

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

MARIA EDUARDA NASCIMENTO RANGEL DE SOUSA

O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NA DEPRESSÃO E NA ANSIEDADE

NOVA IGUAÇU - RJ

2022

Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”

UNIGRANRIO

MARIA EDUARDA NASCIMENTO RANGEL DE SOUSA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Professor José de Souza
Herdy” com requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Orientador : Dr. Rodrigo Rollin Pinheiro

NOVA IGUAÇU - RJ

2022

MARIA EDUARDA NASCIMENTO RANGEL DE SOUSA
O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NA DEPRESSÃO E NA ANSIEDADE

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Universidade do Grande Rio “Professor José de Souza
Herdy” com requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dr. Rodrigo Rollin Pinheiro

Aprovada em:

Nova Iguaçu 25 de maio de 2022.

BANCA EXAMINADORA

Rodrigo Rollin Pinheiro

Prof. _____ (orientador)

[Assinatura]

Prof.

Daniel Pereira Reynaldo

Prof.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus e a todos os orixás que me deram força de vontade e coragem para superar todos os desafios e todos os meus limites.

Aos professores orientadores, que durante 12 meses me acompanharam pontualmente, dando todo o auxílio necessário para a elaboração do projeto.

Ao coordenador do curso de biomedicina, que através dos seus ensinamentos e auxílio permitiu que eu pudesse hoje estar concluindo este trabalho.

Aos meus pais, que me incentivaram a cada momento, e não permitiram que eu desistisse.

E por fim, agradeço ao meu noivo, pela compreensão das ausências, pelo apoio e incentivo dado ao longo de todos os anos de curso.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1 - A microbiota intestinal e o desenvolvimento da doença.

Tabela 2 - Bactérias da microbiota intestinal e suas funções.

Tabela 1 - Relação entre uso de probióticos na alimentação e efeitos sobre a mudança de humor.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1 MICROBIOTA INTESTINAL.....	8
1.2 DISBIOSE.....	9
1.3 DEPRESSÃO E ANSIEDADE.....	11
1.4 INTESTINO-CÉREBRO.....	12
1.4.1 A LIGAÇÃO INTESTINO-CÉREBRO.....	12
1.4.2 PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS.....	13
1.5 OBJETIVO.....	14
1.5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	15
4. CONCLUSÃO.....	18
5. REFERÊNCIAS.....	20

O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NA DEPRESSÃO E NA ANSIEDADE

Maria Eduarda Nascimento Rangel de Sousa

Orientador: Dr. Rodrigo Rollin Pinheiro

RESUMO

A microbiota intestinal é composta por uma grande diversidade de bactérias que desempenham diferentes funções no hospedeiro humano, entre elas a integridade da mucosa, a absorção de nutrientes, proteção contra patógenos e equilíbrio do meio interno e externo do intestino. O conteúdo bacteriano intestinal, mesmo diante de tantos estudos, ainda não é totalmente conhecido, mas sabe-se que é influenciado por fatores, sendo eles internos e principalmente externos. Esses fatores modulam a maturação e a função das células imunitárias residentes no tecido no Sistema Nervoso Central e desempenham um papel importante nas interações intestino-cérebro. Nesse contexto o presente estudo se trata de uma revisão bibliográfica, que tem como objetivo geral o levantamento e quantificação das publicações sobre o papel da microbiota intestinal nas doenças neurológicas, com ênfase na depressão e na ansiedade. Como objetivo: discutir como é feita a comunicação entre o intestino e o cérebro, e qual o impacto dessa comunicação na saúde mental, com foco na depressão e ansiedade, por exemplo. A pesquisa foi realizada através de pesquisas nas bases de dados National Library of Medicine (MEDLINE/Pubmed), Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Brazilian Journal of Development (BJD), utilizou-se de artigos científicos entre os anos de 2009 a 2021, nos idiomas português e inglês. A busca foi realizada por meio das seguintes palavras chaves: “microbiota intestinal”, “depressão”, “ansiedade”, “probióticos” e “intestino-cérebro”, além de termos em inglês em combinações variadas, como: “probiotic”, “depression”, “gut-brain” e “anxiety”. Para a seleção dos artigos foram utilizados critérios de inclusão e de exclusão de acordo com as recomendações metodológicas, sendo encontrados 32 artigos, onde 4 foram selecionados para a construção de uma pesquisa mais aprofundada. Dentre os resultados, foi possível perceber que os cientistas reportam uma associação entre as alterações da microbiota intestinal com a depressão e a ansiedade, e que o uso de probióticos restaura a eubiose do organismo dos indivíduos acometidos e assim melhora o quadro de depressão e ansiedade.

Palavras-chaves: Microbiota intestinal. Depressão. Ansiedade. Probióticos.

¹ Graduando (a) do curso de Biomedicina na Universidade do Grande Rio – UNIGRANRIO.

THE ROLE OF GUT MICROBIOTA IN DEPRESSION AND ANXIETY

Maria Eduarda Nascimento Rangel de Sousa

Orientador: Dr. Rodrigo Rollin Pinheiro

ABSTRACT

The gut microbiota is composed of a great diversity of bacteria that perform different functions in the human host, including mucosal integrity, nutrient absorption, protection against pathogens, and balance of the internal and external environment of the intestine. The intestinal bacterial content, even in the face of so many studies, is still not fully known, but it is known that it is influenced by factors, both internal and especially external. These factors modulate the maturation and function of tissue-resident immune cells in the Central Nervous System and play an important role in gut-brain interactions. In this context, the present study is a literature review, with the general objective of surveying the publications regarding the role of the intestinal microbiota in neurological diseases, with emphasis on depression and anxiety. As an objective: to discuss how the communication between the gut and the brain is made, and what is the impact of this communication on mental health, with a focus on depression and anxiety. The research was carried out through searches in the National Library of Medicine (MEDLINE/Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Brazilian Journal of Development (BJD) databases, using scientific articles from 2009 to 2021, in Portuguese and English. The search was conducted using the following keywords: "gut microbiota", "depression", "anxiety", "probiotics", and "gut-brain", in addition to English terms in various combinations, such as: "probiotic", "depression", "gut-brain", and "anxiety". For the selection of articles, inclusion and exclusion criteria were used according to the methodological recommendations, and 32 articles were found, 4 of which were selected for further research. Among the results, it was possible to notice that scientists report an association between alterations in the gut microbiota with depression and anxiety and that the use of probiotics restores the eubiosis of the organism of the affected individuals and thus reduces the depression and anxiety pathologies.

Keywords: Gut microbiota. Depression. Anxiety. Probiotics.

¹ Undergraduate student of Biomedicine at the Universidade do Grande Rio - UNIGRANRIO.

1. INTRODUÇÃO

1.1 MICROBIOTA INTESTINAL

Microbiota intestinal é, por definição, o conjunto de microrganismos, como vírus, fungos e bactérias, que colonizam o trato gastrointestinal (TGI) humano e que, em condições normais, não nos causam doenças (SILVA, 2022). Entre suas muitas e importantes funções atreladas ao bom funcionamento do organismo, destaca-se a produção de enzimas, vitaminas e componentes necessários para a renovação celular.

Os microrganismos que vivem no corpo humano colonizam virtualmente todas as superfícies expostas ao ambiente externo. A microbiota está presente na boca, no estômago, no intestino, nos tratos geniturinário e respiratório, nos olhos, na pele etc. Embora esta se distribua por todas as áreas de contato com o exterior, a maior parte da colonização (cerca de 70%) ocorre no trato gastrointestinal (ANTUNES, 2014). A parede intestinal possui quatro camadas: mucosa, submucosa, camada muscular e serosa. A microbiota influencia a parede intestinal, de modo que a camada de muco, formada através da polimerização de mucinas, é responsável por manter a barreira intacta, pois tem a forma de um gel que se expande ao longo do lúmen que protege o epitélio e impede a invasão de bactérias, regulando a permeabilidade e facilitando a absorção de nutrientes (GEREMIA et al., 2014).

Assim como regular a absorção de nutrientes e minerais, a microbiota também atua no controle da proliferação das bactérias patogênicas, e no fortalecimento do sistema imunológico (MANTOVANI, 2020). Sua atuação no sistema imunológico acontece, pois os microrganismos intestinais influenciam fortemente o sistema imunológico mucoso e sistêmico, e a dinâmica da colonização no início da vida está ligada na educação do sistema imunológico em desenvolvimento (GEUKING et al., 2014). Os microrganismos comensais do intestino induzem a manutenção de células importantes para a imunidade da mucosa. O sistema imunológico identifica os microrganismos comensais do intestino e causa uma resposta imunológica (SAMUELSON; WELSH; SHELLITO, 2015).

Essas bactérias que colonizam a microbiota intestinal cumprem funções de proteger o organismo humano, impedindo o crescimento de bactérias nocivas, equilibrando assim o meio interno e externo do intestino (PIERRI, 2021).

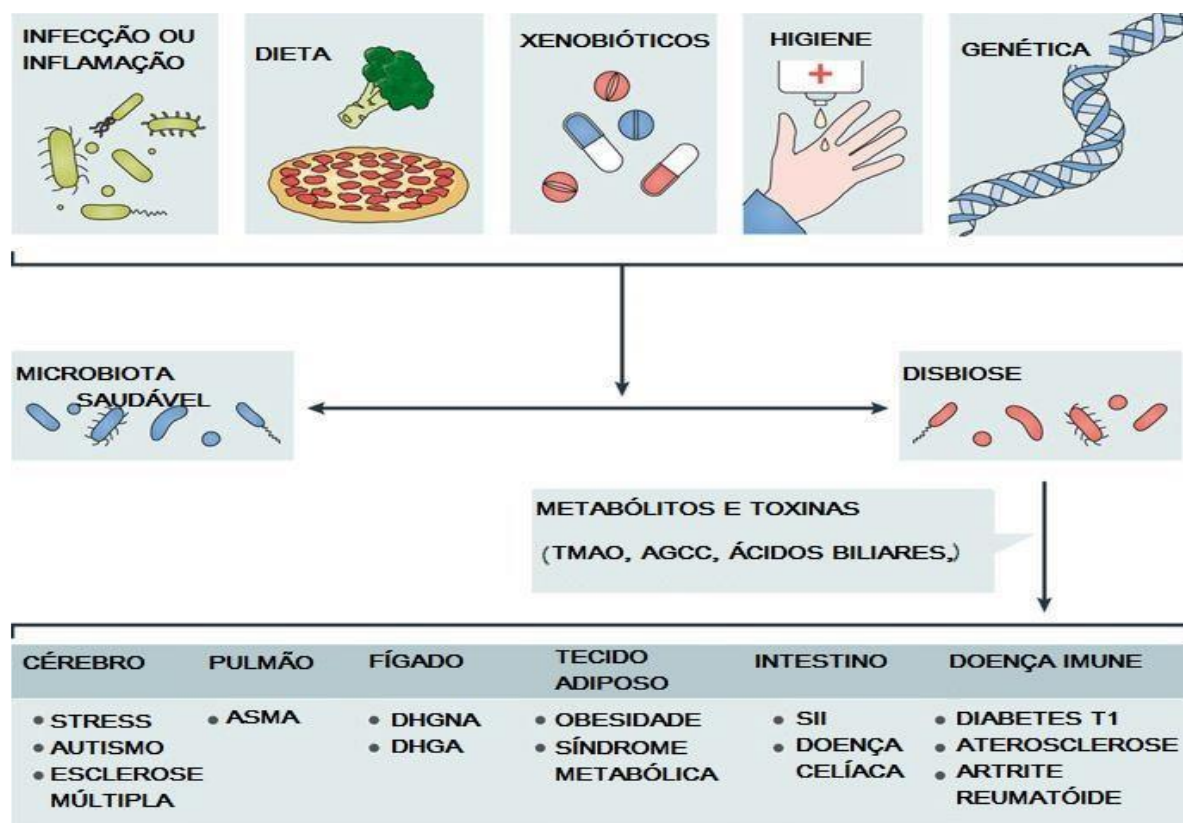
A microbiota intestinal interage com o cérebro por meio de vias neuroimunes, neuroendócrinas e neurais, auxiliando na produção de aproximadamente 90% de toda a

serotonina do corpo, responsável pelo humor. A comunicação hipotalâmica com o intestino através do eixo HPA (eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal) é um componente significativo no eixo intestinal, mas essa comunicação é considerada bidirecional, pois o intestino é capaz de sinalizar de volta para o cérebro (MAYER, 2011; COLLINS et al., 2012 ; CRYAN e DINAN, 2012). A questão central dos estudos nessa área é de como podemos cuidar da microbiota intestinal para que essa influência no estado depressivo e na ansiedade seja benéfica.

1.2 DISBIOSE

A disbiose intestinal define-se como o desequilíbrio da microbiota intestinal entre os microrganismos benéficos e patogênicos, originando uma situação prejudicial à saúde. É um processo que se caracteriza pela modificação da composição da microbiota intestinal, redução da diversidade bacteriana, expansão de patobiontes e alteração da capacidade funcional microbiana. Este desequilíbrio (Figura 1) pode ser causado por fatores genéticos, estilos de vida (dieta ou stress), histórico de infecções, padrões de higiene, alergias e antibióticos (BUTTÓ et al., 2015).

Figura 3 - A microbiota intestinal e o desenvolvimento da doença



Fonte: Adaptado de LEVY, et al.(2017)

A disbiose facilita a diminuição de bactérias produtoras de butirato, um ácido graxo de cadeia curta, que tem consequências diretas no ambiente intestinal, designadamente a diminuição da sobrevivência dos enterócitos, aumento da produção de citocinas inflamatórias e a diminuição da eliminação de Proteobactérias (grupo de bactérias onde se encontram os principais patógenos entéricos) (OBERC, COOMBES, 2015).

Quando a disbiose acontece por muito tempo, pode haver maior risco de a pessoa desenvolver doenças mais graves. Cada bactéria presente na microbiota intestinal tem um papel importante (Tabela 1) e pode desencadear uma diferente doença, como intolerância à lactose, doença celíaca, síndrome do intestino irritável, doenças do coração, Alzheimer, câncer no reto, ou doenças do sistema imunológico como artrite, lúpus ou diabetes tipo 2 (REIS, 2021). Para Schroeder, *et al.*(2018), a dieta afeta fortemente a composição da microbiota intestinal e as bactérias intestinais podem influenciar a camada de muco colônico.

Tabela 2 - Bactérias comumente encontradas na microbiota intestinal e suas funções

Bactéria	Função
<i>Prevotella</i>	Associada ao maior consumo de carboidratos, fibras e açúcares.
<i>Bacteroides</i>	Associada a proteínas e gorduras saturadas. Quando em desequilíbrio pode causar infecções e doenças inflamatórias.
<i>Lactobacillus</i>	Associados a alimentos com elevados teores de gordura saturada e poli-insaturada, podendo levar ao ganho de peso.
<i>Escherichia coli</i>	Cepas comensais são geralmente encontradas, porém cepas patogênicas estão associadas a má qualidade de alimentos e água, podendo causar uma doença inflamatória intestinal.
<i>Bifidobacterium lactis</i>	Associado a alimentos probióticos, causa benefícios ao corpo produzindo vitaminas, melhorando a digestão e defesa contra patógenos.
<i>Clostridium difficile</i>	Associado a ingestão de alimentos contaminados que podem causar doenças gastrointestinais.

1.3 DEPRESSÃO E ANSIEDADE

A depressão é um distúrbio afetivo que acompanha a humanidade ao longo de sua história. No sentido patológico, há presença de tristeza, pessimismo, baixa autoestima, que aparecem com frequência e podem combinar-se entre si (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005). É um transtorno psicológico relativamente comum. A prevalência (número de casos numa população) da depressão é estimada em 19%, o que significa que aproximadamente uma em cada cinco pessoas no mundo apresentam o problema em algum momento da vida (UFMG, 2005).

Há uma série de evidências que mostram alterações químicas no cérebro do indivíduo deprimido, principalmente com relação à diminuição dos neurotransmissores (serotonina, noradrenalina e, em menor proporção, dopamina), substâncias que transmitem impulsos nervosos entre as células. Outros processos que ocorrem dentro das células nervosas também estão envolvidos. Os fatores psicológicos e sociais muitas vezes são consequência e não causa da depressão. O estresse pode precipitar a depressão em pessoas com predisposição, que provavelmente é genética.

A ansiedade é uma consequência das nossas reações, como a preocupação intensa, excessiva e persistente, por medo de situações cotidianas. Atuando na diminuição de neurotransmissores, como a dopamina, deixando o indivíduo com sensação de taquicardia, nervosismo, distúrbios intestinais, queda de pressão e sensação de imediatismo para realização de tarefas. A ansiedade estimula o indivíduo a entrar em ação, porém, em excesso, faz exatamente o contrário, impedindo reações. Os transtornos de ansiedade são doenças relacionadas ao funcionamento do corpo e às experiências de vida. Pode-se sentir ansiosa a maior parte do tempo sem nenhuma razão aparente; pode-se ter ansiedade às vezes, mas tão intensamente que a pessoa se sentirá imobilizada (SECRETARIA DE SAÚDE DE CURITIBA, 2011).

A depressão e a ansiedade são as principais causas de doenças e deficiências em todo o mundo, o Brasil é o país com mais casos de depressão e ansiedade, com um aumento de mais de 18% entre 1990 e 2015 (OMS, 2015). Esses casos são desencadeados devido aos fatores socioeconômicos e ambientais do país, como por exemplo, o desemprego e o estilo de vida da população. De acordo com dados recentes pessoas com depressão têm um risco relativo de mortalidade. Há cerca de 2,74 milhões de mortes anuais por depressão (WALKER et al., 2015).

1.4 INTESTINO-CÉREBRO

1.4.1 A LIGAÇÃO INTESTINO-CÉREBRO

O conceito de Eixo-intestino-Cérebro existe há mais de três décadas, e essa convivência vem ganhando novos resultados por meio de estudos recentes que mostram a influência de alterações na microbiota intestinal no desencadeamento de estados depressivos e crises de ansiedade. Por meio de interações físicas, neuronais, sensoriais, imunológicas endócrinas e parácrinas, principalmente via peptídeos entéricos, há uma comunicação complexa e bidirecional entre sistema nervoso central e trato gastrointestinal. Ou seja, afecções e alterações psíquicas podem interferir em processos digestivos, absorptivos, secretivos e sacietógenos. A via contrária também se mostra real, onde condições inflamatórias intestinais relacionam-se com alterações psíquicas como tomadas de decisões, afeto, humor e saciedade (CALENTE, 2019).

O sistema gastrointestinal produz 95% da serotonina, neurotransmissor ligado ao bem-estar e com papel destacado em casos de depressão e ansiedade (OLIVEIRA, 2018). As bebidas alcoólicas também afetam a microbiota e, por consequência, o comportamento. O consumo frequente de álcool muda a composição da microbiota intestinal. Além disso, o álcool aumenta a permeabilidade da mucosa intestinal; a toxinas e outras substâncias produzidas pelas bactérias, permitindo que elas afetem o organismo de maneira mais direta. Essas alterações podem estar relacionadas à ansiedade, depressão e abstinência em pessoas que sofrem de dependência de álcool (MORAES et al., 2018).

Segundo Livia Hecke Moraes, doutoranda na University College Cork, o primeiro alimento que afeta a microbiota é o leite materno, e bebês alimentados com fórmula infantil têm menor diversidade de bactérias intestinais. A ascensão da microbiota durante os primeiros anos de vida coincide com o desenvolvimento do sistema nervoso central, sistema imune, sistema endócrino e gastrointestinal, os quais são essenciais para um bom funcionamento fisiológico. Se algo entrar em desequilíbrio neste estágio do desenvolvimento, todos os sistemas serão afetados e, por consequência, o comportamento e o estado mental (MORAES et al., 2018).

Como a microbiota intestinal pode afetar o comportamento, é necessário encontrar um meio de fazer essa comunicação ser benéfica. É necessário juntar esses temas para chegar a uma conclusão, pois com mais conhecimento e divulgação sobre o assunto não somente pode-se

diminuir os transtornos de ansiedade e depressão como também é possível minimizar o número de mortes por doenças psicológicas.

1.4.2 PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS

Os probióticos são microrganismos vivos capazes de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal produzindo efeitos benéficos à saúde do indivíduo. Os probióticos servem para regular a microbiota intestinal, equilibrar distúrbios gastrointestinais, prevenir e tratar doenças (Fuller, 1989). Os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro pelo estímulo seletivo da proliferação ou atividade de populações de bactérias desejáveis no cólon. Os prebióticos são encontrados em alguns leites e fórmulas lácteas, na banana, cebola, alcachofra e cereais integrais (BUSSOLOTI, 2019). Assim, os prebióticos são as fibras que alimentam os probióticos, enquanto os probióticos são microrganismos vivos que beneficiam a saúde do hospedeiro. Ou seja, os prebióticos são carboidratos não digeríveis que funcionam como nutrientes e estimulam o crescimento das bactérias do bem, como os probióticos (ANDRADE, 2021).

Existem no mercado saches e cápsulas de vários tipos de probióticos e prebióticos. Nos alimentos encontrados no mercado, hoje temos leites e bebidas fermentadas, iogurtes, azeitonas em conserva, queijos, pickles, shoyo, e outros alimentos que contêm probióticos. Outra forma de incluir probióticos na dieta é apostando em suplementos ou probióticos manipulados (Food and Agriculture Organization of United Nations; World Health Organization, 2001; Sanders, 2003).

A microbiota intestinal aloja microrganismos considerados benéficos e maléficos. Além deles, existem também bactérias que podem ser benéficas ou maléficas, pois são influenciáveis pelas condições do ambiente. Assim, quando o organismo está em desequilíbrio, essas bactérias desempenham um papel prejudicial ao hospedeiro. Para reverter esse quadro, é recomendado consumir probióticos para modular a microbiota intestinal, fortalecer as bactérias saudáveis e promover a estabilidade (SILVA, 2021).

A influência benéfica dos probióticos sobre a microbiota intestinal humana inclui fatores como efeitos antagônicos, competição e efeitos imunológicos, resultando em um aumento da resistência contra patógenos. Assim, a utilização de culturas bacterianas probióticas estimula a multiplicação de bactérias benéficas, em detrimento à proliferação de bactérias

potencialmente prejudiciais, reforçando os mecanismos naturais de defesa do hospedeiro (Puupponen-Pimiä et al., 2002).

Bactérias pertencentes aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e, em menor escala, *Enterococcus faecium*, são mais frequentemente empregadas como suplementos probióticos para alimentos, uma vez que elas têm sido isoladas de todas as porções do trato gastrointestinal do homem saudável. O íleo terminal e o cólon parecem ser respectivamente, o local de preferência para colonização intestinal dos lactobacilos e bifidobactérias (Charteris et al., 1998; Bielecka et al., 2002). Entretanto, deve ser salientado que o efeito de uma bactéria é específico para cada cepa, não podendo ser extrapolado, inclusive para outras cepas da mesma espécie (Guarner, Malagelada, 2003).

1.5 OBJETIVO

Levantamento e qualificação das publicações sobre a ligação intestino-cérebro, e o papel que a microbiota intestinal exerce no cérebro, e nas doenças neurológicas, com ênfase na depressão e na ansiedade.

1.5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Discutir como é feita a comunicação entre o intestino e o cérebro, e qual o impacto dessa comunicação na saúde mental, com foco na depressão e na ansiedade;
- Identificar a influencia da microbiota intestinal na depressão e na ansiedade;
- Identificar fatores associados a alterações na microbiota (disbiose), que possam influenciar quadros de depressão e ansiedade, e fatores que influenciam positivamente, como os probióticos e prebióticos.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi utilizado o método de revisão bibliográfica, com a finalidade de analisar a ligação entre microbiota intestinal, depressão e ansiedade. Para isso foram pesquisados artigos nas plataformas PubMed, Scielo e Brazilian Journal of Development, no período de 2009 a 2021, nos idiomas português e inglês.

A pesquisa foi estruturada utilizando as seguintes palavras chaves (em inglês e em português): microbiota intestinal/gut microbiota, ansiedade/anxiety, depressão/depression, probióticos/probiotics e intestino-cérebro/gut-brain.

Os critérios de inclusão de artigos foram: artigos mais recentes, entre 2009 e 2021, artigos com resultados relacionados ao estudo, e artigos com forte embasamento científico, ou seja, com argumentos válidos para defender a ideia de ligação do eixo intestino-cérebro, totalizando 32 artigos para o começo da pesquisa.

Posteriormente foram aplicados critérios de exclusão de artigos como, artigos fora da temática, artigos com resultados menos relevantes, onde não obtinha estudos aprofundados, e artigos fora do objetivo de estudo, totalizando 4 artigos ao final da triagem para a realização do trabalho de conclusão de curso com a finalidade de fazer um levantamento e qualificação das publicações sobre o papel da microbiota intestinal nas doenças neurológicas, com ênfase na depressão e na ansiedade e traçar um padrão que possa ser trabalhado e aplicado junto aos objetos específicos.

O estudo teve caráter essencialmente qualitativo pelo cruzamento dos dados levantados com a pesquisa bibliográfica fundamentada em pressupostos teóricos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 32 trabalhos foram identificados, dos quais 4 foram selecionados como amostra representativa do tema para serem discutidos em mais detalhes neste trabalho de conclusão de curso (Tabela 2).

Os estudos encontrados foram publicados entre 2009 a 2017 e realizados em diferentes regiões do mundo. Buscou-se a relação do intestino cérebro, e o uso de probióticos e prebióticos nas dietas na modulação de transtornos de humor. Visto que muitos indivíduos relatam distúrbios emocionais, sendo mais frequente a ansiedade, o uso de probióticos e prebióticos vem sendo bastante estudado no âmbito de tratamento de depressão e ansiedade.

Os resultados sugerem que o processo de colonização microbiana inicia mecanismos de sinalização que afetam os circuitos neuronais envolvidos no controle motor e no comportamento da ansiedade. Estudos emergentes sugeriram que bactérias intestinais patogênicas e não patogênicas podem influenciar os sintomas relacionados ao humor e até o comportamento de animais e seres humanos (PAREDE *et al.*, 2014).

Tabela 3 - Relação entre microrganismos da microbiota intestinal e efeitos sobre a mudança de humor

Autor	Microrganismo	Espécie/sexo	Duração/ferramenta	Resultado
RAO et al., 2009	<i>Lactobacillus casei Shirota (LcS)</i>	Humanos/ masculino e feminino	2 meses/ BDI	Ansiedade reduzida
SAVIGNAC et al., 2015	FOS e GOS	Ratos	5 semanas/ STAI	Melhora na ansiedade e depressão
PINTO-SANCHEZ et al., 2017	<i>Bifidobacterium longum (BL)</i>	Humanos/ masculino e feminino	6 semanas/ HADS, STAI	Depressão reduzida, ansiedade não.
SLYKERNAN et al., 2017	<i>Lactobacillus rhamnosus HN001</i>	Humanos/ mulheres grávidas	15 semanas + 6 meses pós-parto/ EPDS, STAI	Depressão e ansiedade reduzida no pós-parto

No estudo de Rao, et al., (2009), é defendida a implantação de cepas de *Lactobacillus* na dieta, visto que melhoram os sintomas depressivos em adultos. Nesse estudo foi utilizado um grupo de 39 pessoas, sendo homens e mulheres, onde todos possuíam SFC (síndrome da fadiga crônica), uma doença caracterizada por fadiga profunda, alterações do sono, dor e outros sintomas que são agravados por esforço. A ferramenta utilizada no estudo foi BDI (Inventário de Depressão Beck), uma medida de autorrelato desenvolvida por pacientes para ajudar os conselheiros em sua capacidade de medir os sinais e sintomas de depressão que um paciente pode experimentar. Foi encontrado um aumento significativo de Bifidobactéria naqueles que ingeriram a *Lactobacillus casei cepa Shirota (LcS)*, onde houve uma diminuição significativa nos sintomas de ansiedade entre aqueles que tomaram o probiótico comparados com o grupo controle. Nesse estudo há evidências de que a microbiota presente nos pacientes com SFC levou à maior probabilidade de morbidades de depressão e ansiedade. Como resultado do estudo, os indivíduos com SFC que sofrem de ansiedade e depressão mostraram melhora desses sintomas após o consumo de *LcS* e teve aumento de *Bifidobacterium spp*

fecal, então foi sugerido que há influência das bactérias na comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro.

Verificou-se na pesquisa Savignac, et al., (2015), com camundongos, que a administração de prebióticos, sendo eles Frutooligossacarídeos (FOS) e Galactooligossacarídeos (GOS), alterou a microbiota intestinal e o comportamento dos animais. O estudo durou cinco semanas, utilizando a ferramenta STAI (State trait Anxiety Inventory), um inventário psicológico composto por 40 itens em sua escala Likert de quatro pontos, medindo dois tipos de ansiedade: ansiedade estado e ansiedade traço. Constatou-se que houve variação dos níveis do Fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no hipocampo. O BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) é uma neurotrofina, que apresenta estreita relação com a depressão, essencial para o desenvolvimento e a sobrevivência neuronal, a plasticidade sináptica e a função cognitiva (WADA, 2011). O objetivo desse estudo foi fornecer evidências inequívocas de alterações neuroquímicas e moleculares no cérebro de ratos após o consumo de prebióticos, para preludir futuras análises funcionais. As hipóteses específicas testadas foram, primeiramente, que a proliferação de Bifidobactérias estimulada por prebióticos está associada a um aumento do BDNF cerebral; e segundo, que o aumento da oferta de prebióticos da microbiota comensal eleva as subunidades centrais, do hipocampo e do córtex frontal, uma vez que esses receptores são reduzidos em roedores livres de germes. Os dados suportam ambas as suposições e apresentam fundamentos substanciais para explorar a utilidade dos prebióticos na modulação da função cerebral. Por fim, a administração dessas moléculas resultou em melhora nos efeitos relacionados ao estresse, como ansiedade e depressão, apresentados pelos camundongos.

A análise do estudo de Pinto-Sanchez, et al., (2017), com duração de seis semanas, utilizando um estudo duplo-cego com 44 pacientes, onde se aplicou placebo e *Bifidobacterium longum*, sem saber a quem estava sendo implementada a dieta, utilizando das ferramentas HADS (Hospital Anxiety and depression Scale), uma escala de quatorze itens com sete itens cada para as subescalas de ansiedade e depressão, e STAI (State trait Anxiety Inventory), um inventário psicológico composto por 40 itens em sua escala Likert de quatro pontos, medindo dois tipos de ansiedade, ansiedade estado e ansiedade traço. O estudo mostrou que o grupo de pacientes que receberam *Bifidobacterium longum* (BL) apresentou respostas de sentimento negativo diminuído em relação ao grupo placebo em várias áreas do cérebro, como as regiões frontal e límbica. Além disso, os escores de depressão foram reduzidos nos pacientes que receberam BL, mas a ansiedade não foi reduzida. Além disso, o estudo identificou que as

interações entre os microrganismos intestinais e o hospedeiro podem desregular funções neuroimunes, exercendo assim um forte impacto no comportamento, propondo deste modo, a designação eixo microbiota-intestino-cérebro.

A pesquisa de Slykerman, et al., (2017), foi realizada com gestantes entre 14 e 16 semanas de gestação, sendo ao total 423 gestantes. Foi utilizada a ferramenta EPDS (Edinburgh Postnatal depression Scale), um item de questionário de triagem amplamente utilizado para avaliar o humor materno. O estudo teve duração de 15 semanas de gestação e seis meses pós-parto. As gestantes receberam *Lactobacillus rhamnosus* HN001 e apresentaram níveis de depressão e ansiedade significativamente menores no período pós-parto.

Este estudo demonstrou uma prevalência significativamente menor de sintomas de depressão e ansiedade pós-parto em mulheres suplementadas com o probiótico HN001 durante e após a gravidez do que naquelas que receberam placebo. Além disso, o número de mulheres relatando níveis clinicamente significativos de ansiedade na triagem foi significativamente menor no grupo probiótico. Este é o primeiro ECR (estudo clínico randomizado) duplo-cego de probióticos que avaliou sintomas de depressão e ansiedade no período pós-parto. Além disso, o tamanho da amostra foi substancialmente maior do que muitos ECRs de probióticos relatados anteriormente sobre humor e comportamento.

4. CONCLUSÃO

O tema intestino-cérebro na literatura ainda traz algumas controvérsias, os estudos estão nos estágios iniciais de compreensão das complexidades da comunicação ao longo do eixo microbiota-intestino-cérebro. Também sugere que seja feita uma pesquisa nacional, visto que os trabalhos escritos na língua portuguesa são escassos.

Os estudos realizados até o presente momento sugerem que a microbiota intestinal pode modular o eixo intestino-cérebro e influenciar a depressão e a ansiedade. Os estudos em humanos ainda são escassos, e os estudos que abordam a ligação entre microbiota intestinal e sua relação com a depressão e doenças do SNC (Sistema Nervoso Central) vem sendo lentamente solidificados em pesquisas com animais.

Tais resultados encontrados denotam que os probióticos e prebióticos são seguros e podem ser moduladores do SNC, influenciando positivamente transtornos mentais. Logo, possuem propriedades antidepressivas e ansiolíticas, além de estabelecer uma relação benéfica para a saúde do cérebro em longo tempo, sendo uma abordagem promissora a ser explorada nos

próximos anos para servir como uma nova ferramenta no manejo dos transtornos de ansiedade e depressão.

É importante ressaltar que uso de probióticos e prebióticos usados para melhorar a saúde não podem ser vistos isoladamente, mas sim fará parte de uma abordagem mais ampla para nutrição e estilo de vida. Um bom padrão alimentar é crucial para o estabelecimento do bem estar intestinal e cerebral. Dessa forma, a alimentação com probióticos pode fazer parte de estratégias de prevenção usada em conjunto com outras técnicas.

Os conhecimentos que se têm a respeito da microbiota intestinal ainda têm muito que ser acrescentado, além da exploração de novas variáveis, visto que é um campo amplo e pouco explorado, mas é possível concluir que existe sim uma associação entre as alterações da microbiota intestinal com a depressão e ansiedade segundo os estudos evidenciados nesse trabalho, e que o uso de prebióticos e probióticos parece ter a capacidade de afetar positivamente essa relação. Isso torna o estudo da microbiota intestinal e sua relação com transtornos mentais uma necessidade para a elucidação do potencial dessa abordagem no tratamento da ansiedade e da depressão.

5. REFERÊNCIAS

- ABBOTT, MW, WILLIAMS, MM. Sintomas depressivos pós-natais entre o Pacífico mães em Auckland: prevalência e fatores de risco. **Aust. NZJ Psychiatry** 2006. 40, 230-238.
- ANTUNES. A microbiota humana. **Sociedade brasileira de dermatologia regional de São Paulo** 2014. <https://www.sbd-sp.org.br/geral/a-microbiota-humana/>
- BRAVO, JA, FORSYTHE, P., CHEW, MV, et al., 2011. A ingestão de cepa de *Lactobacillus* regula comportamento emocional e expressão do receptor GABA central em um camundongo via nervo vago. **PNAS** 108, 16050-16059.
- BUSSOLOTI. Probiótico x prebióticos: saiba a diferença e por que são importantes para a saúde. **A.C. Camargo** 2019. <https://www.accamargo.org.br/sobre-o-cancer/noticias/prebiotico-x-probiotico-saiba-diferenca-e-por-que-sao-importantes-para>
- CALENTE. Eixo intestino-cérebro: entenda seu funcionamento e relação com doenças mentais. **PebMed** 2019. <https://pebmed.com.br/eixo-intestino-cerebro-entenda-seu-funcionamento-e-relacao-com-doencas-mentais>
- CARABOTTI M, SCIROCCO A, MASELLI MA, SEVERI C. O eixo intestino-cérebro: interações entre microbiota entérica, sistema nervoso central e entérico. **Ann Gastroenterol** 2015;28:203–209.
- CHARTERIS, W.P.; KELLY, P.M.; MORELLI, L.; COLLINS, J.K. Ingredient selection criteria for probiotic microorganisms in functional dairy foods. *Int. J. Dairy Technol.*, **Long Hanborough**, v.51, n.4, p.123-136, 1998.
- CHEUNG, S. G. et al., Systematic Review of Gut microbiota and major depression. **Frontiers in Psychiatry**, [S. l.], v. 10, p. 2-17, 2019.
- DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**. 46(1):77–89, 2017.
- LACH., et al., Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. **Neurotherapeutics** 2018 15:36–59. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0585-0>
- LIANG, S. L. et al., Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 6, p. 1592, 2018.

MANTOVANI. Saúde do intestino: o que é microbiota intestinal? **Mega imagem** 2020. <https://www.megaimagem.com.br/blog/saude-do-intestino-o-que-e-microbiota-intestinal>

MORAES. A microbiota intestinal influencia o comportamento. **Com Ciência** 2018. <https://www.comciencia.br/microbiota-intestinal-influencia-o-comportamento/>

PIERRI. Desequilíbrio na microbiota intestinal pode aumentar estados depressivos e na ansiedade. **Jornal da USP** 2021. <https://jornal.usp.br/?p=454864>

PINTO-SANCHEZ M I., et al., Probiotic bifidobacterium longum NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: A pilot study in patients with irritable bowel syndrome. **Gastroenterology**. 2017 Aug;153(2):448-459.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003>

PUUPPONEN-PIMIÄ, et al., Development of functional ingredients for gut health. **Trends Food Sci. Technol.**, Amsterdam, v.13, p.3-11, 2002. <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/T9SMSGKc8Mq37HXJyhSpM3K/>

RAO A, et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. **Gut Pathog**. 2009 Mar 19;1(1):6. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-1-6>

REIS. Disbiose intestinal: o que é, sintomas, causas e tratamento. **Tua saúde** 2021 Jun. <https://www.tuasaude.com/disbiose-intestinal/>

SAVIGNAC, et al., Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-d-aspartate receptor subunits and d-serine. **Neurochem Int**. 2013 Dec;63(8):756-64. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2013.10.006>

SILVA. Microbiota intestinal: um novo órgão? **PebMed**. 2022 Mar. <https://pebmed.com.br/microbiota-intestinal-seria-um-novo-orgao/>

SLYKERMAN R F, et al., Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. **EBioMedicine**. 2017 Oct;24:159-165. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.013>

THURSBY, Elizabeth; JUGE, Nathalie. Introduction to the human gut microbiota. **Biochemical Journal**. 2017. Vol.474. 1823–1836