

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIEURO

FACULDADE DE MEDICINA

INICIAÇÃO CIENTÍFICA IV

Evandro Delmondez Oliveira

Gustavo Henrique Tinen

Isabelle de Genaro Lima

Kamilly Lima do Vale

Maria Clara Gonçalves Rocha

Raíssa Fiorese Procópio

CORRELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM CASOS DE DEPRESSÃO

Brasília, março de 2022

CORRELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM CASOS DE DEPRESSÃO

Projeto de pesquisa apresentado na unidade curricular de Iniciação Científica IV, do curso de Medicina do Centro Universitário Euro Americano - UNIEURO.

Brasília, março de 2022

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Problema de pesquisa

1.2 Justificativa

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

2.2 Específicos

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Pacientes com depressão apresentam disbiose

3.2 A disbiose afeta a produção de serotonina

3.3 A melhora da microbiota aumenta a produção de serotonina

3.4 Existe relação da piora da microbiota intestinal com os casos de depressão

4 REFERÊNCIAS

1 INTRODUÇÃO

De acordo com Esteves (2006), a depressão é caracterizada como um transtorno de humor que modifica a percepção e as atitudes do sujeito sobre si mesmo ou sobre o mundo, enxergando os problemas como grandes catástrofes e de forma muito mais melancólica que a percepção típica. A depressão caracteriza uma patologia que varia de sintomas muito subjetivos a uma alteração grave no sistema nervoso central, que traz sintomas descritos como apatia, irritabilidade, tristeza, perda de interesse, desolação, ideias agressivas e múltiplas queixas somáticas como insônia, fadiga e exaustão (ESTEVES, 2006).

No que diz respeito à relação da microbiota intestinal, torna-se extremamente pertinente esclarecer conceitos importantes, principalmente o conhecimento a respeito dos mecanismos e definições a respeito do tema.

Existe um complexo ecossistema que compõe o corpo humano, na qual a grande parte são de origem microbiana, sem relação com a origem das células humanas no processo evolutivo e por essa razão, o nome da área mais colonizada do trato gastrointestinal recebe o nome de microbiota (LANDEIRO, 2016).

O início do desenvolvimento da microbiota ocorre logo após o nascimento e perdura durante o período da lactação. O momento de estabilização desse processo de desenvolvimento ocorre quando inicia-se a ingestão de alimentos sólidos pelo lactente. Vários fatores interferem nesse processo, em que é possível citar a cultura, geografia, consumo de probióticos e uso de antibióticos como bons exemplos de intervenções (BERGSTROM, 2014; PERSAUD. et al., 2014; SAAVEDRA, 2007; YATSUNENKO. et al., 2012).

Segundo Lozupone (2012) e Sonnenburg (2016), a microbiota intestinal possui uma alta capacidade de regeneração, de tal forma que caso haja alguma alteração no microbioma, esta consegue, por vezes, retornar ao seu estado anterior devido a sua resiliência a estímulos sofridos em curto período de tempo.

A relevância da microbiota se estende desde a manutenção da homeostase intestinal e da integridade da mucosa, controle de proliferação de bactérias e distribuição de gordura até

um dos maiores potenciais de desenvolvimento do sistema imune inato e adquirido (LANDEIRO, 2016; LOURENÇO DA SILVA, 2019).

A microbiota intestinal tem influência na ação do eixo intestino-cérebro podendo modificar as funções cerebrais e até o próprio comportamento do indivíduo. Esse eixo consiste em um sistema que apresenta duas direções na sua comunicação e envolvem o sistema nervoso entérico (SNE), o nervo vago, o sistema nervoso simpático e parassimpático, o sistema endócrino e o imune (BERCIK; COLLINS; VERDU, 2012). Deste modo, percebe-se que a alteração da microbiota intestinal pode alterar os circuitos neuronais, causando patologias como a depressão, que está associada a mudanças na microbiota do indivíduo (BIZARRO; PEREIRA; SOUZEDO, 2016).

Sabe-se que os bacilos *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium dentium* e *Lactobacillus plantarum*, são eficientes na produção de serotonina e o *Lactobacillus* e o *Bifidobacterium*, ajudam na redução da inflamação e melhoram o sistema imune. (GUEDES, 2020; SUDO et al, 2004)

De acordo com a OMS, cerca de 300 milhões de pessoas sofrem de depressão, em todo o mundo. Esse transtorno é considerado a principal causa de incapacidade, na qual, no pior cenário, pode levar ao suicídio. Dados mostram que de 2005 a 2015 o percentual de crescimento dessa doença foi de 18% entre toda a população mundial (World Health Organization, 2017) e as projeções para o futuro são pouco animadoras.

A depressão é uma doença multifatorial, tendo origem em fatores ambientais, biológicos, psicológicos e sociais que interferem no dia a dia do indivíduo como dormir, trabalhar, estudar, comer e socializar (GUIMARÃES; MOURA; SOARES, 2014 apud LOURENÇO DA SILVA, 2019). Diante dessas preocupações, estudos recentes demonstram uma nova conexão que pode ser determinante nessa patologia: o eixo microbiota-intestino-cérebro mediado pelos sistemas nervoso, endócrino, imunológico, metabólico e de barreira, que através da regulação secretória de neurotransmissores, como a serotonina, mediada pela absorção de triptofano, obtido pela alimentação, auxilia no controle do humor e do sono através de seu efeito inibitório (LIANG; WU; WANG, 2018; WALLACE; MILEV, 2017; BURNET et al, 2018 apud LOURENÇO DA SILVA, 2019). Dentro dessa perspectiva, o

estudo da microbiota intestinal abre os horizontes para novas abordagens terapêuticas e profiláticas dos distúrbios depressivos.

O desenvolvimento científico da abordagem, eixo intestino-cérebro, é de suma importância tanto para a ampliar a abordagem terapêutica dos transtornos mentais bem como sua prevenção (LOURENÇO DA SILVA, 2019). Estudos sobre esse tema, surgem desde 2015, porém o aumento na literatura se dá nos anos de 2018 a 2019 (ALMEIDA; CARVALHO; LOPES, 2020). Esse fato, provavelmente está relacionado, com a mudança e introdução de hábitos e estilo de vida mais saudáveis da população. O estudo sobre a microbiota intestinal, correlacionando a saúde mental, alcança notoriedade a partir da análise ascendente de casos de depressão no século XXI.

Apesar da literatura e pesquisas ainda serem relativamente poucas nessa área, compreender a correlação existente entre as variações na microbiota intestinal e o desenvolvimento de quadros clínicos de depressão se mostra fundamental. O desequilíbrio da microbiota intestinal afeta diretamente a idiosincrasia do indivíduo, em virtude da produção de diversos neurotransmissores no intestino, a título de exemplo, a serotonina, evidenciando a depressão (RATTO et al., 2020). Logo, é indubitável a real necessidade de aprofundamento neste âmbito, promovendo então, a maior disponibilização de materiais para a ampliação do conhecimento científico e social sobre tal temática.

1.1 Problema de pesquisa

- A microbiota é importante na produção de serotonina?
- Qual o papel da disbiose intestinal nos casos de depressão?
- Pacientes com depressão apresentam distúrbios gastrointestinais?

1.2 Justificativa

Mundialmente tem-se notado ao longo dos anos um aumento sem precedentes dos casos de depressão. Diante desse cenário, verifica-se que os pacientes acometidos por esse tipo de transtorno mental apresentam disbiose intestinal.

Fisiologicamente já é descrito que o intestino corresponde a aproximadamente 90% da produção de serotonina do indivíduo, ou seja, sua produção é muito mais expressiva que a do próprio cérebro. Além disso, o intestino também apresenta milhões de neurônios. Desse modo, quando há qualquer tipo de desequilíbrio neste órgão, ocorre a chamada disbiose, e isso implica no aumento da permeabilidade intestinal. Esse aumento da permeabilidade provoca uma disfunção nas células intestinais e, conseqüentemente, prejudica a função da produção de serotonina.

A relação entre a microbiota e o intestino vem sendo estudada com mais vigor nos últimos anos, principalmente entre 2018 e 2019. Isso provavelmente se dá diante de uma busca na melhora da qualidade de vida dos indivíduos, sejam elas: ingestão de menos alimentos industrializados, bem como a prática de atividade física regular. Lembrando que a própria ingestão de alimentos industrializados também contribui para o aumento da permeabilidade intestinal, assim, acarretando prejuízos à produção de serotonina.

Importante ressaltar que o presente tema é ainda novo no campo de pesquisa, sendo de muita relevância o avanço nos estudos. Por conseguinte, nota-se que a melhora da microbiota intestinal pode influenciar como fator adjuvante no tratamento dos casos de depressão.

2 OBJETIVOS

2.1 Gerais

- . Avaliar a relação da microbiota com a disbiose causada pela depressão

2.2 Específicos

- . Analisar o papel da disbiose na depressão
- . Avaliar a importância da microbiota no sistema nervoso central
- . Verificar como a disbiose afeta a produção de serotonina
- . Observar o uso de psicobióticos no auxílio da modulação da microbiota
- . Analisar como atua a serotonina nas células intestinais

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Pacientes com depressão apresentam disbiose

Apesar de ainda não se conhecer o mecanismo biológico exato de como ocorre a alteração da microbiota, já é possível identificar uma relação entre o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, bem como com o estresse, a deficiência de monoaminas, fatores genéticos e de crescimento (BELMAKER; AGAM, 2008).

A microbiota realiza a regulação fisiológica do epitélio intestinal, entretanto, a integridade dos enterócitos sofre forte influência do sistema nervo entérico (SNE), sistema imunológico e até mesmo de fatores emocionais (JONGE, 2013). Sendo assim, com a instalação da disbiose intestinal, há um desequilíbrio na síntese de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias, acarretando no aumento de microrganismos patogênicos e toxinas (LANDEIRO, 2016), tais características são evidentes em pacientes depressivos.

Dessa forma, a microbiota sofre alterações induzidas pelo estresse, na qual pode afetar o cérebro e o comportamento. Nessa esteira, é possível associar indivíduos que sofrem com doença inflamatória intestinal, que, com frequência, também apresentam patologias mentais como ansiedade e depressão. (JONGE, 2013).

3.2 A disbiose afeta a produção de serotonina

O estado de disbiose está ligado ao desequilíbrio da microbiota intestinal e a má digestão alimentar, que pode ser ocasionada pela baixa acidificação do estômago, o que leva a entrada de bactérias patogênicas junto à alimentação. Quando ocorre um desequilíbrio na flora, observa-se a presença de inflamação gerada por respostas imunológicas que aumentam a permeabilidade intestinal (YARANDI, 2016).

O desequilíbrio na permeabilidade intestinal, disbiose, possui relação direta com estados emocionais. Uma vez que o aumento das bactérias patogênicas altera a permeabilidade intestinal, provoca uma diminuição na produção de serotonina, e conseqüentemente os nutrientes são absorvidos com muita dificuldade (CONRADO, 2018).

A interação do Sistema Nervoso Central (SNC) e o intestino é bidirecional, ou seja, tanto o SNC pode afetar na questão da permeabilidade, quando células de defesas são ativadas modificando o epitélio intestinal, assim como essa permeabilidade altera a função do SNC, quando a produção e absorção da serotonina é reduzida, provocando mudanças no estado emocional como a depressão (YARANDI, 2016).

3.3 A melhora da microbiota aumenta a produção de serotonina

Os psicobióticos são definidos como bactérias vivas (probióticos), que quando consumidos, comunicam-se de maneira mútua com as bactérias comensais já residentes no intestino, beneficiando diretamente não só a digestão, mas também a saúde mental, pois promovem um maior desenvolvimento de bactérias intestinais benéficas (SARKAR, et al 2016).

Tais bacilos, detêm a capacidade de sintetizar ácido GABA e a serotonina, ou seja, é evidente que os psicobióticos dispõem de funções antidepressivas e ansiolíticas (FURTADO, et al., 2018). Sabe-se que algumas cepas produzem serotonina, são elas: *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium dentium* e *Lactobacillus plantarum* (GUEDES, 2020 apud. O'MAHONY et al., 2015). Ou seja, é possível regular a síntese de serotonina através da microbiota.

Diante de um desequilíbrio microbiano, as consequências podem ser negativas para o hospedeiro, na qual pode levar a distúrbios gastrointestinais, neurológicos e até mesmo imunológico. Nesse sentido, o uso dos psicobióticos foram utilizados como forma de alimento ao hospedeiro, melhorando, assim, sua saúde. Também foi possível modular o ecossistema microbiano, que, conseqüentemente, melhorou o comportamento intestinal do hospedeiro (GUEDES, 2020 apud. ROSS, 2017).

3.4 Existe relação da piora da microbiota intestinal com os casos de depressão

Diversos estudos indicam que a relação intestino-cérebro pode ser realizada por questões endócrinas, neuronais ou imunes refletindo nas suas funções e comportamentos (PESENTE;

MAGENIS; MACAN, 2019). Desse modo, uma boa composição intestinal desses micro-organismos é fundamental para a saúde do indivíduo (FORSYTHE, 2009).

Alguns estudos com ratos, vem observando que na ausência de colonização bacteriana, as concentrações séricas de serotonina mostram-se reduzida e as células enterocromafins apresentam dimensões maiores do que em ratos do grupo controle colonizados, o que pode indicar que as bactérias influenciam o desenvolvimento das células produtoras de serotonina (YANO, et al., 2015). Desse modo, alternativas para aumentar a barreira epitelial intestinal parece ser mais uma opção para tratamento de transtornos depressivos (BORRE, 2014).

Os probióticos são micro-organismos responsáveis pelo equilíbrio da flora intestinal estando disponíveis em diversos alimentos bem como em suplementos dietéticos. Eles atuam em três mecanismos: modulação do conteúdo da microbiota, prevenção da translocação bacteriana, modulação de respostas imunes e por fim na manutenção da integridade da barreira intestinal (TEITELBAUM, 2002).

REFERÊNCIAS

1. LANDEIRO, J.A.V.R. **Impacto da microbiota intestinal na saúde mental**. Disponível em: <[https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/17565/1/Landeiro_Joana_Almeida_Vil%
c3%a3o_Raposo.pdf](https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/17565/1/Landeiro_Joana_Almeida_Vil%c3%a3o_Raposo.pdf)>. Acesso em 22 de maio de 2022.
2. LIANG, S., WU, X., WANG, X., JIN, F. – **Recognizing depression from the microbiota–gut–brainaxis**. International Journal of Molecular Sciences, v. 19, n. 6, 2018. Acesso em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/6/1592> - MDPI
3. ALMEIDA, G.F.; CARVALHO, P.R.; LOPES, P.C. Intestino e humor: revisão bibliográfica sobre moduladores intestinais associados aos polifenóis no tratamento da depressão. **Aid on Line Revista Multidisciplinar**, v. 14, n. 50, 2020. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/342999030_Intestino_e_humor_Revisao_Bibliografica_sobre_Modulares_Intestinais_Associados_aos_Polifenois_no_Tratamento_da_Depressao_Intestine_and_Mood_A_Bibliographical_Review_about_the_Association_of_Intestinal>.
4. BELMAKER, R.H.; AGAM, G. Major depressive disorder. The New England Journal of Medicine, v. 358, n. 1, p. 55-68, 2008. Disponível em< https://sci-hub.se/https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra073096?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed> Acesso em: 21 de abril de 2021.
5. BERCIK, P; COLLINS, S.M.; VERDU, E.F. Microbes and the gut-brain axis. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 24, 5ª edição, p.405-413, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22404222/>>.
6. BERGSTROM, A. et al. Establishment of intestinal microbita during Early Life: a Longitudinal, Explorative Study of a Large Cohort of Danish Infants. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 80, n. 9, p. 889-900, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3993305/>>.
7. BORRE, Y.E., et al. Microbiota and neurodevelopmental windows: Implications for brain disorders. Trends in Molecular Medicine, v. 20, 9ª edição, p. 509–518, 2014. Disponível em <http://www.edsvs.ubordeaux2.fr/Fictifs15/Neurosciences/MicrobiotaAndNeurodevelopmental2014.pdf> Acesso em: 22 de abril de 2021.

8. CONRADO, B. A. et al. Disbiose Intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos. *Cadernos UniFOA*, v. 13, n. 36, p. 71-78, 2018. Disponível em: <<http://revistas.unifoa.edu.br/index.php/cadernos/article/view/1269>> Acesso em: 21 de abril de 2021.
9. FORSYTHE, P., et al. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun*, v. 24, p. 9-16, 2009. Disponível em https://www.researchgate.net/publication/26252541_Mood_and_gut_feelings Acesso em: 22 de abril de 2021.
10. FURTADO, C. C., SILVA, A. L. B., WALFALL, A. M. Psicobióticos: uma ferramenta para o tratamento no transtorno da ansiedade e depressão. *UNILUS Ensino e Pesquisa*, v. 15, n. 40, 2018. Disponível em <<https://www.google.com/search?q=P+S+I+C+O+B+I+%C3%93+T+I+C+O+S:+UMA+FERRAMENTA+PARA+O+TRATAMENTO+NO+TRANSTORNO+DA+ANSIEDADE+E+DEPRESS%C3%83>>
11. GUEDES, et. al. Psicobióticos na saúde mental contra transtorno da ansiedade e depressão. **Ciências da Saúde: Campo Promissor em Pesquisa** 7, p 107-112, 2020. Disponível em <<https://www.atenaeditora.com.br/post-ebook/3002>>
12. JONGE, W. J. The Gut's Little Brain in Control of Intestinal Immunity. *Gastroenterology*. ISRN Gastroenterol, v. 2013, 2013. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3649343/>> Acesso em: 21 de abril de 2021
13. LANDEIRO, J.A.V.R. Impacto da microbiota intestinal na saúde mental. Disponível em <https://comun.rcaap.pt/bitstream/10400.26/17565/1/Landeiro_Joana_Almeida_Vil%c3%a3o_Raposo.pdf>.
14. LOURENÇO DA SILVA, C.C. **Depressão e interconexão microbioma-intestino-cérebro**. Disponível em: <<https://eg.uc.pt/bitstream/10316/88269/1/Documento%20%20c3%93%20-%20Catarina%20Cruz%20Louren%20%20da%20Silva%20-%20com%20capa.pdf>>.
15. O'MAHONY, S.M. et al. Serotonin, tryptophan and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, v. 277, p. 32-48, 2015. Disponível em< <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166432814004768?via%3Dihub>> Acesso em: 22 de abril e 2021

16. PESENTIL, M.C.; MAGENIS, M.L.; MACAN, T.P. Modulação da microbiota intestinal no tratamento de doenças neurológicas. *Revista Inova Saúde*, v. 9, edição especial, 2019. Disponível em <<http://periodicos.unesc.net/Inovasaude/article/view/4143/5194>> Acesso em: 22 de abril de 2021.
17. RATTO, R.S. et al. Relationship between intestinal microbiotes and depression. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 12, 2020. Disponível em: <<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/11158/10068>>.
18. ROSS, S.M. Microbiota in Neuropsychiatry, Part 3: Psychobióticos as Modulators of Mood Disorders. *Holistic Nursing Practice*, v. 31, 4ª edição, p. 270-273, 2017. Disponível em < https://sci-hub.se/https://journals.lww.com/hnpjjournal/Citation/2017/07000/Microbiota_in_Neuropsychiatry_Part_3_8.aspx#> Acesso em: 23 de abril de 2021.
19. SARKAR, A., et al. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends in Neurosciences*, v. 39, edição 11ª, p. 763-781, 2016. Disponível em <[https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236\(16\)30113-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223616301138%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/trends/neurosciences/fulltext/S0166-2236(16)30113-8?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0166223616301138%3Fshowall%3Dtrue)> Acesso em: 21 de abril de 2021.
20. SOUZEDO, F.B.; BIZARRO, L.; DE PEREIRA, A.P.A. O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 69, n. 4, 2020. Disponível em: < https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0047-20852020000400269>.
21. TEITELBAUM, J.E.; WALKER, W.A. Nutritional impact pre- and probiotics as protective gastrointestinal organisms. *Annual Review of Nutrition*, v. 22, p. 107-138, 2002. Disponível em <https://image.makewebeasy.net/makeweb/0/kP94MNUVe/Document/NUTRITIONAL_IMPACT_OF_PRE_AND_PROBIOTICS.pdf> Acesso em: 22 de abril de 2021.
22. World Health Organization. **Aumenta o número de pessoas com depressão no mundo**. Disponível em < https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5354:aumenta-o-numero-de-pessoas-com-depressao-no-mundo&Itemid=839>

23. YANO, J.M., et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell Press*, v. 161, p. 264–276, 2015. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393509/>> Acesso em: 22 de abril de 2021.