivíduos pode variar de acordo com a região estudada uma vez que as diferenças na dieta, os grupos étnicos, a cultura alimentar, estilo de vida, fatores biológicos, psicológicos, socioculturais e o uso de medicamentos podem influenciar significativamente no aparecimento da SII¹⁸⁻²¹.

Evidências sugerem que a depressão é mais comum nos pacientes que sofrem com sintomas crônicos da SII enquanto a ansiedade pode ser maior na fase aguda da doença²². Normalmente os pacientes procuram os serviços de saúde por problemas no TGI e conseqüentemente não é investigado, como fator desencadeante do TGI, as causas psicológicas. Estudos identificaram que doenças como a SII e transtornos neurológicos tendem a ser a maior causa de procura e de elevação nos custos dos serviços de saúde em um futuro bem próximo^{22,23}. A SII chega a ser responsável por um grande encaminhamento de pacientes para clínicas de gastroenterologia, chegando em torno de 20 a 50%²⁴.

Apesar de alguns estudos sugerirem que a prevalência de ansiedade e depressão é maior nas mulheres²⁵ para a nossa análise a prevalência entre os sexos foi indiferente. Pode-se afirmar ainda que as estatísticas são falhas quanto ao número de casos de pacientes com SII já que aproximadamente 30% dos pacientes procuram assistência médica²⁰. Alguns estudos epidemiológicos apoiam a informação de que a prevalência de depressão em mulheres é aproximadamente duas vezes maior do que em homens^{26,27}. Em busca de fatores que sustentassem esse achado, os autores destes estudos constataram que diferenças hormonais e fisiológicas, baixo nível educacional, fatores econômicos, socioculturais e a maneira de enfrentar situações estressantes, se mostraram possíveis fatores relevantes para um maior acometimento da depressão em mulheres. Para Molina et al.², fatores como etilismo, tabagismo, quadros de ansiedade e possibilidade de suicídio podem estar associados com o aparecimento de depressão.

No estudo de Kawoos et al.⁸ 84,40% dos indivíduos com SII e 41,50% dos indivíduos saudáveis desenvolveram ansiedade e depressão e a amostra consistiu de 160 e 200 pacientes respectivamente, tendo sido o estudo que apresentou maior prevalência de indivíduos com transtornos psicológicos. No estudo de Lee et al.¹³ 9,47% dos indivíduos com SII e 3,48% dos indivíduos saudáveis desenvolveram ansiedade e depressão e a amostra consistiu de 4.689 e 18.756 pacientes respectivamente consistindo no estudo onde houve menor prevalência. Dessa forma, quanto maior a amostra para o estudo melhor e mais assertivo serão os resultados.

As respostas psicobiológicas ao estresse levam, inevitavelmente, à mudança na homeostase ao longo do eixo cérebro-intestino-microbiota, sendo que a exposição a longo prazo ao estresse pode levar ao desequilíbrio do eixo cérebro-intestino, desequilíbrio imunológico e consequentemente ao desenvolvimento de doenças relacionadas tanto ao trato gastrointestinal (TGI) quanto às desordens neurológicas (ansiedade e depressão)²¹. Assim como na SII, a patogênese de transtornos neurológicos é multifatorial, e tanto os fatores ambientais quanto os patológicos podem desempenhar importantes papéis na SII e nos transtornos neurológicos²⁸. Algumas hipóteses apontam que a microbiota intestinal tem fundamental importância no SNC, através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), e mesmo que as vias que ligam o cérebro às bactérias intestinais não estejam completamente elucidadas, é sabido que o intestino permeável, induzido pelo estresse, pode desencadear esse papel¹².

Há uma via bidirecional entre o TGI e o cérebro, que é regulada por fatores neurais, hormonais e imunológicos, sendo conhecida como eixo cérebro-intestino²⁹. De acordo com Naseribafrouei et al.³⁰, Lee et al.¹³ e Mayer et al.³¹ existem algumas hipóteses para correlacionar a SII com a ansiedade e depressão: uma delas envolve o eixo cérebro-intestino através do nervo vago como via bidirecional de comunicação entre esses órgãos e no qual um interfere no outro quando fora de homeostase. Outra sugere que a ativação do eixo HPA leva ao aumento de corticosteroides circulantes, que é essencial para a adaptação metabólica ao estresse e também pelo fato de que as citocinas interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que estão aumentadas em pacientes com depressão, podem influenciar o eixo HPA, sendo que em pacientes com depressão, a microbiota intestinal pode modular a resposta inflamatória^{19,32}. Tem-se ainda uma terceira hipótese, que diz que há a diminuição da serotonina devido ao catabolismo anormal de triptofano presente em pessoas com SII, sendo este um precursor metabólico no neurotransmissor da serotonina, uma vez que a serotonina já demonstrou estar envolvida nos processos de regulação da secreção, motilidade e percepção do intestino²⁰.

A modificação dos hábitos alimentares, a prática da atividade física, o uso de

medicamentos, intolerâncias alimentares, a obesidade entre outros fatores, fazem uma articulação em toda a composição bacteriana intestinal, de maneira que, por meio de uma dieta equilibrada e hábitos de vida mais saudáveis, é possível observarmos uma redução da incidência da depressão. Indicando que há influência direta do padrão alimentar em relação à microbiota intestinal, e que esta modificação na alimentação, a longo prazo, poderá impactar na saúde da microbiota dos indivíduos³³.

Apesar da associação identificada entre SII e ansiedade e depressão, ainda são escassos os estudos realizados a respeito dessa temática, não sendo possível determinar relações causais entre essas condições. Alguns estudos estão sendo realizados utilizando-se estratégias de modulação da microbiota intestinal e de mudança dos hábitos alimentares a fim de verificar os possíveis efeitos relacionados ao tratamento da SII e conseqüentemente aos transtornos de ansiedade e depressão^{11,12}. Diante dos estudos coletados e analisados, podemos observar a falta de padronização dos critérios utilizados para identificar os distúrbios de SII, ansiedade e depressão, homogeneidade nas amostras quanto à idade e sexo, e principalmente o tamanho da amostra em análise, que, ao que tudo indica, pode impactar significativamente no resultado do estudo.

5 CONCLUSÃO

Diante dos estudos coletados para análise, ficou evidenciado que os indivíduos com SII têm maiores chances de desenvolver os transtornos de ansiedade e depressão, porém ainda não se sabe se essas alterações são decorrentes da alteração da função fisiológica intestinal ou das mudanças na sinalização cerebral. Os fatores dessa correlação não ficaram totalmente elucidados uma vez que os estudos sobre essa temática ainda são escassos. Embora o interesse nessa temática seja crescente, seriam necessários mais estudos, preferencialmente com amostras consideráveis de indivíduos, para avaliar e determinar os motivos que levam à maior prevalência de ansiedade e depressão em indivíduos com SII bem como determinar os mecanismos de tratamento para minimizar os efeitos do eixo cérebro-intestino.

REFERÊNCIAS

1. WHO. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Molina MRAL, Wiener CD, Branco JC, Jansen K, Souza LDM de, Tomasi E, et al. Prevalência de depressão em usuários de unidades de atenção primária. *Rev. Psiquiatr. Clin.* 2012;39(6):194–7.
3. Bui E, Fava M. From depression to anxiety, and back. *Acta Psychiatr. Scand.* 2017;136(s/n):341–2.
4. Rutsch A, Kantsjö JB, Ronchi F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front. Immunol.* 2020;11(s/n):1–24.
5. Zilly A, Silva RMM da, Santos FC dos, Assolini JP, Souza IF de, Silva AP da. Microbioma Gastrointestinal e Doenças Neurais: Revisão Integrativa da Literatura. *Jounal Biol. Pharm. Agric. Manag.* 2021;17(2):328–42.
6. Dawson SL, Dash SR, Jacka FN. The Importance of Diet and Gut Health to the Treatment and Prevention of Mental Disorders. 1ª. Austrália: Elsevier Inc.; 2016.
7. Bayrak M. Metabolic syndrome, depression, and fibromyalgia syndrome prevalence in patients with irritable bowel syndrome: A case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(23):1–8.
8. Kawoos Y, Wani ZA, Kadla SA, Shah IA, Hussain A, Dar MM, et al. Psychiatric Comorbidity in Patients With Irritable Bowel Syndrome at a Tertiary Care Center in Northern India. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017;23(4):555–60.
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):1–6.
10. Camilleri M, McKinzie S, Busciglio I, Low PA, Sweetser S, Burton D, et al. Prospective Study of Motor, Sensory, Psychologic, and Autonomic Functions in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008;6(7):772–81.
11. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: a Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology.* 2017;153(2):448–59.e8.
12. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijper RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the

symptoms of depression. *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2017;51(8):810–21.

13. Lee Y-T, Hu L-Y, Shen C-C, Huang M-W, Tsai S-J, Yang AC, et al. Risk of Psychiatric Disorders following Irritable Bowel Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2015;10(7):1–12.

14. Thijssen AY, Mujagic Z, Jonkers DMAE, Ludidi S, Keszthelyi D, Hesselink MA, et al. Alterations in serotonin metabolism in the irritable bowel syndrome. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016;43(s/n):272–82.

15. Sugaya N, Nomura S, Shimada H. Relationship Between Cognitive Factors and Anxiety in Individuals with Irritable Bowel Syndrome. *Int. J. Behav. Med.* 2012;19(s/n):308–15.

16. Shen L, Kong H, Hou X. Prevalence of irritable bowel syndrome and its relationship with psychological stress status in Chinese university students. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2009;24(s/n):1885–90.

17. Locke GR, Weaver AL, Melton LJ, Talley NJ. Psychosocial Factors are Linked to Functional Gastrointestinal Disorders: A Population Based Nested Case-Control Study. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99(2):350–7.

18. Quigley E, Fried M, Gwee KA, Olano C, Guarner F, Khalif I, et al. Síndrome do intestino irritável: uma perspectiva Mundial. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; 2009.*

19. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain. Behav. Immun.* 2015;48(s/n):186–94.

20. Ribeiro LM, Alves NG, Silva-Fonseca VA da, Nemer AS de A. Influência da resposta individual ao estresse e das comorbidades psiquiátricas na síndrome do intestino irritável. *Rev. Psiquiatr. Clin.* 2011;38(2):77–83.

21. Peter J, Fournier C, Durdevic M, Knoblich L, Keip B, Dejaco C, et al. A Microbial Signature of Psychological Distress in Irritable Bowel Syndrome. *Psychosom. Med.* 2018;80(s/n):698–709.

22. Tomic-Golubovic S, Miljkovic S, Nagorni A, Lazarevic D, Nikolic G. Irritable Bowel Syndrome, Anxiety, Depression and Personality Characteristics. *Psychiatr. Danub.* 2010;22(3):418–24.

23. Mujagic Z, Ludidi S, Keszthelyi D, Hesselink MAM, Kruijmel JW, Lenaerts K, et al. Small intestinal permeability is increased in diarrhoea predominant IBS, while alterations in gastroduodenal permeability in all IBS subtypes are largely attributable to confounders. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2014;40(s/n):288–97.

24. Kabra N, Nadkarni A. Prevalence of depression and anxiety in irritable bowel syndrome: A clinic based study from India. *Indian J. Psychiatry*. 2013;55(1):77–80.
25. Baptista MN, Baptista ASD, Oliveira M das G de. Depressão e gênero: por que as mulheres deprimem mais que os homens? *Temas em Psicol*. 1999;7(2):143–56.
26. Boing AF, Melo GR, Boing AC, Moretti-Pires RO, Peres KG, Peres MA. Association between depression and chronic diseases: results from a population-based study. *Rev. Saude Publica*. 2012;46(4):617–23.
27. Rombaldi AJ, Silva MC da, Gazalle FK, Azevedo MR, Hallal PC. Prevalência e fatores associados a sintomas depressivos em adultos do sul do Brasil: estudo transversal de base populacional. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2010;13(4):620–9.
28. Ye X, Wang D, Zhu H, Wang D, Li J, Tang Y, et al. Gut Microbiota Changes in Patients With Major Depressive Disorder Treated With Vortioxetine. *Front. Psychiatry*. 2021;12(s/n):1–11.
29. Silva BMF da, Lima AC da C, Santos LS dos, Brito ANM de. Associação da microbiota intestinal com o transtorno da ansiedade e depressão. *Res. Soc. Dev*. 2021;10(4):1–7.
30. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol. Motil*. 2014;26(8):1155–62.
31. Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ. Brain Gut Microbiome Interactions and Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1–22.
32. Koloski NA, Jones M, Kalantar J, Weltman M, Zaguirre J, Talley NJ. The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Neurogastroenterology*. 2012;61(s/n):1284–90.
33. Dash S, Clarke G, Berk M, Jacka FN. The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. *Curr. Opin. Psychiatry*. 2015;28(1):1–6.