



RELAÇÃO ENTRE TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR E A MICROBIOTA INTESTINAL

¹ Bárbara Cunha Vasconcellos; ² Bárbara LoVisco Oliveira; ³ Bruno Quercetti Ingunza; ⁴ Estevão Scotti-Muzzi

¹ Graduanda em Medicina pela Fundação Técnico-Educacional Souza Marques – FTESM; ² Graduanda em Medicina pela Fundação Técnico-Educacional Souza Marques – FTESM; ³ Graduando em Medicina pela Fundação Técnico-Educacional Souza Marques – FTESM; ⁴ Professor de Psiquiatria pela Fundação Técnico-Educacional Souza Marques – FTESM e Doutor em Transtornos de Humor pela Universidade de São Paulo – USP

Área temática: Inovações em Psicologia, Psicoterapia e Saúde Mental

Modalidade: Pôster - comunicação oral online

E-mail dos autores: bvasconcellosm@icloud.com¹; barbaralovisco@gmail.com²
brunoingunza@gmail.com³; estevaoscotti@outlook.com⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: O transtorno depressivo maior (TDM) é o transtorno psiquiátrico mais prevalente e suas causas e substratos neurobiológicos ainda não são bem compreendidos. Evidências recentes apontam para uma relação entre a microbiota intestinal e alterações cerebrais. O estudo do eixo microbiota-intestino-cérebro parece ser um aspecto promissor para melhor compreender a neurobiologia desse transtorno, bem como poderá funcionar como possível alvo terapêutico. **OBJETIVO:** Avaliar a relação da microbiota intestinal com o TDM e seu potencial terapêutico. **MÉTODOS:** Revisão da literatura disponível na base de dados Pubmed com os descritores “gut microbiota”, “brain-gut axis” e “depression”, cruzados com operadores booleanos. Foram incluídos estudos disponíveis na íntegra em inglês e publicados nos últimos 10 anos. Ao todo, foram encontrados 2124 artigos e oito foram utilizados para extração de dados. **RESULTADOS:** Estudos com o uso de probióticos e transplantes de microbiota intestinal em roedores e humanos comprovaram uma relação entre a microbiota intestinal e o TDM. Pesquisas sobre a correlação entre a disbiose da microbiota intestinal, pelo uso de antibióticos, e a sintomatologia depressiva, além de estudos que correlacionam maus hábitos alimentares e maiores índices de sintomas depressivos, trouxeram fortes indícios da ligação da microbiota intestinal e TDM. **CONCLUSÃO:** A disbiose da microbiota intestinal demonstra uma relação com surgimento e prognóstico dos transtornos depressivos (TDs). Hábitos alimentares, suplementação de probiótico, prebiótico e uso de antibiótico ganham maior importância nos TDs devido a sua capacidade de influenciar o eixo microbiota-intestino-cérebro, podendo atuar como adjuvantes no tratamento. Transplante de microbiota de indivíduos saudáveis para adoecidos também mostraram um impacto positivo nos escores de Hamilton. Recomenda-se mais estudos sobre o tema com maiores recortes temporais para melhor estabelecer essa relação e a segurança e efetividade de seus aspectos terapêuticos.

Palavras-chave: Microbiota intestinal; Eixo cérebro-intestino; Depressão





1 INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é um dos transtornos psiquiátricos (TP) mais prevalentes na população mundial, afetando cerca de 4% desse grupo. Seus sintomas cardinais são humor deprimido e perda do interesse ou prazer, podendo apresentar caráter debilitante e crônico (BELMAKER & AGEM, 2008; WWO, 2017). Embora a neurobiologia do TDM não seja bem compreendida, alterações estruturais e funcionais no cérebro, principalmente no hipocampo e no córtex pré-frontal, têm sido relatadas (SOCALA et al., 2021), bem como hiperestimulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal com maior liberação de cortisol, aumento de marcadores pró-inflamatórios, como IL-6, TNF- α , IL-10, CCL-2 (Kohler et al, 2018; FERNANDES et al., 2022) e da microbiota intestinal (MI), como alteração das bactérias comensais, que pode levar a um processo de neuroinflamação por aumento da liberação de citocinas inflamatórias (SOCALA et al., 2021; CARLESSI et al., 2019).

O cérebro controla áreas motoras, sensoriais e secretoras do trato gastrointestinal (TGI), e este influencia funções cerebrais envolvidas principalmente na regulação do estresse (CARLESSI et al., 2019). A literatura aponta para uma interação íntima entre o binômio microbiota-cérebro, de forma que a flora intestinal vem sendo estudada como alvo terapêutico para TDMs (CARLESSI et al., 2019) e, também, como fator influenciador na gravidade dos sintomas.

As principais vias de comunicação entre a MI e o cérebro são o nervo vago, metabólitos de triptofano e produtos da microbiota, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) (SOCALA et al., 2021). Alterações nessas vias se relacionam direta ou indiretamente ao TDM. Enquanto a estimulação vagal de fibras aferentes no TGI influencia o sistema de monoaminas no cérebro, e consequentemente, quadros de transtorno de humor (CHANG et al., 2022; BREIT et al., 2018), os metabólitos do triptofano funcionam como precursores de serotonina, influenciando suas concentrações no cérebro (ZHU et al., 2022; SOCALA et al., 2021). A disbiose também pode reduzir os níveis de AGCCs (CARLESSI et al., 2019), cuja concentração aumentada já se relacionou com níveis reduzidos de comportamento análogo à depressão em roedores (WEI et al., 2015; GENEROSO et al., 2021).

Assim, o presente estudo visa melhor elucidar a relação da MI com o TDM, assim como discutir seu potencial como alvo terapêutico.





2 MÉTODOS

Revisão de literatura integrativa realizada a partir da base de dados Pubmed com os descritores “gut microbiota”, “brain-gut axis” e “depression” cruzados com operadores booleanos AND e OR. Foram incluídos estudos disponíveis na íntegra, em inglês e publicados nos últimos 10 anos. Ao todo, encontrou-se 2124 artigos, com 8 selecionados para extração de dados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A MI pode sintetizar e modular a produção de monoaminas de forma específica (Socala et al., 2021). Gêneros de *Candida*, *Escherichia*, *Enterococcus*, e *Streptococcus* podem produzir serotonina, *Bacillus* e a *Serratia*, dopamina, *Escherichia* e a *Saccharomyces*, norepinefrina, *Bifidobactérias* e lactobacilos, GABA, o último sendo capaz de produzir acetilcolina. A disbiose da MI, principalmente com depleção de lactobacilos e aumento da *Akkermansia*, contribuiu para a exacerbação de processos neuroinflamatórios (SOCALA et al., 2021).

Disbioses intestinais podem aumentar o nível de citocinas inflamatórias, e metabólitos bacterianos alteram a permeabilidade da barreira hematoencefálica e intestino, induzindo neuroinflamação. O aumento de citocinas pró-inflamatórias – como IL-6, IL-1 β , do inflamassoma NLPR3, interferon-gamma (IFN- γ) e fator de necrose tumoral (TNF- α) – no TDM é um achado consistente na literatura (KOHLER et al., 2018; FERNANDES et al., 2022), o que parece estar associado a alterações no eixo microbiota intestinal-cérebro (CARLESSI, 2019). Além disso, Zhu et al. (2022) apontaram que a permeabilidade intestinal para fatores inflamatórios está aumentada em pacientes depressivos quando associada a outros fatores, como hábitos alimentares de baixa qualidade. O uso de antibióticos, infecções e estresse, também poderão causar um desbalanceamento entre as bactérias patogênicas e benéficas e, em última análise, influenciar o eixo intestino-cérebro (ZHU et al., 2022).

Quanto à disbiose e ao uso de antibióticos, Carlessi et al. (2019) e Socala et al. (2021) reportam numerosos relatos de efeitos colaterais psiquiátricos, como ansiedade e depressão, em pacientes após o uso de microbianos. Ensaios pré-clínicos confirmaram que a disbiose induzida pelo uso desses medicamentos provocou comportamentos análogos à ansiedade e/ou depressão em roedores. Além disso, TPs, incluindo transtornos ansiosos e depressivos, foram reportados em





pacientes usuários de fluoroquinolonas (72% com transtornos ansiosos e 62% com depressivos), corroborando para a investigação do desenvolvimento do TDM induzido pela MI prejudicada.

Em relação a hábitos alimentares, houve menor risco de incidência de depressão naqueles que se alimentavam de acordo com os padrões saudáveis, com consumo abundante de vegetais, frutas, cereais, nozes, sementes, além de moderadas porções diárias de ovos, peixes e gorduras não saturadas, incluindo dietas do mediterrâneo, dietas japonesas e dietas norueguesas, que auxiliam na redução de efeitos inflamatórios (BEAR et al., 2020). A dieta mediterrânea tem sido associada à redução da população de bactérias inflamatórias e patogênicas como a *Escherichia coli* e aumento de bactérias benéficas, como *Bifidobacterium* e a *Faecalibacterium prausnitzii*, além de estar relacionada ao aumento de metabólitos microbianos, incluindo concentrações fecais de AGCCs (BEAR et al., 2020). Em contrapartida, dietas ocidentais, caracterizadas por um alto consumo de açúcares e comidas gordurosas, grãos refinados, alimentos fritos e processados, carne vermelha e pouco consumo de frutas e vegetais, estão associadas à maior incidência de depressão (BEAR et al., 2020).

Intervenções com dietas saudáveis obtiveram efeitos benéficos na prevenção e tratamento da depressão. *Faecalibacterium* produtoras de ácido butírico e bactérias do gênero *Coprococcus* foram identificadas como importantes indicadores de alta qualidade dietética (CHANG et al., 2022).

Bear et al. (2020) demonstraram uma associação entre o TDM e uma baixa qualidade de hábitos alimentares. Simultaneamente, descobriram uma provável causalidade reversa, com o TDM aumentando o risco de ingestão alimentar de baixa qualidade. Além disso, um estudo analisado por Bear et al., que avaliou pacientes (n: 7.667) em tratamento para TDM previamente diagnosticado, sendo a maioria (66.5%) de população feminina, revelou que 20% destes pacientes evoluíram com uma mudança positiva dos hábitos alimentares.

Uma meta-análise com pacientes com diagnóstico de TDM, também demonstrou que os gêneros *Coprococcus* e *Faecalibacterium* estavam diminuídos nesse grupo e foram estimulados após intervenção com probióticos, obtendo perceptível melhora dos sintomas depressivos. (CHANG et al., 2022). Em um estudo recente realizado por Generoso et al. (2021) observou-se, através do inventário de depressão de Beck, a melhora dos sintomas depressivos de pacientes com o diagnóstico de TDM após a administração de probióticos.

Embora o mecanismo pelo qual os probióticos melhoram os sintomas depressivos não seja totalmente compreendido (BEAR et al., 2020), ensaios pré-clínicos demonstraram que a administração crônica de probióticos é capaz de reduzir sintomas depressivos e ansiosos pela





modulação da produção fisiológica de corticosterona, noradrenalina, fatores neurotróficos e cerebrais, além de aumentar os níveis plasmáticos de triptofano, diminuir as concentrações de metabólitos da serotonina no córtex frontal e de metabólitos da dopamina na amígdala, melhorando os sintomas depressivos (CARLESSI et al., 2019). Trabalhos recentes de meta-análise também demonstraram que tratamento do TDM com antidepressivos é capaz de reduzir alguns marcadores pró-inflamatórios (FERNANDES et al. 2022), o que pode estar associado a alterações da microflora intestinal. Além disso, a administração sub-crônica de probióticos aliviou sintomas depressivos, sofrimento psíquico, somatização, raiva e hostilidade (GENEROSO et al., 2021) e a combinação de *Lactobacillus helveticus* R0052 e *B. longum* R0175 teve efeitos psíquicos benéficos nos voluntários saudáveis (GENEROSO et al., 2021), enquanto a suplementação com *L. casei* mostrou-se efetiva somente quando os sujeitos eram estressados ou depressivos, não sendo capaz de aliviar sintomas de exposição ao estresse em indivíduos saudáveis (ZHU et al., 2022).

Efeitos positivos também foram observados no procedimento de transplante da microbiota intestinal (TMI), que consiste na transferência de bactérias fecais de um doador para um receptor (ZHU et al., 2022). O TMI de pacientes depressivos para roedores foi capaz de gerar comportamentos do tipo depressivo nesses animais, incluindo perda do interesse e aumento de ansiedade em testes comportamentais, como o nado forçado e teste em campo aberto (ZHU et al. 2022). Um estudo mostrou que transplantes de microbiota fecal de doadores humanos saudáveis para pacientes psiquiátricos evidenciaram melhora significativa do score da Escala de Hamilton para Depressão após 1 mês (SOCALA et al., 2021). Assim, os estudos demonstram que alterações na microbiota intestinal desempenham forte influência no funcionamento do sistema nervoso central de pacientes depressivos.

4 CONCLUSÃO

Alterações na microbiota intestinal demonstram uma relação com o TDM, tanto quanto à gravidade dos sintomas como potencial alvo terapêutico. Algumas substâncias podem interferir no funcionamento da microbiota, como antibióticos, prebióticos e probióticos. O primeiro pode levar a uma disbiose com surgimento de sintomas depressivos e ansiosos, enquanto a suplementação com os dois últimos demonstraram um impacto positivo nesses sintomas. Um dos aspectos importantes que moldam a composição da flora intestinal é a alimentação, já que hábitos saudáveis se apresentam como fator protetor no aparecimento de transtornos depressivos, além de melhorar os sintomas daqueles já com o diagnóstico. Uma literatura crescente também demonstra que o TMI





apresenta um impacto benéfico nos escores de depressão em pacientes com TDM que receberam transplante de indivíduos hígidos. Portanto, a microbiota intestinal interfere no surgimento e prognóstico dos transtornos depressivos, e hábitos alimentares devem ser investigados no momento do diagnóstico. Além disso, a suplementação crônica com prebióticos e probióticos são ferramentas promissoras como adjuvantes no tratamento do TDM, uma vez que apresentam baixo custo e sem efeitos adversos a longo prazo. Mudança de hábitos alimentares podem ser também estratégias profiláticas para transtornos depressivos. Entretanto, mais ensaios clínicos com maiores recortes de tempo são necessários para melhor estabelecer o potencial terapêutico advindo da microbiota intestinal em longo prazo, assim como sua segurança e possíveis efeitos adversos.

REFERÊNCIAS

- BEAR, Tracey. et al. The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. **Advances in Nutrition**. Adv Nutr 2020;00:1–18. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32149335/>. Acesso em: 30 maio 2023.
- BELMAKER, Robert; AGAM Galila. Major depressive disorder. **New England Journal of Medicine**, vol. 358, 55-68 (2008). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18172175/>. Acesso em 30 maio 2023.
- BREIT, Sigrid. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. **Frontiers in Psychiatry**, vol. 9(44), 1-15 (2018). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29593576/>. Acesso em 30 maio 2023.
- CARLESSI, Anelise. et al. Gut microbiota–brain axis in depression: The role of neuroinflammation. **European Journal of Neuroscience**, vol. 53(1), 222–235 (2019). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31785168/>. Acesso em: 29 maio 2023.
- CHANG, Lijia. et al. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. **Brain Research Bulletin**. vol. 182 44–56 (2022). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35151796/>. Acesso em: 29 maio 2023.
- GENEROSO, Jaqueline. et al. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. **Revista brasileira de psiquiatria** vol. 23(3), 293-305 (2021). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8136391/>. Acesso em: 30 maio 2023.
- SOCALA, Katarzyna. et al. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. **Pharmacological Research**, vol. 172, 105840 (2021). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34450312/>. Acesso em: 29 maio 2023.
- WEI, Ya Bin et al. Antidepressant-like effect of sodium butyrate is associated with an increase in TET1 and in 5-hydroxymethylation levels in the Bdnf gene. **Int J Neuropsychopharmacol**. vol. 14(2) 1-10 (2015). Disponível em: <https://academic.oup.com/ijnp/article/18/2/pyu032/690672>. Acesso em: 30 maio 2023.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva WHO (2017). Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>. Acesso em 30 maio 2023.
- ZHU, Fangyuan. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Depression: The Potential Pathophysiological Mechanisms and Microbiota Combined Antidepressant Effect. **Nutrients** vol. 14(10) 2081 (2022). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9144102/>. Acesso em: 30 maio 2023.

