

EIXO INTESTINO - CÉREBRO: MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E SEUS FINS TERAPÊUTICOS NA ANSIEDADE E DEPRESSÃO

INTESTINAL - BRAIN AXIS: MODULATION OF THE GUT MICROBIOTA AND ITS THERAPEUTIC PURPOSES IN ANXIETY AND DEPRESSION

BRUNA NEVES SILVA¹; DEYSE COELHO DOS SANTOS²;
LAIS DE SOUSA SANTOS³; DANIELLE SILVA ARAUJO⁴

RESUMO

O objetivo do presente trabalho é discutir as doenças mentais como depressão e transtorno de ansiedade, que estão avançando rapidamente em todo mundo com mais de 300 milhões de pessoas diagnosticadas, segundo a Organização Mundial da Saúde, tornando-se um grande problema de saúde pública. Tratamentos de ansiolíticos convencionais podem trazer efeitos colaterais inevitáveis como náusea, vômitos, cefaleia entre outros. O desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas é necessário para trazer novas opções de tratamento para essas patologias. O método utilizado foi revisão científica, totalizando 32 artigos científicos e livro literário nos quais trazem vários estudos que demonstram a relação associativa ao mecanismo entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central, destacando caminhos específicos pelos quais a microbiota intestinal pode promover a melhora da depressão e ansiedade. Resultando os caminhos que são a comunicação direta com sistema nervoso central e o intestino, como nervo vago um dos principais eixos de comunicação bidirecional entre cérebro e trato gastrointestinal, uma visão geral de compostos derivados de microrganismo intestinal como: ácidos graxos de cadeia curta, serotonina e ácido gama aminobutírico, que estão envolvidos na saúde mental. Conclui-se que a microbiota intestinal desempenha papel fundamental para a modulação do sistema nervoso central. São necessárias pesquisas futuras, principalmente testes em humanos para de fato elucidar esses mecanismos de comunicação para novos avanços terapêuticos.

Palavras-chave: Depressão. Ansiedade. Microrganismo. Disbiose.

ABSTRACT

Mental illnesses such as depression and anxiety disorders are rapidly advancing worldwide, with more than 300 million people diagnosed, according to the World Health Organization, becoming a major public health problem. Conventional anxiolytic treatments can bring unavoidable side effects, such as nausea, vomiting, headache, among others. The development of new therapeutic modalities is necessary to bring new treatment options for these pathologies. In this work we describe several studies that demonstrate the mechanistic

¹ Curso de Graduação em Farmácia. FacUnicamps. E-mail: brunan316@gmail.com

² Curso de Graduação em Farmácia. FacUnicamps. E-mail: deysecoelho21@gmail.com

³ Curso de Graduação em Farmácia. FacUnicamps. E-mail: lais.ssa30@gmail.com

⁴ Orientadora. Doutora em patologia molecular. E-mail: danielle.araujo@facunicamps.edu.br

associative relationship between the gut microbiota and the central nervous system, highlighting specific pathways by which the gut microbiota can promote the improvement of depression and anxiety. We discuss several paths that are direct communication with the central nervous system and the intestine, as the vagus nerve is one of the main axes of bidirectional communication between the brain and the gastrointestinal tract. Finally, we describe an overview of intestinal microorganism-derived compounds such as short-chain fatty acids, serotonin and gamma-aminobutyric acid, which are involved in mediating intestinal microbiota for mental health. The intestinal microbiota plays a fundamental role in the modulation of the central nervous system. Future research is needed, mainly tests in humans, to actually elucidate these communication mechanisms for new therapeutic advances.

Keywords: *Depression. Anxiety. Microorganism. Dysbiosis.*

1. INTRODUÇÃO

A microbiota humana corresponde de 1% a 3% do peso corpóreo total. O nome microbiota vem do repertório de diferentes microrganismos que habitam o corpo humano, incluindo bactérias e fungos. O intestino é o órgão responsável por concentrar maior parte da comunidade microbiana, sendo importante na manutenção da saúde humana (BORRE *et al.*, 2017).

Hoje em dia, acredita-se que cada indivíduo adulto abriga uma composição única da microbiota intestinal, tão pessoal quanto uma impressão digital, e certos eventos do início da vida podem ser importantes contribuintes para a microbiota do indivíduo, incluindo o modo de parto, o tipo de alimentação, a medicação, o estresse e as infecções (CENIT *et al.*, 2017).

No século XX, Metchnikoff, pai dos probióticos modernos, criou a suposição que com a modulação das bactérias ácido-láticas no intestino poderia normalizar a saúde intestinal e prolongar a vida, trazendo uma reflexão sobre a importância da microbiota humana (METCHNIKOFF, 1933 *apud* BORRE *et al.*, 2017). Sabe-se que a microbiota desempenha um papel primordial na homeostase fisiológica, incluindo digestão, metabolismo, crescimento, desenvolvimento e função do sistema imunológico e resistência a patógenos (BORRE *et al.*, 2017).

Esses estudos mostram evidências que comprovam a relação da microbiota intestinal e a função cérebro, que os mesmos auxiliam para a variedade de distúrbios do SNC (sistema nervoso central) e contribuem também para novos rumos e métodos terapêuticos no tratamento dessas disfunções eixo cérebro-intestino como na depressão e ansiedade (BORRE *et al.*, 2017).

A origem da depressão e dos transtornos de ansiedade é dada por vários fatores. Contudo, acredita-se que o mecanismo de promoção das mesmas ocorre por distúrbios

neurofisiológicos que modificam a composição de neurotransmissores em várias partes do cérebro, onde um desses neurotransmissores é a serotonina (WINTER *et al.*, 2018).

A serotonina foi originalmente descoberta em 1937, por Vittorio Erspamer, em células enterocromafins presentes na mucosa do trato gastrointestinal. Por ter sido descoberta primeiramente no intestino, foi chamada de "enteramina". Uma das suas principais funções é na modulação do humor, bem-estar, sono entre outras funções (VEDOVATO *et al.*, 2014).

Cerca de 90% da serotonina que encontramos no corpo humano é produzida no sistema gastrointestinal por células enteroendócrinas por neurônios serotoninérgicos e 10% nos neurônios entéricos. E através dessa comunicação entre cérebro-intestino pode-se potencializar a absorção desses neurotransmissores melhorando tais condições clínicas citadas acima (GAO *et al.*, 2018).

Existem diversos caminhos que são estudados para essa comunicação microbiota-cérebro-intestino, como do metabolismo da serotonina, caminhos neurais, hormonal intestinal, metabólitos bacterianos, sistema imunológicos entre outros que trazem resposta na melhora em transtornos psiquiátricos e não psiquiátricos (BORRE *et al.*, 2017).

Segundo a OMS (Organização Mundial da Saúde), estima-se que globalmente 4,4% da população mundial sofrem de transtornos depressivos e que 3,6% de transtornos de ansiedade. (WHO, 2017). A ansiedade e depressão são tratadas comumente com farmacoterápicos ansiolíticos inibidores seletivos da recaptação da serotonina, seguidos dos benzodiazepínicos (BANDELOW *et al.*, 2017). Porém, os tratamentos convencionais causam efeitos adversos significativos tais como: dependência, tolerância, síndrome de abstinência entre outros, onde pacientes com necessidade de tratamento buscam opções terapêuticas alternativas menos prejudiciais ao organismo (MANGOLINI *et al.*, 2019).

O objetivo deste trabalho é correlacionar a importância da microbiota intestinal e o cérebro na qual é capaz de moldar a fisiologia cerebral, trazendo grandes benefícios como potencializar tratamentos com medicações convencionais como ansiolíticos, sendo eles alopáticos, ou fitoterápicos, e também propondo tratamentos e prevenção a ansiedade e depressão alternativos, através da modulação da microbiota intestinal.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2. 1. Projeto Microbioma Humano

Em 2007, foi publicado o Projeto Microbioma Humano (PMH), pelo *National Institutes of Health*, dividido em duas fases. A primeira fase tinha o objetivo de caracterizar e identificar as diferentes espécies de microrganismo que compõem o microbioma do corpo humano relacionando com os fenótipos do indivíduo onde foi sequenciado cinco sítios corporais (boca, nariz, pele, trato intestinal e genitais) (WAITZBERG *et al.*, 2021).

Sua segunda fase consistiu em esclarecer os mecanismos de interação microbioma-hospedeiro que criam impactos relacionados à saúde, e sua evolução ao longo do tempo. Essa segunda fase foi definida em três áreas de estudo: Gestação e nascimento prematuro, doenças inflamatórias intestinais e pré-diabetes. O PMH trouxe uma nova visão da ciência médica em relação aos microrganismos, e que partes desses organismos do hospedeiro prestam serviços benéficos indispensáveis à saúde humana (WAITZBERG *et al.*, 2021).

As funções do microbioma humano intestinal para vários tratamentos de doenças e suas funções se estendem para áreas de tratamento consideradas fora dos limites como metabolismo, gestação, neoplasias e funcionamento do sistema nervoso central. A Figura 1 mostra as funções e influências da microbiota intestinal (KNIGHT *et al.*, 2018).

Figura 1: Âmbito de influência do microbioma humano.

Funções da microbiota intestinal			
INFLUÊNCIAS	BIOSSÍNTESE	METABOLISMO	INDICAÇÃO DE DOENÇAS
-Maturação imune e homeostase -Biossíntese energética	Vitaminas	Aminoácido de cadeias ramificada e aromática	Neurológica Psiquiátrica
-Proliferação de células hospedeiras -Vascularização	Hormônios esteroides	Componentes da dieta	Respiratória Cardiovascular
-Sinalização neurológica -Carga patogênicas	Neurotransmissores	Sais biliares Drogas	Gastrointestinal Hepática
Função intestinas endócrinas -Densidade óssea		Xenobióticos	Auto imune Metabólica Oncológica

Fonte: Lynch e Pedersen (2016).

2.2. Disbiose

O desequilíbrio da comunidade da microbiota intestinal, conhecida também como disbiose, se dá pelo aumento da população da microbiota, redução ou até mesmo por alterações na abundância relativa dos microrganismos que compõem a microbiota. A disbiose na microbiota intestinal (MI) se apoia, principalmente, em transições da disposição taxonômica de bactérias e suas funções relacionadas a espécies e gêneros individuais ou grupos específicos constituintes da MI (CHANG; MESSER, 2018).

Vários fatores internos e externos levam a essa desordem na microbiota intestinal, que podem em que podemos citar dieta, fumo, medicamentos, susceptibilidade genética, microbioma, atividade física, sono e estresse. Uma saúde intestinal desequilibrada pode acarretar em sinais e sintomas, em transtornos análogos ao estresse, depressão e ansiedade estimulados por meio de alterações na microbiota intestinal (BACHNER; SCHNORR, 2016).

2.3 Vias de comunicação microbiota-cérebro-intestino

2.3.1 Vias neurais sistema nervoso entérico e nervo vago

Para entender o eixo bidirecional entre a disbiose da microbiota é preciso compreender o eixo microbiota-intestino-cérebro (EMIC). Trata-se de um sistema comunicativo e bidirecional regulatório, que abrange cérebro, sistema nervoso central e o meio entérico do intestino. Também inclui células humanas, microbioma, metabólitos, composições químicas neuroativas e substratos energéticos. O cérebro e o intestino se comunicam através do sistema nervoso entérico (SNE) pelas vias neurais como nervo vago aferente, sistema simpático aferente e através da corrente sanguínea (JESULOLA *et al.*, 2018).

No trato gastrointestinal foi demonstrado que a comunicação da microbiota para o neurônio depende da sinalização que vem do SNE. A inervação do SNE do intestino é uma rede complexa de células nervosas que compõem neurônios sensoriais, motores e interneurônios. Esses são capazes de regular as funções básicas do trato gastrointestinal (motilidade, secreção mucosa e fluxo sanguíneo). O sistema nervoso autônomo interage com o SNE por meio de seus principais neurotransmissores, adrenalina, noradrenalina, glutamato e acetilcolina, através de neurônios eferentes e aferentes, que inervam o intestino. Devido à semelhança do SNE com o SNC e sua natureza autônoma, o SNE é referido como o "segundo cérebro" (BORRE *et al.*, 2017).

O SNE é inervado por fibras parassimpáticas do nervo vago e fibras simpáticas do gânglio paravertebral. O nervo vago surge do tronco cerebral e projeta eferentes para o SNE e aferentes para o núcleo do trato solitário. Constitui a principal via bidirecional direta do SNE e o SNC. O mesmo regula várias funções vitais do corpo, como frequência cardíaca e motilidade intestinal, entre outras. A microbiota intestinal pode provocar sinais através do nervo vago para o cérebro e vice e versa (BORRE *et al.*, 2017; BREIT *et al.*, 2018).

Estudos realizados em animais apresentam uma forma de sinalização do intestino para o cérebro, transmitida através do nervo vago. O estímulo do nervo vago foi descrito como um método bem-sucedido para tratar pacientes que sofrem de depressão. Nos estudos com um produto lácteo probiótico fermentado, ingerido por 4 semanas por mulheres saudáveis, foi associada às atividades alteradas de regiões do cérebro como exemplo (córtices, interoceptivo e somatossensorial primário e precuneus) (STEENBERGEN *et al.*, 2015).

2.4 Vias de metabólitos bacterianos

2.4.1 Produção de degradação de peptídeos neuroativos

O mecanismo mais bem estabelecido pelo os quais a microbiota intestinal influencia o metabolismo cerebral que abrange a produção dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), acetato, propionato, e o butirato, decorrente da fermentação das fibras alimentares, assim como metabólito de degradação do triptofano pelas bactérias intestinais. O butirato especialmente apresenta propriedades neuroprotetoras e demonstrou ter um potencial antidepressivo em modelos animais (BUTLER *et al.*, 2019; DALILE *et al.*, 2019).

Essas moléculas têm como principal atuação na remotamente na micróglia (célula SNC) que diminui a atividade inflamatória no sistema nervoso central estimulando a secreção do muco no trato digestivo, também aumenta a expressão de "*tight junction*" proteínas de adesão que conectam as células epiteliais da barreira hematoencefálica (BHE), modulando sua permeabilidade (DALILE *et al.*, 2019; QUINTANA; ROTHHAMMER, 2019).

2.4.2 Moduladores neuroativos indireto ao eixo-microbiota-intestinal-cérebro

A comunicação intestino-cérebro também pode ser indireta, mediada por diferentes metabólitos. Por exemplo, a microbiota intestinal pode influenciar os estados cerebrais pela modulação de gama-aminobutírico (GABA). O mesmo é principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, responsável pela variação do humor. O GABA juntamente com o

glutamato forma um processo de homeostase para atividade sináptica cerebral e evidências comprovam que o mau funcionamento dos mesmos está ligado à depressão (COLICA *et al.*, 2017; WINTER *et al.*, 2018; YUNES *et al.*, 2019).

Em um estudo específico de cepas *Lactobacillus plantarum* 286 e 81, obtidas através da fermentação do cacau mostra que bactérias comensais sintetizam GABA, como produto secundário do seu metabolismo, onde apenas a espécie 286 apresentou efeitos ansiolíticos pelos aumentos dos níveis do GABA no trato gastrointestinal e conseqüentemente no SNC (BARROS *et al.*, 2020).

Apresentou também o aumento na concentração plasmática da interleucina IL-10, uma potente substância imunorreguladora capaz de suprimir a inflamação e alteração no SNC associadas à depressão. Essas evidências sugerem que os psicobióticos podem ser incluídos em estudos clínicos como adjuvantes para o tratamento de transtornos psiquiátricos especialmente os relacionados à ansiedade (BARROS *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2021).

2. 5. Serotonina

No interior dos neurônios a serotonina é produzida a partir do aminoácido triptofano, o mesmo é primeiro convertido a 5-hidroxitriptófano (5-HTP) pela enzima triptofano hidroxilase, que é então descarboxilado a 5-HT pela enzima 5-HTP descarboxilase. No sistema nervoso central a serotonina é responsável pela transmissão eletroquímica sináptica através da ligação com receptores específicos, os serotoninérgicos. Já a serotonina no trato gastrointestinal é produzida e secretada através das células enteroendócrinas, após sintetização da serotonina, parte é usada localmente como neurotransmissor do sistema nervoso entérico. Dessa forma, ambos os sistemas podem influenciar a atividade um do outro por meio do eixo intestino-cérebro que é representado pela inervação intrínseca e extrínseca do trato gastrointestinal (VEDOVATO *et al.*, 2014).

No estudo proposto por Steenbergen *et al.* (2015), a utilização de psicobióticos de várias espécies trouxe como desfecho uma redução de pensamentos negativos que estão relacionados no quadro de depressão. Ele traz como resultado que a microbiota intestinal aumenta os níveis plasmáticos de triptofano e, assim, potencialmente facilita a renovação da serotonina no cérebro. A reação cognitiva do humor triste está relacionada aos níveis baixos de serotoninas, que através do nervo vago como descrito anteriormente é o principal canal de comunicação entre cérebro e intestino. A estimulação do mesmo atinge *locus coeruleus* e dos

núcleos da rafe (as principais fontes de serotonina liberadas no SNC), onde estudos comprovam que o estímulo do nervo vago é descrito como método próspero para tratar pacientes que sofrem ansiedade e depressão (STEENBERGEN *et al.*, 2015).

3. METODOLOGIA

Revisão de literatura é um termo comum, que abrange todos os trabalhos divulgados com assuntos específicos como artigos, livros relevantes com a finalidade de estudo. A fim de “encontrar abordagens diferentes para compreensão de cada etapa do desenvolvimento do trabalho” (GALVÃO; RICARTE, 2019, p. 58). Este estudo trata-se de revisão da literatura buscando artigos do período de 2014 a 2021 encontrados em bancos de dados *Science Direct*, *PubMed* e *SciELO*.

Foram pesquisados o total de 32 artigos de gênero gratuito nas línguas inglês e português com temas relacionados entre “eixo-cérebro-intestino”, “microbiota intestinal”, “ansiedade”, “depressão” e “modulação intestinal” e a utilização do livro didático “microbiota gastrointestinal”. Com critérios de exclusão de artigos que não contempla o tema e termos citados acima, também foram excluídos artigos de anos anteriores a 2014, por não trazerem informações atualizadas e os artigos que em seu resumo não trouxeram informações condizentes ao tema.

Nesse contexto, a presente revisão bibliográfica propõe-se em apresentar e discutir como de fato a microbiota intestinal pode estar relacionado ao sistema nervoso central e como a modulação da mesma pode trazer melhora à saúde mental apenas tratando a microbiota do intestino. O objetivo deste trabalho é elucidar a função terapêutica da microbiota intestinal na ação da ansiedade e depressão.

4. RESULTADO E DISCUSSÕES

A microbiota intestinal tem um papel importante nas interações bidirecionais entre o intestino e o sistema nervoso. Ele interage com o sistema nervoso central regulando a química do cérebro e influenciando o sistema neuroendócrino associado ao estresse, ansiedade e função da memória. Muitas dessas respostas à ansiedade, estresse e função da memória são de

cepas específicas, sugerindo um papel potencial de certas cepas probióticas como uma nova estratégia adjuvante para distúrbios neurológicos (CARABOTTI *et al.*, 2015).

Evidências indicam que a comunicação da microbiota com o cérebro envolve o nervo vago, que transmite informações para o sistema nervoso central. Em um estudo onde camundongos vagotomizados não apresentaram efeitos neuroquímicos e nem comportamentais, assim identificando o nervo vago como a principal via de comunicação constitutiva modulatória entre a microbiota intestinal e o cérebro (CARABOTTI *et al.*, 2015).

Em um estudo feito em camundongos *germ free*, os animais foram divididos em dois grupos. Um grupo recebeu o tratamento com um fármaco controle, fluoxetina 10mg/kg, enquanto o outro grupo foi tratado com um *Lactobacillus Plantarum 90SK* e *Bifidobacterium adolescentis 150 em caldo*. Os resultados revelaram uma redução significativa em parâmetros comportamentais que se assemelham ao estado de ansiedade e depressão de modo semelhante ao fármaco padrão, fluoxetina, no grupo de animais que receberam probióticos, atribuindo os achados ao fato dessas cepas produzirem o ácido gama-aminobutírico (YUNES *et al.*, 2019).

Os probióticos, incluindo bactérias e leveduras, são microrganismos vivos que apresentam efeitos benéficos na saúde humana. Recentemente, as bactérias probióticas estão sendo continuamente estudadas e suas utilizações também estão sendo consideradas em tratamentos adjuvantes promissores para várias doenças intestinais. Ensaios clínicos e experimentos *in vivo* ampliaram a compreensão atual dos papéis importantes que os probióticos desempenham nas doenças associadas ao microbioma intestinal humano. Foi comprovado através de muitos ensaios clínicos que os probióticos podem moldar a microbiota intestinal, levando ao controle potencial de múltiplas doenças intestinais e à promoção do bem-estar geral (KIM *et al.*, 2019).

Foram realizados estudos, cujo foram avaliados pacientes estressados, pacientes com alteração moderada de humor e pacientes com depressão. Utilizando questionários e escalas para avaliar sintomas de depressão e ansiedade. Os ensaios clínicos basearam-se na administração de espécies bacterianas comensais, sendo com o uso de uma cepa ou com a mistura de cepas probióticas. Os gêneros dos microrganismos administrados foram os seguintes: Lactobacilos, Bifidobactérias, Streptococcus e/ou Lactococcus (MINAYO *et al.*, 2020).

Os resultados desses estudos demonstraram efeitos benéficos com a administração diária de probióticos na depressão, com intervenções que variaram entre quatro e 12 semanas. Um dos estudos examinou somente os sintomas de depressão. Já os demais analisaram também outras alterações psicológicas, como ansiedade e estresse psicológico. Para qualificar e quantificar as alterações nos sintomas psicológicos, os autores utilizaram questionários com escalas validadas cientificamente. (MINAYO *et al.*, 2020). A figura 2 abaixo apresenta os resultados dos estudos citados.

Figura 2: Características dos estudos clínicos randomizados.

Autores, ano	Características da amostra	Número de indivíduos	Desenho do estudo	Duração da intervenção	Espécie de bactérias e dose (UFC)	Modalidade de administração	Sintoma psicológico/ escala/biomarcador	Resultado/principais achados
Chong et al., 2019 ¹⁹	Adultos moderadamente estressados (18 a 60 anos)	111	Duplo-cego, randomizado controlado por placebo	12 semanas	1x 10 ⁹ UFC de <i>L. plantarum</i> DR7	Sachê	Ansiedade e depressão / DASS-42 Estresse / PSS-10 e DASS-42 Memória e cognição / CBB Biomarcadores plasmáticos	Melhora nos níveis de estresse (DASS-42) e ansiedade. Sem efeito na depressão. Melhora da memória e cognição e em biomarcadores.
Tran et al., 2019 ²⁰	Adultos saudáveis, idade média 20.59 anos (18 a 31 anos)	86	Duplo-cego, randomizado controlado por placebo	4 semanas	A. 50 x 10 ⁹ UFC de 18 cepas; B. 50 x 10 ⁹ UFC de 10 cepas; C. 15 x 10 ⁹ UFC de 18 cepas; E. 10 x 10 ⁹ UFC de 10 cepas.	Comprimido	Ansiedade / BAI, ACQ-R Estado de ânimo/ PANAS Regulação negativa do humor/ NMR Preocupação / PSWQ	Melhora na ansiedade, afetividade negativa, regulação do humor.
Lew et al., 2018 ²¹	Adultos estressados, idade média de 31.7 anos (18 a 60 anos)	103	duplo-cego, randomizado controlado por placebo	12 semanas	2x 10 ¹⁰ UFC de <i>L. plantarum</i> P8	Sachê	Ansiedade e depressão / DASS-42 Estresse/ PSS-10 e DASS-42 Biomarcadores plasmáticos	Melhora nos níveis de estresse (DASS-42). Efeito insignificante na depressão e marginal na ansiedade. Melhora em biomarcadores.
Kelly et al., 2017 ²²	Homens adultos saudáveis (20 a 33 anos)	29	cruzado, duplo-cego, randomizado controlado por placebo	4 semanas	1 x 10 ⁹ UFC de <i>L. rhamnosus</i> JB-1	Cápsula	Estresse / BDI, SCL-90 BAI, SAI, TAI, PSS-10, PSQI, SECT Déficit cognitivo / CANTAB biomarcadores plasmáticos	Inalterado
Romijn et al. 2017 ²³	Adultos com alteração moderada de humor (> 16 anos)	79	duplo-cego, randomizado controlado por placebo	8 semanas	3 x 10 ⁹ UFC de <i>L. helveticus</i> R0052 e <i>B. longum</i> R0175	Sachê	Depressão / QIDS-SR16, DASS-42, MADRS, iCGI Ansiedade / DASS-42 Biomarcadores plasmáticos	Inalterado
Akkasheh et al., 2016 ²⁴	Adultos com diagnóstico de depressão (entre 20 e 55 anos)	40	Duplo-cego, randomizado controlado por placebo	8 semanas	2x 10 ⁹ UFC de cada cepa: <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> e <i>B. bifidum</i>	Cápsula	Depressão / BDI Biomarcadores plasmáticos	Melhora na escala da depressão (BDI) e em biomarcadores plasmáticos

continua

Fonte: Minayo *et al.* (2020).

Valles (2019) traz resultados significativos de estudo de coorte em humanos por meio da avaliação da microbiota intestinal de 1070 indivíduos. Foi observado nesse estudo a característica do microbioma gastrointestinal relacionando qualidade de vida e a depressão do hospedeiro. Foi utilizada uma estrutura analítica em módulos, onde assim trouxe o potencial neuroativo dos microrganismos intestinais que foram sequenciados.

As bactérias *Faecalibacterium* e *Coprococcus* produtoras de butirato foram consistentemente associadas a indicadores de qualidade de vida mais elevados. Juntamente com *Dialister*, *Coprococcus spp* também foram reduzidos na depressão. A análise do módulo intestino-cérebro de metagenomas fecais identificou o potencial de síntese microbiana do metabólito da dopamina, ácido 3,4-dihidroxifenilacético, associa positivamente com a qualidade de vida mental e indicou um papel potencial da produção microbiana de ácido

aminobutírico na depressão (VALLES *et al.*, 2019). O estudo feito por Valles (2019) colabora com os resultados de outras análises feitas em modelo animal descritos nesta revisão.

Anna Herman (2019) discute a relação da microbiota humana intestinal e as funções efetivas do SNC, mostrando os efeitos da suplementação de probióticos nos sintomas depressivos e ansiosos nos seres humanos. No estudo os autores concluem que o uso de probióticos previne distúrbios na composição da microbiota intestinal, resultado do estresse crônico, e ao reduzir a inflamação e aumentar a biossíntese de serotonina. Sendo assim, psicobióticos futuramente poderão ser usados em profilaxia, e também compor os tratamentos de transtornos depressivos e ansiedade.

5. CONCLUSÃO

A capacidade da microbiota intestinal em sintetizar uma variedade grande de neurotransmissores e, desse modo, regular a função homeostase e neural é um dos mais importantes mecanismos de ação da microbiota sobre o sistema nervoso central, em contrapartida, a disbiose em sua diversidade pode causar alterações no comportamento, quadros de depressão, estresse e ansiedade, como notado nos estudos apresentado no decorrer do trabalho.

O eixo microbiota - intestino - cérebro está revolucionando a compreensão dos mecanismos implícitos a disfunção do sistema nervoso e a microbiota intestinal que pode trazer influências em melhoras significativas para patologias como depressão e transtorno de ansiedade. O que é de fato claro é o papel da microbiota intestinal na modulação da saúde mental, e merece uma maior atenção pelos pesquisadores e profissionais da área médica e da saúde.

Apesar do grande interesse em torno do papel do Eixo-Microbiota intestinal-Cérebro na fisiopatologia da ansiedade e depressão, muitos estudos encontrados são de caráter animal principalmente em camundongos e poucos estudos em humanos. Dessa forma, torna-se primordial a necessidade de mais estudos com essa temática envolvendo seres humanos, para de fato elucidar essa comunicação e mecanismo de ação da microbiota intestinal e o sistema nervoso central, também incluir o papel de prebióticos e probióticos nesse sistema, a fim de avaliar sua eficácia para tratamento na ansiedade e depressão.

REFERÊNCIAS

BANDELOW, B.; MICHAELIS, S.; WEDEKIND, D. Treatment of anxiety disorders. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 93–107, 30 jun. 2017.

BARROS-SANTOS, T. *et al.* Effects of chronic treatment with new strains of *Lactobacillus plantarum* on cognitive, anxiety- and depressive-like behaviors in male mice. **PLOS ONE**, v. 15, n. 6, p. e0234037, 19 jun. 2020.

BORRE, Y. E. *et al.* The Impact of Microbiota on Brain and Behavior: Mechanisms & Therapeutic Potential. Em: LYTE, M.; CRYAN, J. F. (Eds.). *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. New York, NY: Springer New York, 2014. v. 817p. 373–403.

BREIT, S. *et al.* Vagus Nerve as Modulator of the Brain–Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, p. 44, 13 mar. 2018.

BUTLER, M. I. *et al.* The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale : que Devrions-Nous dire à nos Patients? **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 64, n. 11, p. 747–760, nov. 2019.

CARABOTTI, M. *et al.* The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. **Annals of Gastroenterology**, [s.d.].

CENIT, M. C.; SANZ, Y.; CODOÑER-FRANCH, P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. **World Journal of Gastroenterology**, v. 23, n. 30, p. 5486, 2017.

COLICA, C. *et al.* Evidences of a New Psychobiotic Formulation on Body Composition and Anxiety. **Mediators of Inflammation**, v. 2017, p. 1–10, 2017.

DALILE, B. *et al.* The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 16, n. 8, p. 461–478, ago. 2019.

GAO, J. *et al.* Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 8, p. 13, 6 fev. 2018.

HERMAN, A. Probiotics supplementation in prophylaxis and treatment of depressive and anxiety disorders – a review of current research. **Psychiatria Polska**, v. 53, n. 2, p. 459–473, 30 abr. 2019.

JESULOLA, E.; MICALOS, P.; BAGULEY, I. J. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? **Behavioural Brain Research**, v. 341, p. 79–90, abr. 2018.

KIM, S.-K. et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 29, n. 9, p. 1335–1340, 28 set. 2019.

LIU, R. T.; WALSH, R. F. L.; SHEEHAN, A. E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 102, p. 13–23, jul. 2019.

LYNCH, S. V.; PEDERSEN, O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2369–2379, 15 dez. 2016.

MANGOLINI, V. I.; ANDRADE, L. H. Tratamento de transtornos de ansiedade na prática clínica: uma visão crítica de evidências sistemáticas recentes. [s.d.].

MESSER, J. S.; CHANG, E. B. Microbial Physiology of the Digestive Tract and Its Role in Inflammatory Bowel Diseases. Em: **Physiology of the Gastrointestinal Tract**. [s.l.] Elsevier, 2018. p. 795–810.

MINAYO, M. D. S.; MIRANDA, I.; TELHADO, R. S. Revisão sistemática sobre os efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: terapêutica alternativa? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 9, p. 4087–4099, set. 2021.

PEIRCE, J. M.; ALVIÑA, K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. **Journal of Neuroscience Research**, v. 97, n. 10, p. 1223–1241, out. 2019.

ROTHHAMMER, V.; QUINTANA, F. J. The aryl hydrocarbon receptor: an environmental sensor integrating immune responses in health and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 19, n. 3, p. 184–197, mar. 2019.

SCHNORR, S. L.; BACHNER, H. A. Integrative Therapies in Anxiety Treatment with Special Emphasis on the Gut Microbiome. **Yale J Biol Med**. 2016 Sep 30;89(3):397-422.

SILVA, K. C. J. D. *et al.* Psicobióticos: potenciais alternativas aos ansiolíticos convencionais? **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e40810414102, 13 abr. 2021.

STEENBERGEN, L. *et al.* A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 48, p. 258–264, ago. 2015.

TIAN, P. *et al.* Bifidobacterium with the role of 5-hydroxytryptophan synthesis regulation alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 66, p. 43–51, abr. 2019.

TONINI, I. G. D. O. VAZ, D. S. S.; MAZUR, C. E. Eixo intestino-cérebro: relação entre a microbiota intestinal e desordens mentais. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e499974303, 23 maio 2020.

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

VEDOVATO, K. *et al.* O EIXO INTESTINO-CÉREBRO E O PAPEL DA SEROTONINA. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 18, n. 1, 9 jul. 2015.

WAITZBERG, DAN L; RAFAEL MALAGOLI ROCHA, ALAN HILTNER ALMEIDA. **Microbiota Gastrointestinal: Da disbiose ao tratamento**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021. v. 1

WINTER, G. *et al.* Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. **Reviews in the Neurosciences**, v. 29, n. 6, p. 629–643, 28 ago. 2018.

YUNES, R. A. *et al.* A Multi-strain Potential Probiotic Formulation of GABA-Producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with Antidepressant Effects. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 12, n. 3, p. 973–979, set. 2020.

TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO

Eu Yvain de Sousa Santos RA 38258

Declaro, com o aval de todos os componentes do grupo a:

AUTORIZAÇÃO (x)

NÃO AUTORIZAÇÃO ()

Da submissão e eventual publicação na íntegra e/ou em partes no Repositório Institucional da Faculdade Unida de Campinas – FACUNICAMP e da Revista Científica da FacUnicamps, do artigo intitulado: Eixo - Intestino - Cérebro: Modulação da microbiota Intestinal e seus fins Terapêuticos na Ansiedade e Depressão.

De autoria única e exclusivamente dos participantes do grupo constado em Ata com supervisão e orientação do (a) Prof. (a): Danielle Silva Araújo

O presente artigo apresenta dados validos e exclui-se de plágio.

Curso: Farmácia. Modalidade afim Presencial

Yvain de Sousa Santos

Assinatura do representante do grupo

Danielle Silva Araújo

Assinatura do Orientador (a):

Obs: O aval do orientador poderá ser representado pelo envio desta declaração pelo email pessoal do mesmo.

Goiânia, 30 de Junho de 2023.