

## Elos entre Diabetes Mellitus, Disbiose intestinal e Depressão: Revisão integrativa

### *Links between Diabetes Mellitus, Gut Dysbiosis and Depression: Integrative review*

Edlainny Araujo Ribeiro<sup>1</sup>, Maria José Ferreira Gomes<sup>2</sup>, Letícia Maria Santos Brito<sup>3</sup>

#### RESUMO

A associação entre diabetes mellitus tipo 2 e dieta hipercalórica, pode resultar em lesão intestinal que favorece a absorção de lipopolissacarídeos do lúmen intestinal para a circulação sanguínea, estimulando a secreção de citocinas pró-inflamatórias. A excreção excessiva dessas citocinas altera o equilíbrio dos peptídeos entregues ao cérebro, podendo estar associada a quadros depressivos. Dessa forma esse trabalho objetivou analisar artigos científicos e descrever os fatores inerentes a diabetes mellitus que contribuem para ocorrência de depressão. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, adaptada. A coleta de dados ocorreu por meio das bases de dados: *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/MEDLINE). Os descritores foram: “Diabetes Mellitus”, “Depression”, “Comorbidity”, “Dysbiosis”. Foram incluídos nesta revisão 5 estudos que evidenciaram os fatores inerentes a diabetes mellitus que causam disbiose intestinal e desenvolvimento de quadro depressivo. Dentre eles, destacam-se, alteração da permeabilidade intestinal, aumento da disponibilidade de lipopolissacarídeos, inflamação sistêmica e alteração neuronal. Além disso, algumas medidas terapêuticas mostraram-se benéficas para a restauração da microbiota saudável. Foi possível caracterizar a existência do elo entre a DM2, disbiose e depressão. Ademais, os estudos analisados mostraram resultados benéficos com uso de prebióticos, probióticos e transplante de microbiota fecal. Entretanto, há muitas lacunas a serem esclarecidas, necessitando, assim, de novos estudos voltados para esse eixo.

**Palavras-chave:** Diabetes Mellitus. Disbiose. Depressão. Comorbidade.

#### ABSTRACT

The association between type 2 diabetes mellitus and a hypercaloric diet can result in intestinal damage that favors the absorption of lipopolysaccharides from the intestinal lumen into the bloodstream, stimulating the secretion of pro-inflammatory cytokines. Excessive excretion of these cytokines alters the balance of peptides delivered to the brain, which may be associated with depressive conditions. Thus, this work aimed to analyze scientific articles and describe the factors inherent to diabetes mellitus that contribute to the occurrence of depression. It is an integrative literature review, adapted. Data collection took place through the databases: National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) and Virtual Health Library (BVS/MEDLINE). The descriptors were: “Diabetes Mellitus”, “Depression”, “Comorbidity”, “Dysbiosis”. This review included 5 studies that showed the factors inherent to diabetes mellitus that cause intestinal dysbiosis and the development of depression. Among them, we highlight changes in intestinal permeability, increased availability of lipopolysaccharides, systemic inflammation and neuronal changes. In addition, some therapeutic measures proved to be beneficial for restoring the healthy microbiota. It was possible to characterize the existence of a link between DM2, dysbiosis and depression. Furthermore, the analyzed studies showed beneficial results with the use of prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation. However, there are many gaps to be clarified, thus requiring new studies focused on this axis.

**Keywords:** Diabetes Mellitus. Dysbiosis. Depression. Comorbidity.

<sup>1</sup>- Mestre em Ciências Ambientais e Saúde- Pontifícia Universidade Católica de Goiás. E-mail: [dyy\\_araujo77@hotmail.com](mailto:dyy_araujo77@hotmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6935-3400>

<sup>2</sup>-Graduanda em Medicina, Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7715-5495>

<sup>3</sup>- Graduanda em Medicina, Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7094-0116>

## 1. INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus é uma doença metabólica, a qual cursa com um quadro hiperglicêmico devido à deficiência na secreção e/ou na atuação da insulina<sup>1</sup>. Estima-se que em 2045 haverá um aumento de 1,5% da população diabética mundial em relação a 2017, o qual será responsável por problemas sociais, financeiros e de desenvolvimento<sup>2</sup>.

Essa patologia apresenta duas classificações, a diabetes mellitus tipo 1 (DM1), de origem genética, e a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de causa poligênica em associação à dieta hipercalórica e ao sedentarismo<sup>1</sup>. Dentre os mecanismos fisiopatológicos da DM2, um dos principais é a imunomodulação mediada por moléculas lipídicas advindas de bactérias residentes na microbiota intestinal, com destaque para os lipopolissacarídeos (LPS), logo, a relação entre diabetes e disbiose já foi descrita, visto que pode haver baixa adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico<sup>3,4</sup>.

Por conseguinte, a associação entre diabetes mellitus tipo 2 e dieta hipercalórica, pode resultar em lesão intestinal que favorece a absorção de lipopolissacarídeos do lúmen intestinal para a circulação sanguínea, estimulando a secreção de citocinas pró-inflamatórias. A excreção excessiva dessas citocinas altera o equilíbrio dos peptídeos entregues ao cérebro, podendo estar associada a quadros depressivos<sup>4,5,6</sup>.

O processo fisiopatológico, mencionado anteriormente, foi demonstrado em um estudo norte-americano que evidenciou alterações comportamentais indicativas de ansiedade e depressão, devido à modificação da microbiota intestinal decorrente de uma alimentação hipercalórica em pacientes obesos e diabéticos<sup>7</sup>. Há evidências acerca da redução dos sintomas depressivos quando aplicadas intervenções na microbiota intestinal por meio de probióticos. Entretanto, os autores mostraram muitas limitações acerca da pequena quantidade de pacientes, e suas características psicobióticas, disponível para o estudo<sup>8</sup>.

Portanto, é necessário buscar mais esclarecimentos sobre as lacunas associadas à relação entre a diabetes mellitus, disbiose intestinal e depressão, visto que estas patologias apresentam uma alta prevalência global e acarretam prejuízos nos âmbitos biológico, social e econômico. Assim, é importante uma abordagem multidisciplinar visando uma melhor qualidade de vida para a população e diminuição dos agravos associados a diabetes. Nesse sentido, o objetivo desta pesquisa foi analisar as evidências

científicas e descrever os fatores inerentes a diabetes mellitus que contribuem para ocorrência de depressão.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que visa uma compreensão mais abrangente de um determinado fenômeno contribuindo para apresentação de variadas perspectivas, a partir da combinação de evidências de vários estudos primários<sup>9</sup>. Para construção da revisão, foram seguidas algumas etapas: elaboração da pergunta de pesquisa, busca nas bases de dados, categorização de estudos, avaliação, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento<sup>9</sup>.

A pergunta norteadora foi formulada inserindo a identificação de palavras-chave com a finalidade de possibilitar a localização dos estudos disponíveis nas bases de dados: **“Quais os fatores inerentes a diabetes que podem alterar a microbiota intestinal ou influenciar no desenvolvimento de depressão?”**

A busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS/MEDLINE). Os descritores e palavras-chave foram obtidos por consulta nos Descritores de Ciências em Saúde (DECS). No decorrer da busca os descritores foram cruzados entre si com o uso dos *booleans* “OR” e “AND”. O quadro 1 mostra os descritores que foram utilizados neste estudo, assim como as combinações para busca.

**Quadro 1.** Bases de dados, descritores e cruzamentos para busca

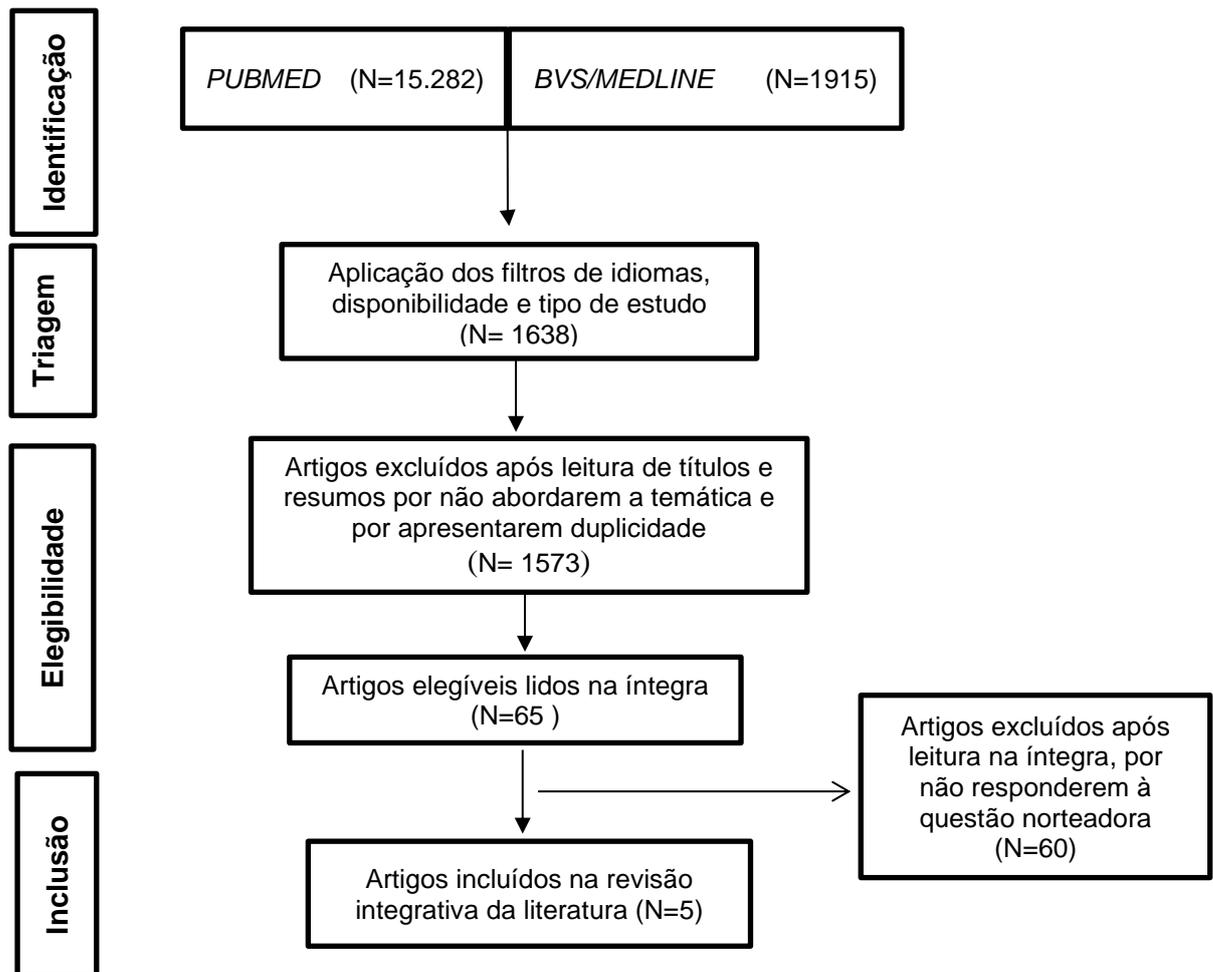
<b>BVS E PUBMED</b>
I- Diabetes Mellitus AND Depression AND Comorbidity
II- Diabetes Mellitus OR Dysbiosis AND Depression

Fonte: Autores (2023)

Foram aplicados filtros de idioma (inglês), período, tipo de estudo, foco e selecionados artigos disponíveis na íntegra. Foram incluídos artigos em acesso aberto, em inglês publicados nos últimos cinco anos e que tivessem como foco a relação entre Diabetes Mellitus, ocorrência de Disbiose intestinal e ocorrência de depressão. Após o emprego dos filtros, realizou-se a leitura dos títulos e resumos para verificar se estavam

de acordo com a temática abordada. Por fim, foi realizada a leitura completa dos artigos, buscando eleger os estudos que respondessem à pergunta norteadora (Figura 1).

**Figura 1.** Fluxograma “flowchart” PRISMA para seleção dos artigos incluídos na revisão integrativa



Fonte: Autores da pesquisa, 2023. Adaptado de (FRACAROLLI, 2017).

Foram excluídos os artigos que não contemplavam os critérios elegidos, que não responderam à pergunta de investigação e que estavam em duplicata, bem como, os artigos de opiniões, reflexão teórica, teses, dissertações e capítulo de livro. Além disso, também foram excluídas pesquisas sem aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Para análise dos artigos incluídos, os conteúdos extraídos dos estudos foram subdivididos em categorias temáticas. A seleção dos dados relevantes dos artigos selecionados anteriormente foi executada de forma sistemática utilizando checklist

elaborado pelos pesquisadores, resumido na figura 1 e quadro 2. Esse instrumento facilitou a sintetização e a comparação entre os dados encontrados, além de possibilitar a interpretação mais objetiva dos mesmos.

O quadro 2 apresenta, autoria, tipo de estudo, nível de evidência, bem como, o assunto central. A análise dos artigos selecionados foi realizada independentemente por três avaliadores, de forma cega, ou seja, os autores, realizaram todo o checklist de forma independente e só apresentaram os resultados após seleção dos artigos incluídos, que posteriormente foram comparados e discutidos, entre os 3 autores responsáveis. Os dados extraídos foram colocados em planilha própria.

A classificação quanto aos níveis de evidência (NE) seguiu critérios já validados: nível 1- estudos com desenho metodológico de meta-análise ou revisões sistemáticas; nível 2- ensaios clínicos randomizados controlados; nível 3- ensaios clínicos sem randomização; nível 4- estudos de coorte e caso-controle; nível 5- revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos; nível 6- estudos descritivos ou qualitativos; nível 7- opinião de especialistas<sup>10</sup>. A coleta foi realizada em abril de 2023 e a análise dos artigos selecionados foi realizada de forma independente por dois avaliadores. Os dados extraídos foram tabulados em planilha própria

### 3. RESULTADOS

Após análise criteriosa a amostra desta pesquisa foi composta por 5 artigos, considerando a análise por NE, a maioria apresentou desenho metodológico de (NE 6) 80% (4/5), seguido por estudos de ensaio clínico randomizado controlado (NE 2) 20% (1/5). Do total de artigos analisados, 2019 e 2021 foram os anos com maior número de artigos sobre essa temática com ambos apresentando 40% (2/5), todos os artigos estavam redigidos em inglês.

**Quadro 2.** Caracterização da amostra incluída na revisão integrativa.

<b>Título</b>	<b>NE</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Fator inerente a diabetes associado com a disbiose ou depressão</b>	<b>Estratégias citadas para mitigação da problemática</b>
Gut Microbiota in Alzheimer's Disease, Depression and Type 2 Diabetes Mellitus: The Role of Oxidative Stress (LUCA, et al., 2019). <sup>11</sup>	NE:6	Discutir a importância do eixo intestino-cérebro, bem como o papel do estresse oxidativo e da inflamação como mediadores dos processos patológicos nos quais a disbiose está envolvida.	Na Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) há aumento no transporte de açúcares pela membrana devido às lesões intestinais e diminuição da produção de butirato e aumento da liberação de lipopolissacarídeos (LPS). Promove a ativação da via inflamatória e ocasiona o estresse oxidativo, corroborando para o desenvolvimento de transtorno depressivo.	É notório os resultados positivos associados ao uso de probióticos contendo <i>Lactobacilli</i> e <i>Bifidobacteria</i> . Além disso, evidenciou-se diminuição da endotoxemia, do estresse oxidativo e da inflamação.
Diabetes and Mood disorders: Multiple links through the microbiota-gut-brain axis (FARZI, et al., 2019). <sup>12</sup>	NE:6	Orientar a análise das possíveis relações entre obesidade, diabetes e doenças neuropsiquiátricas.	Pacientes diabéticos apresentam alteração da composição da microbiota, o que acarreta uma disfunção da barreira intestinal, causando uma absorção excessiva de lipopolissacarídeos (LPS), o qual estimula produção de cetonas pró inflamatórias. Estudos propõem que este processo inflamatório possa ser um fator etiológico da depressão.	Em animais, o uso de probióticos mostrou a modificação na disbiose, com redução de peso e diminuição da resistência insulínica.
Pathophysiology linking depression and type 2 diabetes: Psychotherapy, physical exercise, and fecal microbiome transplantation as damage control (SUBBA, et al., 2021). <sup>13</sup>	NE:6	Abordar a comorbidade investigando suspeitas de mecanismos fisiopatológicos comuns e delinear a interação entre os processos fisiológicos implicados.	Na Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) há uma diminuição de <i>Lactobacillus</i> e aumento de <i>Bifidobacterium</i> quando comparados com indivíduos saudáveis. Os <i>bacteroides</i> têm a capacidade de aumentar a resistência à insulina, devido a altos níveis de	O uso de probióticos, a fim de combater tanto a diabetes quanto a depressão, resultou em melhoras no perfil sérico de glicose e lipídios. Há um aumento da secreção de peptídeo 1 tipo glucagon (GLP-1) que estimula a secreção de

			lipopolissacarídeos (LPS) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), sendo fatores importantes no desenvolvimento de transtorno depressivo.	insulina, melhorando assim a composição do microbioma intestinal. Além disso, estudos com transplante de microbiota fecal (FMT) de indivíduos magros para pacientes com síndrome metabólica resultou no aumento da sensibilidade periférica à insulina e produziu resultados positivos sobre sintomas psiquiátricos e aumento da diversidade do microbioma.
Shared metabolic and neuroimmune mechanisms underlying Type 2 Diabetes Mellitus and Major Depressive Disorder (DUARTE-SILVA, et al., 2021). <sup>14</sup>	NE:6	Revisar novos <i>insights</i> sobre a fisiopatologia da depressão comórbida no DM2 com foco em mecanismos que não foram abordados por artigos de revisão anteriores. Além disso, discutir possíveis abordagens terapêuticas para tratar a depressão no DM2 com base nas vias discutidas neste artigo.	O Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) está vinculado com uma diminuição de <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , bactéria produtora de metabólito regulador de proteínas da barreira epitelial, e também com níveis elevados de lipopolissacarídeos (LPS) plasmático devido ao aumento da permeabilidade da barreira. Observou-se que o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) também está associado a macrófagos pró-inflamatórios no cólon de camundongos, os quais podem ser fontes de citocinas pró-inflamatórias (PICs) e estresse oxidativo resultando também em aumento da permeabilidade da barreira intestinal, em endotoxemia metabólica e neuroinflamação. Logo, sintomas depressivos e/ou alterações de humor	A utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos e Transplante de Microbiota Fecal (FMT) estão em ascensão juntamente com os avanços para com o conhecimento da microbiota intestinal. Por certo, tem-se uma redução do comportamento de sintomas depressivos em pacientes diabéticos ao ser administrado pré e probióticos, revelando a importância dessas ferramentas e incentivando mais estudos.

			podem surgir como consequência da hiperpermeabilidade intestinal, da inflamação periférica e da neuroinflamação.	
High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in Type 2 Diabetes patients (CHEN, et al., 2023). <sup>15</sup>	NE:2	Analisar as mudanças na microbiota intestinal, metabolismo sérico e humor emocional de pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) após o consumo de uma dieta rica em fibras.	Demonstra que o consumo adequado de fibras fermentáveis pode fornecer benefícios importantes no controle da Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Em relação a inflamação sistêmica, foi analisado que os pacientes que consumiam dieta rica em fibras apresentaram diminuição nos níveis de quimiocinas inflamatórias. Além disso, este grupo apresentou melhora significativa no humor e na ansiedade	Dieta rica em fibras demonstrou efeitos protetores no microbioma intestinal, e a alteração da composição da microbiota intestinal, contribuindo para homeostase glicêmica em pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2).

Continuação **Quadro 2**. Fonte: Própria autoria, 2023.

Por conseguinte, 100% (5/5) dos artigos analisados abordaram diretamente os fatores inerentes à diabetes associados com a disbiose ou depressão. Destaca-se que as alterações fisiopatológicas descritas para esse eixo são intestinais, imunológicas, endócrinas e neurológicas<sup>11-15</sup>.

Os principais fatores inerentes à diabetes associados a disbiose ocorrem devido alteração da microbiota intestinal, aumento de patógenos oportunistas, diminuição de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta e o aumento na disponibilidade lipopolissacarídeos (LPS), o qual sinaliza o receptor *toll-like* (TLR). Além disso, a indução de produção de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, predispõe o surgimento do quadro depressivo, descritos em 100% (5/5) dos estudos incluídos<sup>11-15</sup>.

O processo inflamatório decorrente da associação entre diabetes mellitus e disbiose também foi citado, pois, causa o aumento da permeabilidade da barreira epitelial intestinal, o que favorece o surgimento endotoxemia 40% (2/5)<sup>11,14</sup>.

Outros fatores foram descritos, como os mecanismos patológicos da depressão a partir da DM2 e disbiose intestinal, como o aumento de citocinas pró-inflamatórias e diminuição de citocinas anti-inflamatórias 100 % (5/5)<sup>11-15</sup>, níveis elevados de anticorpos como IgA e IgM contra o LPS 20% (1/5)<sup>11</sup>, alteração do metabolismo de aminoácidos

circulantes 20% (1/5)<sup>13</sup> e a superexpressão de cetonas pró-inflamatórias que causa apoptose neuronal do hipocampo e dano estrutural sináptico 20% (1/5)<sup>15</sup>.

No que concerne o perfil epidemiológico dos pacientes acometidos foi possível evidenciar que os pacientes diabéticos, pré-diabéticos e obesos, foram vulneráveis em 100% (5/5) das pesquisas incluídas<sup>11-15</sup>.

Em relação as estratégias terapêuticas abordadas para a mitigação da disbiose decorrente da DM2 destacou-se a utilização de probióticos 80% (4/5)<sup>11-14</sup>, seguida pela manipulação da microbiota com transplante de microbiota fecal 60% (3/5)<sup>11,13,14</sup>, suplementação com prebióticos 40% (2/5)<sup>12,14</sup>, simbióticos 20% (1/5)<sup>14</sup>, e dieta rica em fibras 20% (1/5)<sup>15</sup>.

Em sua totalidade as perspectivas futuras incluem aprofundar os conhecimentos sobre esse eixo, através da realização de novos estudos acerca da manipulação da microbiota intestinal como método preventivo e terapêutico<sup>11-15</sup>.

Algumas limitações também foram descritas, como a escassez de estudos específicos acerca do surgimento da depressão diretamente associada a disbiose decorrente da diabetes mellitus tipo 2 citada em todos os artigos incluídos<sup>11-15</sup> e além da necessidade de mais estudos em humanos para comprovações terapêuticas 20% (1/5)<sup>14</sup>.

#### 4. DISCUSSÃO

É notória a importância de estudos acerca da associação entre DM2, disbiose e depressão, a fim de conhecer os fatores inerentes à DM2 e como estes alteram a microbiota intestinal influenciando no desenvolvimento do transtorno depressivo. O eixo intestino-cérebro é amplamente relevante entre os pesquisadores, visto que atua bidirecionalmente, influenciando em várias vias fisiológicas, como metabólicas, neuroimunes, entéricas e bacterianas<sup>13</sup>.

Nesse sentido há evidências que corroboram esses achados, pois, transtornos depressivos são diagnosticados em cerca de 8 a 15% dos pacientes com diabetes tipo 1 e tipo 2, e a disbiose é um dos fatores causadores, porém, pelo escasso conhecimento dessa via, há poucos dados epidemiológicos. Além disso, há grupos de pessoas mais suscetíveis ao desenvolvimento de depressão decorrente da disbiose associada à DM2, como obesos, pré-diabéticos, diabéticos e diabéticos não diagnosticados<sup>12</sup>. Portanto, é de

suma importância conhecer os grupos acometidos a fim de estabelecer medidas preventivas e abordagem terapêutica precoce<sup>11-15</sup>.

Nesse contexto, cabe ressaltar que ocorrem alterações da microbiota intestinal do paciente diabético com aumento de patógenos oportunistas, diminuição de bactérias produtoras de ácido graxo de cadeia curta e aumento da liberação de LPS. Desse modo, ocorre sinalização dos receptores toll-like (TLR) pelos lipopolissacarídeos, induzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, bem como diminuição de citocinas anti-inflamatórias, tais reações favorecem o surgimento do quadro depressivo<sup>11-15</sup>.

Ademais, o processo inflamatório causa aumento na permeabilidade da barreira intestinal, fator que favorece o surgimento do quadro endotoxêmico devido liberação excessiva de LPS<sup>11,14</sup>. Além disso, níveis elevados de propionato de imidazol (ImP) foram vinculados à microbiota pró-inflamatória, inflamação sistêmica e prejuízos no metabolismo glicídico em diabéticos<sup>14</sup>.

Em consequência desta cascata inflamatória tem-se alterações no metabolismo dos aminoácidos circulantes<sup>13</sup> e superexpressão de cetonas pró-inflamatórias que induzem apoptose neuronal e dano estrutural sináptico, proporcionando, assim, o desenvolvimento de quadro depressivo<sup>15</sup>.

E na tentativa de mitigar essa problemática, estudo clínico randomizado mostrou que o grupo experimental utilizando grãos integrais, prebióticos e alimentos medicinais chineses evidenciou equilíbrio glicêmico, diminuição sérica das citocinas e atenuação dos sintomas depressivos<sup>15</sup>. Além disso, testes realizados em camundongos mostraram que o uso de prebióticos diminui os níveis de LPS plasmático, das citocinas inflamatórias e reduzem permeabilidade intestinal com melhora das junções apertadas no epitélio<sup>15</sup>.

Outra intervenção descrita na literatura é o Transplante de Microbiota Fecal (FMT), que emergiram como uma medida terapêutica em pacientes diabéticos associada a disbiose e depressão, apresentando benefícios como a melhora dos sintomas depressivos, do controle glicêmico e da diversidade da microbiota intestinal. No entanto, cabe ressaltar, que o FMT apresenta efeitos colaterais, em geral transitórios e mínimos, como desconforto abdominal, cólicas, distensão abdominal, náuseas, vômitos, eructações e diarreia<sup>13</sup>.

As intervenções supracitadas visam melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos com depressão associada à DM2 e disbiose, visto que atenuam os sintomas depressivos, aumentam a diversidade da microbiota, diminuem a permeabilidade intestinal, a inflamação sistêmica e estabilizam os níveis glicêmicos com redução da resistência à insulina<sup>11-15</sup>.

Contudo, os estudos sobre o eixo intestino-cérebro estão evoluindo gradualmente e ainda há muitas lacunas que necessitam ser identificadas, como os mecanismos precisos responsáveis pela ligação entre DM2, disbiose e a doença neuropsiquiátrica, bem como o impacto específico da dieta como uma terapêutica eficaz<sup>12</sup>. Nesse sentido, algumas limitações podem ser descritas como a necessidade de mais conhecimento sobre a eficácia da restauração da microbiota intestinal ligada a disbiose causada pela DM2 e também sobre o elo do eixo intestino-cérebro<sup>11,13</sup>.

Logo, por se tratar de uma revisão integrativa, a atual pesquisa apresentou limitações semelhantes. Dessa forma, sugere-se a realização de novos estudos clínicos com maior amostragem e pesquisas mais específicas, principalmente, para o esclarecimento da base molecular que liga a depressão e a DM2.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nas evidências apresentadas é possível inferir que a DM2 altera a microbiota intestinal, causando o desenvolvimento da depressão. Dentre os fatores inerentes a essa relação destaca-se aumento da permeabilidade da parede intestinal, disponibilidade de LPS, produção de citocinas pró-inflamatórias, formação de espécies reativas de oxigênio e da ocorrência de apoptose neuronal.

Por consequência, evidenciou-se medidas terapêuticas e preventivas para mitigação dessa problemática, como o uso de prebióticos, probióticos e transplante de microbiota fecal, os quais apresentaram resultados positivos e esperançosos, entretanto, os estudos ainda são escassos e com limitações metodológicas. Portanto, necessita-se de mais investimentos para realização de novas pesquisas clínicas, a fim de esclarecer as lacunas apresentadas e atenuar as possíveis complicações, melhorando a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

## REFERÊNCIAS

1. Sá MCD, Coutinho JP de O, Ribeiro AE. Diabetes Mellitus: Uma análise do panorama epidemiológico nos últimos cinco anos.. *Rease*. 2022;8(4):846–53. <http://dx.doi.org/10.51891/rease.v8i4.4871>
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>
3. Salazar J, Angarita L, Morillo V, Navarro C, Martínez MS, Chacín M, et al. Microbiota and diabetes Mellitus: Role of lipid mediators. *Nutrients*. 2020;12(10):3039. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12103039>
4. Horioka K, Tanaka H, Isozaki S, Konishi H, Fujiya M, Okuda K, et al. Acute colchicine poisoning causes endotoxemia via the destruction of intestinal barrier function: The curative effect of endotoxin prevention in a Murine model. *Dig Dis Sci [Internet]*. 2020;65(1):132–40. <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-019-05729-w>
5. Ghosh SS, Wang J, Yannie PJ, Ghosh S. Intestinal barrier dysfunction, LPS translocation, and disease development. *J Endocr Soc [Internet]*. 2020;4(2):bvz039. <http://dx.doi.org/10.1210/jendso/bvz039>
6. Młynarska E, Gadzinowska J, Tokarek J, Forycka J, Szuman A, Franczyk B, et al. The role of the microbiome-brain-gut axis in the pathogenesis of depressive disorder. *Nutrients [Internet]*. 2022;14(9):1921. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14091921>
7. Soto M, Herzog C, Pacheco JA, Fujisaka S, Bullock K, Clish CB, et al. Gut microbiota modulate neurobehavior through changes in brain insulin sensitivity and metabolism. *Mol Psychiatry*. 2018;23(12):2287–301. <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-018-0086-5>
8. Skowron K, Budzyńska A, Wiktorczyk-Kapischke N, Chomacka K, Grudlewska-Buda K, Wilk M, et al. The role of psychobiotics in supporting the treatment of disturbances in the functioning of the nervous system—A systematic review. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2022;23(14):7820. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23147820>
9. Fracarolli IFL, Oliveira SA de, Marziale MHP. Colonização bacteriana e resistência antimicrobiana em trabalhadores de saúde: revisão integrativa. *Acta Paul Enferm*. 2017;30(6):651–7. <http://dx.doi.org/10.1590/1982-0194201700086>
10. Pompeo DA, Rossi LA, Galvão CM. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. *Acta Paul Enferm [Internet]*. 2009;22(4):434–8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-21002009000400014>
11. Luca M, Di Mauro M, Di Mauro M, Luca A. Gut Microbiota in Alzheimer’s disease, depression, and type 2 diabetes mellitus: The role of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:4730539. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/4730539>

12. Farzi A, Hassan AM, Zenz G, Holzer P. Diabesity and mood disorders: Multiple links through the microbiota-gut-brain axis. *Mol Aspects Med.* 2019;66:80–93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mam.2018.11.003>
13. Subba R, Sandhir R, Singh SP, Mallick BN, Mondal AC. Pathophysiology linking depression and type 2 diabetes: Psychotherapy, physical exercise, and fecal microbiome transplantation as damage control. *Eur J Neurosci [Internet].* 2021;53(8):2870–900. <http://dx.doi.org/10.1111/ejn.15136>
14. Duarte-Silva E, de Melo MG, Maes M, Filho AJMC, Macedo D, Peixoto CA. Shared metabolic and neuroimmune mechanisms underlying Type 2 Diabetes Mellitus and Major Depressive Disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet].* 2021;111(110351):110351. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110351>
15. Chen L, Liu B, Ren L, Du H, Fei C, Qian C, et al. High-fiber diet ameliorates gut microbiota, serum metabolism and emotional mood in type 2 diabetes patients. *Front Cell Infect Microbiol [Internet].* 2023;13:1069954. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2023.1069954>