

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE NUTRIÇÃO

AMANDA MACÊDO PINAGÉ

**INTERAÇÃO ENTRE O EIXO INTESTINO-CÉREBRO, DISTÚRBIOS
PSICOLÓGICOS - ANSIEDADE E DEPRESSÃO - E O PAPEL DA NUTRIÇÃO.
(REVISÃO BIBLIOGRÁFICA).**

Belém

2021

AMANDA MACÊDO PINAGÉ

**INTERAÇÃO ENTRE O EIXO INTESTINO-CÉREBRO, DISTÚRBIOS
PSICOLÓGICOS - ANSIEDADE E DEPRESSÃO - E O PAPEL DA NUTRIÇÃO.
(REVISÃO BIBLIOGRÁFICA).**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para
obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, Faculdade
de Nutrição, Instituto de Ciências da Saúde,
Universidade Federal do Pará.

Orientadora: Profa. Dra. Vânia Maria Barboza da Silva

Belém
2021

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD
Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)**

P645i Pinagé, Amanda Macêdo.
Interação entre o eixo intestino-cérebro, distúrbios psicológicos - ansiedade e depressão - e o papel da nutrição. (Revisão bibliográfica). / Amanda Macêdo Pinagé. — 2021.
39 f. : il. color.

Orientador(a): Prof^a. Dra. Vânia Maria Barboza da Silva
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal do Pará, Instituto de Ciências da
Saúde, Faculdade de Nutrição, Belém, 2021.

1. Ansiedade. 2. Depressão. 3. Transtornos psicológicos . 4. Dieta . 5. Intestino. I. Título.

CDD 612.3

AMANDA MACÊDO PINAGÉ

**INTERAÇÃO ENTRE O EIXO INTESTINO CÉREBRO, DISTÚRBIOS
PSICOLÓGICOS – ANSIEDADE E DEPRESSÃO – E O PAPEL DA NUTRIÇÃO.
(REVISÃO BIBLIOGRÁFICA)**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado como requisito parcial para obtenção de grau de Bacharel em Nutrição, pela Universidade Federal do Pará.

Aprovado em: __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr^a Vânia Maria Barboza da Silva
Orientadora

Prof. Dr^a Alódia Brasil Costa
Membro

Prof. Dr^o Antônio José de Oliveira Castro
Membro

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela saúde e pelas forças para que eu pudesse concluir a tempo o TCC. Aos meus pais, toda a minha gratidão, amor e carinho por sempre terem me proporcionado acesso à educação de qualidade, além do apoio constante e incondicional. Agradeço a minha irmã, meu alicerce, minha base e maior fonte de inspiração que, mesmo sem saber, me auxilia de todas as formas possíveis e imagináveis. Agradeço aos meus colegas de graduação e, especialmente, às minhas colegas de estágio. Por diversas vezes nos acalmamos e acolhemos as angústias umas das outras nesta reta final do curso. Meu agradecimento super especial à minha orientadora, Prof^a Dr^a Vânia Maria Barboza da Silva, por quem nutro admiração e carinho grandes. Ela que é tão sensível, humana e compreensiva é um exemplo da nutrição que eu acredito e pretendo exercer. Agradeço também aos meus amigos, incansáveis, que sempre me apoiaram e acalentaram nos últimos meses. Por último, mas não menos importante, meu agradecimento aos examinadores da banca, professores tão especiais e queridos por mim. Certamente a minha escolha foi bem pensada e muito bem feita.

“Aplica-te a todo o instante, com toda a atenção, para terminar o trabalho que tens nas tuas mãos... e liberta-te de todas as outras preocupações. Delas ficarás livre se executares cada ação da tua vida como se fosse a última.”

(AURÉLIO, 2019, p. 92)

RESUMO

A microbiota intestinal desempenha um papel fundamental em relação à fisiologia e em relação ao desenvolvimento de possíveis doenças nos seres humanos. Alterações e desequilíbrios na microbiota intestinal, que provocam a disbiose, estão associados não somente às desordens de ordem gastrointestinal, mas também à outros órgãos. Vários fatores são capazes de interferir na composição da microbiota intestinal, incluindo fatores genéticos, a forma de nascimento e fatores ambientais/externos. No entanto, o padrão alimentar e o estado nutricional do indivíduo já demonstraram ser os principais fatores capazes de interferir na qualidade do ecossistema intestinal. Recentemente, evidenciou-se que as bactérias intestinais são capazes de afetar a fisiologia e até mesmo a inflamação do sistema nervoso central (SNC). O SNC e o trato gastrointestinal comunicam-se por meio de uma via bidirecional, denominada eixo intestino-cérebro (gut-brain axis), que consiste em múltiplas conexões, incluindo o nervo vago, o sistema imunológico e produtos e metabólitos provenientes das bactérias. Quando a disbiose ocorre, os meios de comunicação ficam prejudicados e sofrem alterações, além de estarem associados ao aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) e, conseqüentemente, à neuroinflamação. Há várias rotas imunológicas envolvidas na homeostase e na inflamação do SNC, e estas estão associadas à desordens psiquiátricas, como a ansiedade e a depressão, que são o foco desta revisão. As evidências sugerem que há uma influência recíproca entre a microbiota intestinal e o processo inflamatório gerado no cérebro. No entanto, inúmeros mecanismos por trás do impacto que a microbiota intestinal exerce na patogênese de doenças neurológicas permanecem pouco elucidados. Nesta revisão narrativa é feita a análise e a discussão do papel que a microbiota e o ecossistema intestinal exercem, os efeitos provocados por mudanças no padrão alimentar e, também, a administração de suplementos nutricionais (probióticos e prebióticos), além do efeito possivelmente terapêutico do transplante fecal em relação aos distúrbios neuropsiquiátricos/psicológicos. A busca dos artigos foi realizada a partir das seguintes bases de dados: PubMed, Elsevier, Scielo, Google Scholar e Science Direct. O critério de inclusão foi a relevância temática no momento da busca e, também, artigos mais recentes.

Palavras-chave: intestino; microbiota; eixo intestino-cérebro; ansiedade; depressão; probióticos; prebióticos; transtornos psicológicos; dieta e intestino; psicobióticos.

ABSTRACT

The gut microbiota plays an essential role in relation to the development of diseases and physiology in human beings. Alterations and imbalances in the gut, which causes dysbiosis, are associated not only to gastrointestinal disorders, but also to another organs. A lot of factors are able to interfere in the composition of the gut microbiota, including genetics, the mode of birth and ambiental/external aspects. Yet, the diet and the nutritional individual state have showed to be the most importante factors that meddle the quality of the gut ecosystem. Recently became evidente that intestinal bacteria are able to affect the physiology and even the inflammation of the central nervous system (CNS). The CNS and the gastrointestinal tract communicate through a bidirectional pathway, called gut-brain axis, which makes multiple connections, including the vagus nerve, the immune system, and metabolites from bacteria. When dysbiosis occurs, the pathways are damaged and goes through modification, besides the association to increased permeability of the blood-brain barrier (BBB) and, consequently, neuroinflammation. There are many immune routes involved in homeostasis and CNS inflammation, and these are associated to psychological disorders, as anxiety and depression, which are the focus of this review. The evidences suggest that there is a reciprocal influence between the gut microbiota and the inflammatory process that occurs in the brain. However, countless mechanisms behind the impact that the gut microbiota displays in the pathogenesis of neurological diseases remains uncharted. This narrative review shows the discussion and analysis of the role that gut microbiota and intestinal ecosystem exert, the effects that dietary changes promotes and also the administration of nutritional supplements (probiotics and prebiotics) and the potential therapeutic effect that fecal transplants displays in neuropsychiatric disorders. The search of the articles was realized through the following data base: PubMed, Elsevier, Scielo, Google Scholar and Science Direct. The inclusion criteria was the thematic relevance during the search and also recente articles.

Keywords: Gut; microbiota; gut brain axis; anxiety; depression; probiotics; prebiotics; psychological disorders; diet and gut; psychobiotics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Probióticos, prebióticos e efeitos na microbiota intestinal e na função cerebral.....	19
Figura 2 - Conexão bidirecional entre o eixo intestino-cérebro.....	21
Figura 3 - Disbiose e consequências: alterações nos neurotransmissores, hormônios e fatores inflamatórios.....	22
Figura 4 - Fatores capazes de interferir no eixo intestino-cérebro.....	24

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Estudos realizados em animais e humanos relacionando a microbiota à ansiedade.....	27
Quadro 2 -	Estudos realizados em animais e humanos relacionando a microbiota à depressão.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrecorticotrófico
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
B-GOS	Bimmuno galactooligossacarídeos
FOS	Frutooligossacarídeos
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GF	Germ-free
GALT	Tecido linfático associado ao intestino
GOS	Galactooligossacarídeos
HPA	Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
IL	Interleucina
LPE	Livre de patógenos específicos
LPS	Lipossacarídeo
PCR	Proteína c-reativa
PPA	Ácidos polifosfóricos
SNC	Sistema nervoso central
SNE	Sistema nervoso entérico
TDM	Transtorno depressivo maior
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo geral	15
2.2	Objetivos específicos	15
3	JUSTIFICATIVA	16
4	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
4.1	Composição da microbiota intestinal, padrões alimentares e evidências	17
4.2	Terapias nutricionais para a modulação da microbiota intestinal	18
4.2.1	Probióticos.....	18
4.2.2	Prebióticos.....	20
4.2.3	Transplante Fecal.....	20
4.3	Fisiopatologia do eixo intestino-cérebro e fatores neurocomportamentais	21
5	MATERIAIS E MÉTODOS	26
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
7	CONCLUSÃO	35
	REFERÊNCIAS	36

1 INTRODUÇÃO

O termo microbiota refere-se à população de microrganismos presente em vários ecossistemas do corpo - por exemplo, a microbiota intestinal e a microbiota da pele (KHANNA; TOSH, 2014). A nossa microbiota intestinal contém cerca de 100 bilhões de microrganismos, os quais incluem, pelo menos, 1000 espécies de bactérias diferentes, que compreendem mais de 3 milhões de genes, 150 a mais do que é encontrado no próprio genoma humano. O número e a variedade de bactérias presentes na microbiota crescem exponencialmente a partir da extremidade proximal do trato gastrointestinal até a extremidade distal, ocorrendo maior predominância no cólon. Por outro lado, apenas um terço da microbiota intestinal é a mesma para a maioria das pessoas. Os outros 2/3 são específicos e extremamente individualizados. Em outras palavras, pode-se dizer que a microbiota é a identidade e o CPF do indivíduo, já que é exclusiva e singular: cada um tem a sua. Portanto, a formação e a composição da microbiota intestinal dependem de múltiplas variáveis, definidas desde o momento em que nascemos (LEONG; MITREV; KO, 2016).

Levando em consideração as variáveis envolvidas na modulação e composição da microbiota intestinal, sabe-se que os distúrbios neuropsiquiátricos afetam mais de 1 bilhão de pessoas no mundo (CHISHOLM *et al.*, 2016). Ademais, o número de pessoas com depressão e ansiedade não deixa de aumentar, ressaltando o impacto exercido pela pandemia e pelo Covid-19 (BARROS *et al.*, 2020). O isolamento fez com que os casos de ansiedade e depressão duplicassem (MAIA; DIAS, 2020); (BARROS *et al.*, 2020). Cerca de 10% da população mundial é afetada, e os distúrbios mentais representam cerca de 30% de internações nos hospitais ao redor do mundo (CHISHOLM *et al.*, 2016).

Alguns estudos começaram a surgir a partir da década de 80, e estes evidenciaram que alterações na diversidade do microbioma intestinal poderiam contribuir para o surgimento de distúrbios inflamatórios crônicos, incluindo a depressão (WILLIAMSON *et al.*, 2016). Modificações na microbiota intestinal podem estar associadas a doenças neurológicas desde as primeiras fases da vida, por esse motivo, o uso de novas terapias e estratégias como probióticos, prebióticos e transplantes fecais tem ganhado cada vez mais visibilidade (MISRA; MOHANTY, 2019). Probióticos são organismos vivos que exercem inúmeras funções benéficas, e

a de maior destaque é, definitivamente, a função imunomoduladora. A relação com o sistema imune foi demonstrada, principalmente, em estudos e modelos experimentais, mas também em estudos com seres humanos (WEST; JENMALM; PRESCOTT, 2015). Já os prebióticos são substâncias e compostos não digeríveis que beneficiam o organismo estimulando o desenvolvimento e a atividade de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Os AGCC promovem integridade ao epitélio intestinal e exercem função imune, incluindo a estimulação dos receptores acoplados à proteína G, promoção de respostas imunes inatas (receptor Toll-like 2 - TLR2) e indução de células T regulatórias (Tregs) no cólon (MARGIN *et al.*, 2020). Já o transplante fecal consiste na introdução de bactérias intestinais de um indivíduo saudável, ou seja, com equilíbrio bacteriano, em um paciente que tem disbiose ou alterações intestinais. Supõe-se que o uso de antibióticos é capaz de desregular a microbiota intestinal saudável, permitindo a colonização de microorganismos não tão benéficos assim. Portanto, o objetivo desta revisão narrativa é compreender e analisar mais profundamente a relação existente entre o eixo intestino-cérebro, a associação com distúrbios psiquiátricos (com foco em ansiedade e depressão), e os aspectos nutricionais e alimentares envolvidos nesse processo.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Aprofundar a relação entre o eixo intestino-cérebro e, a partir dos achados, associar mudanças no padrão alimentar, suplementos (probióticos e prebióticos) e novas terapias nutricionais (transplante fecal e probióticos) no desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos, focando na ansiedade e depressão.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar de maneira mais profunda a relação existente entre o eixo intestino-cérebro;
- Identificar os aspectos nutricionais da dieta, mudanças no padrão alimentar e a possível associação com distúrbios psiquiátricos;
- Elucidar e explorar o papel das novas terapias nutricionais no tratamento da ansiedade e depressão.

3 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que há uma comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino, e o equilíbrio entre esses dois órgãos depende, principalmente, da quantidade e da qualidade das bactérias presentes na microbiota intestinal. O número de pessoas diagnosticadas com ansiedade e depressão não para de aumentar, sendo todas as faixas etárias atingidas. Importante reiterar o impacto exercido pela pandemia no aumento da incidência de casos de depressão e/ou ansiedade (BARROS *et al.*, 2020); MAIA; DIAS, 2020).

A conexão entre o cérebro e o intestino é capaz de modificar a diversidade bacteriana e contribuir para o desenvolvimento e/ou agravamento dos transtornos mentais (LARROYA-GARCÍA; NAVAS-CARRILLO; ORENES-PIÑERO, 2019). A alimentação é capaz de modular as espécies bacterianas presentes no intestino e, conseqüentemente, prevenir ou melhorar sinais clínicos de depressão e ansiedade. Ademais, as novas terapias nutricionais tem mostrado bons resultados no tratamento e na prevenção de alterações neuropsiquiátricas e comportamentais (LARROYA-GARCÍA; NAVAS-CARRILLO; ORENES-PIÑERO, 2019). A escolha do tema justifica-se pela probabilidade dos hábitos alimentares e do estilo de vida interferirem diretamente na saúde intestinal, podendo refletir no desenvolvimento de certas doenças e/ou desequilíbrios neuroendócrinos (FOSTER; MCVEY NEUFELD, 2013).

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Composição da microbiota intestinal, padrões alimentares e evidências

Algumas hipóteses sugerem que o feto pode estar exposto a microrganismos ainda no útero - os microrganismos penetram por meio da placenta. Um estudo realizado em 2010 revelou que os bebês que nasceram de parto normal tinham colônias similares à microbiota vaginal da mãe, onde *Lactobacillus sp* e *Bacteroides sp* tendem a prevalecer. Essas bactérias, quando presentes na microbiota intestinal, auxiliam na digestão do bebê. Por outro lado, bebês que nasceram de parto cesárea tinham uma maior tendência a adquirir colônias de bactérias similares às existentes na superfície da pele, onde *Staphylococcus sp* tende a prevalecer, sendo esta bactéria prejudicial quando em excesso (DOMINGUEZ-BELLO *et al.*, 2010).

Ademais, 3 ou 4 dias após o nascimento, o perfil bacteriano do recém-nascido segue se modificando, e há uma grande influência do leite materno, já que nota-se no intestino do bebê uma microbiota semelhante ao colostro da mãe (AKKERMAN; FAAS; DE VOS, 2019). É importante ressaltar que um estudo recente mostrou que crianças que nasceram de parto cesárea ou crianças alimentadas com leite artificial poderiam apresentar maiores riscos de desenvolver doenças autoimunes e/ou inflamatórias, como alergias, asma e até mesmo câncer. As hipóteses levantadas no estudo proporcionaram ainda mais evidências a respeito do tipo de parto e da dieta do recém-nascido na formação da comunidade bacteriana na infância (SONG; DOMINGUEZ-BELLO; KNIGHT, 2013). Sintetizando, pode-se dizer que a transmissão de microrganismos de uma geração pra outra é um processo fundamental na vida e depende, também, de fatores alheios à nossa vontade.

Um estudo muito recente evidenciou o poder que a alimentação exerce no controle da composição da microbiota (SHANKAR *et al.*, 2017). Nesse estudo, a microbiota intestinal de crianças egípcias que seguiam um padrão alimentar mediterrâneo, rico em vegetais, frutas e legumes, foi comparada à microbiota de crianças norte-americanas, que possuíam um padrão alimentar rico em gordura, proteína animal e carboidratos ultraprocessados. Observou-se que o ambiente

intestinal das crianças egípcias era abundante em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que inibem a inflamação e previnem a obesidade. No intestino das crianças norte-americanas notou-se um aumento de aminoácidos associados ao metabolismo lipídico e também houve o aumento de metil histamina, um marcador biológico de alergias. O resultado da degradação dos produtos derivados das proteínas e dos lipídios está associado ao maior risco de desenvolver arteriosclerose e câncer de cólon (SHANKAR *et al.*, 2017). Esse estudo demonstra a influência que a dieta exerce sobre a diversidade bacteriana.

Entre todas as cepas que habitam o intestino, a *Bifidobacterium sp.* e a *Lactobacillus sp.* são as mais benéficas ao ser humano devido às propriedades anti-inflamatórias, anti-tumorais e, também, por conta das propriedades específicas capazes de eliminar possíveis patógenos (MARTEAU, 2013). Apesar de ser difícil estimar a fronteira entre bactérias "boas" ou "ruins", os estudos demonstram que, de maneira geral, o segredo é a diversidade e a proporção existente entre as diferentes cepas. Muitos fatores são capazes de desequilibrar a microbiota intestinal, por exemplo: o uso de antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais, substâncias químicas e tóxicas presentes no meio ambiente (até agora, sabe-se que há 232 substâncias capazes de modificar a microbiota), pesticidas e agrotóxicos, ingredientes presentes nos alimentos (açúcar e glúten), maquiagem e até mesmo a água (cloro). Dessa forma, o estilo de vida atual é o fator que desempenha maior relevância em relação às alterações na microbiota intestinal. O desequilíbrio entre as bactérias intestinais chama-se disbiose (Figura 3) (PRINCIPI; ESPOSITO, 2016).

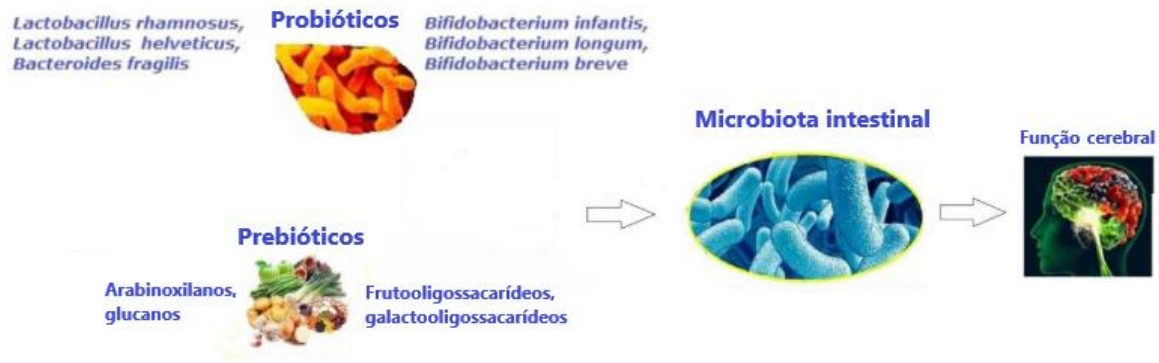
4.2 Terapias nutricionais para a modulação da microbiota intestinal

Há vários estudos analisando o papel das novas terapias utilizadas na modulação da microbiota intestinal como uma possível abordagem para a melhora e prevenção dos desequilíbrios psicológicos (YANG *et al.*, 2019); (ZAMUDIO-TIBURCIO *et al.*, 2017); (MARCHESI *et al.*, 2016); (JEONG *et al.*, 2016); (LIU; CAO; ZHANG, 2015); (BERCIK *et al.*, 2011); (NUMAKAWA *et al.*, 2014); (WANG *et al.*, 2016); (SAULNIER *et al.*, 2013); (ZHENG *et al.*, 2016).

4.2.1 Probióticos

Os probióticos são organismos vivos com diversas funções. Eles ajudam a manter a integridade do epitélio intestinal, equilibram o pH do corpo, atuam como antibióticos, regulam a imunidade e exercem o controle da inflamação (Figura 1) ao reduzir os níveis de lipossacarídeos (LPS) e, além disso, potencializam a ação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). BDNF (do inglês, *brain derived neurotrophic factor*), é uma proteína que promove a sobrevivência dos neurônios existentes e promove, também, o crescimento e a diferenciação de novos neurônios (neurogênese). Exerce, portanto, um papel essencial no desenvolvimento neurológico. Quando os níveis de BDNF estão baixos, problemas no aprendizado e/ou memória surgem (NUMAKAWA *et al.*, 2014).

Figura 1 - Probióticos, prebióticos e efeitos na microbiota intestinal e na função cerebral



Fonte: Figura modificada (LARROYA-GARCÍA; NAVAS-CARRILLO; ORENES-PIÑERO, 2019).

Ademais, os probióticos bloqueiam a propagação e a invasão de patógenos produzindo substâncias antimicrobianas denominadas bacteriocinas. Além disso, facilitam a absorção dos alimentos e melhoram a biodisponibilidade de certos nutrientes como a vitamina A, vitamina C, vitamina K e vitaminas do complexo B (LIU; CAO; ZHANG, 2015).

Apesar de não haver tantos estudos em humanos sobre o papel dos probióticos na melhora da função cognitiva, uma recente revisão sistemática que contempla 38 estudos em animais e humanos (25 em animais, 15 em humanos e 3 em ambos) concluiu que os probióticos podem ser estratégias e alternativas eficazes no tratamento e na prevenção de distúrbios psiquiátricos/psicológicos, além de atuarem na melhora da memória, já que eles são capazes de otimizar as funções neurológicas e cognitivas (WANG *et al.*, 2016). As cepas que mais se destacam, ou seja, as que desempenham mais funções benéficas são as seguintes: *Bifidobacterium sp.* (*B.*

longum, *B. brevis*, *B. infantis*, *B. lactis*), *Lactobacillus sp.* (*L. helveticus*, *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. acidophilus* e *L. brevis*) e *Bacteroides fragilis*. *L. plantarum* controla a inflamação e reduz a permeabilidade intestinal (LIU; CAO; ZHANG, 2015). *L. brevis* potencializa os níveis de BDNF e reduz os níveis de lipossacarídeo (LPS) produzido pelas bactéria intestinais (JEONG *et al.*, 2016). Além do mais, *B. longum* foi associada à redução da ansiedade e melhora da produção de BDNF em camundongos (BERCIK *et al.*, 2011).

4.2.2 Prebióticos

Os prebióticos são ingredientes não digeríveis que beneficiam o organismo, já que estimulam o desenvolvimento e a atividade de bactérias benéficas (Figura 1). Os prebióticos geralmente são carboidratos complexos, incluindo os oligossacarídeos e os polissacarídeos não-digeríveis (inulina), frutooligossacarídeos (FOS), galactose, galactooligossacarídeos (GOS) e xilooligossacarídeos (MARCHESI *et al.*, 2016). Diferentes estudos evidenciaram benefícios, tanto em animais quanto em humanos, incluindo: redução dos fatores que causam inflamação no intestino, prevenindo e evitando a presença de componentes inflamatórios no cérebro (LIU; CAO; ZHANG, 2015); (SAULNIER *et al.*, 2013), aprimoramento do ecossistema intestinal e modulação da função cerebral ao melhorar a composição da microbiota, especialmente ao equilibrar a razão entre *Firmicutes* e *Bacteroidetes* (LIU; CAO; ZHANG, 2015) e interferência na produção de neuroquímicos.

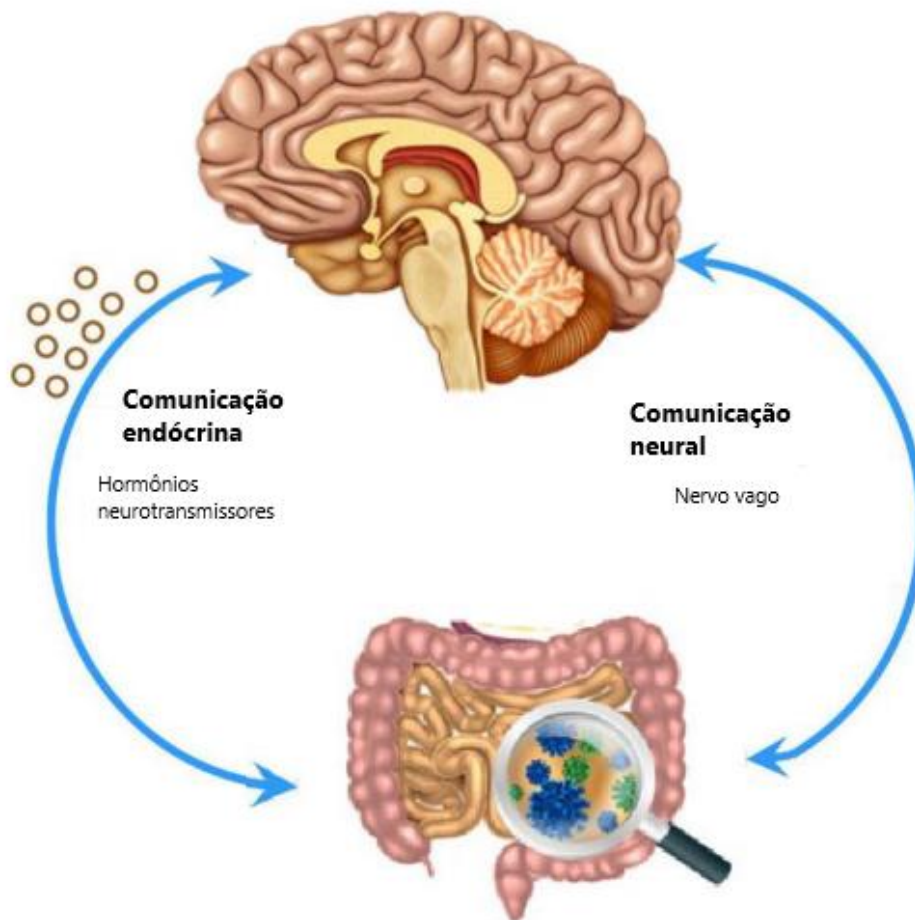
4.2.3 Transplante Fecal

O transplante fecal consiste na introdução de bactérias intestinais de um doador com uma microbiota potencialmente saudável a um paciente com desequilíbrios e/ou alterações intestinais, ou seja, há a transferência de uma amostra fecal por infusão por meio de um tubo nasogástrico, nasoduodenal ou via enema (MARCHESI *et al.*, 2016). Um estudo preliminar recente apontou que houve uma melhora significativa nos sintomas de ansiedade (cerca de 70%) após o transplante fecal. O estudo incluiu 6 pacientes, de 36 a 83 anos (4 homens e 2 mulheres) (ZAMUDIO-TIBURCIO *et al.*, 2017).

4.3 Fisiopatologia do eixo intestino-cérebro e fatores neurocomportamentais

Os mecanismos de sinalização e comunicação entre o cérebro e o intestino são complexos e ainda não completamente elucidados, mas sabe-se que as vias incluem eixos neurais, endócrinos, imunes e metabólicos (Figura 2) (SHANKAR *et al.*, 2017).

Figura 2 - Conexão bidirecional entre o eixo intestino-cérebro

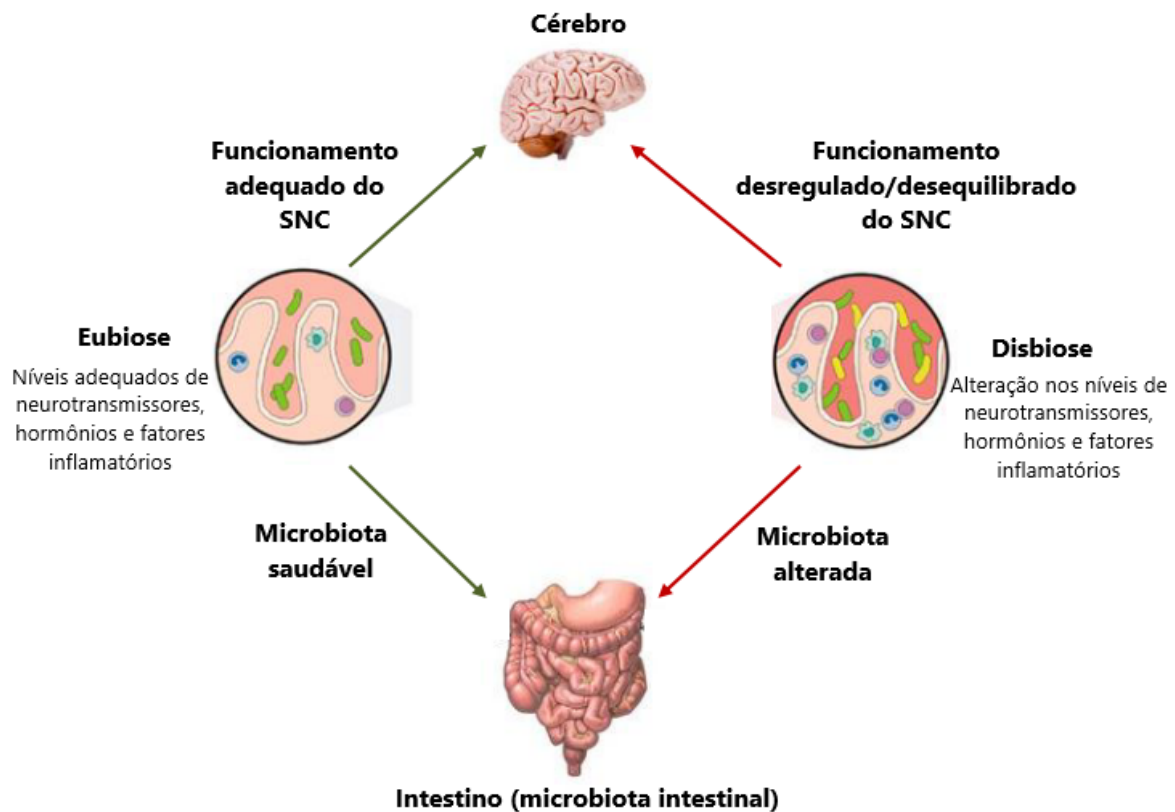


Fonte: Figura modificada (LARROYA-GARCÍA; NAVAS-CARRILLO; ORENES-PIÑERO, 2019).

O sistema nervoso entérico, também chamado de "segundo cérebro", é quem mais engloba e agrupa neurônios e células gliais além do sistema nervoso central (DE WEERTH, 2017). Além disso, a microbiota intestinal é capaz de interferir diretamente no estímulo e, também, na função do nervo vago. As células enteroendócrinas encontradas ao longo do trato gastrointestinal são as maiores produtoras de hormônios e aminas biogênicas - ou monoaminas - (neurotransmissores derivados de diferentes aminoácidos) no corpo, salientando a função da histamina, serotonina e

das catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina) (GREEN; BROWN, 2016). Os neurotransmissores ou neuromoduladores são substâncias químicas capazes de transmitir sinais de um neurônio a outro.

Figura 3 - Disbiose e consequências: alterações nos neurotransmissores, hormônios e fatores inflamatórios



Fonte: Figura modificada (LARROYA-GARCÍA; NAVAS-CARRILLO; ORENES-PIÑERO, 2019).

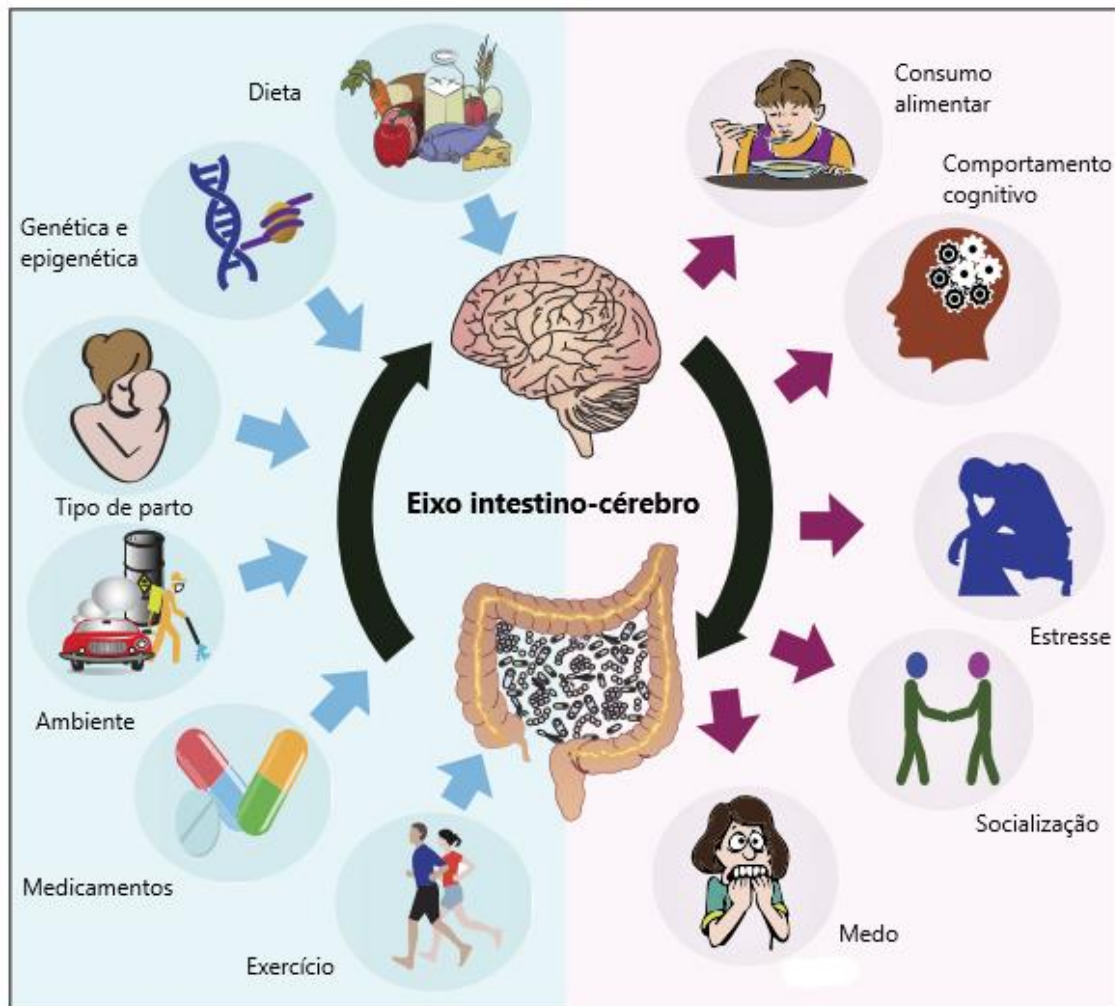
Importante ressaltar que cerca de 80 a 90% da serotonina do corpo é produzida no intestino pela microbiota existente, portanto, a proporção de serotonina produzida é maior no intestino do que no cérebro. Tal evidência sugere que a depressão pode ser modulada de forma mais eficiente por meio da alimentação do que por meio dos medicamentos antidepressivos. As bactérias intestinais que mais se destacam pela produção de neurotransmissores são: *Lactobacillus sp.* e *Bifidobacterium spp.*, que produzem o ácido gama-aminobutírico (GABA). *Escherichia sp.*, *Bacillus sp.* ou *Saccaromyces spp.* são capazes de sintetizar noradrenalina. *Streptococcus sp.*, *Escherichia sp.* e *Enterococcus spp.* são capazes de produzir serotonina. *Bacillus sp.* produz dopamina e *Lactobacillus sp.* é capaz de sintetizar acetilcolina. O glutamato é, também, um neurotransmissor importante produzido por bactérias intestinais, e está relacionado à funções neurológicas de aprendizado, cognição e memória (LYTE,

2014). O cérebro e o intestino também estão conectados por meio do sistema imunológico. Reações inflamatórias afetam o controle neurológico através do eixo intestino-cérebro, modulando a relação e a cooperação existentes entre o sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso entérico (SNE) e o tecido linfático associado ao intestino (GALT) (CRYAN *et al.*, 2019). GALT é o próprio sistema imunológico do intestino e contempla cerca de 70 a 80% de todas as bactérias imunológicas presentes no organismo (BERER; KRISHNAMOORTHY, 2012). As citocinas são pequenas proteínas liberadas pelas células (principalmente células do sistema imune) e são capazes de afetar o comportamento de outras células associadas ao processo inflamatório, portanto, é um dos melhores indicadores de inflamação. Os indicadores de inflamação mais conhecidos são: proteína C-reativa (PCR), interleucinas (IL) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (CRYAN *et al.*, 2019).

A quarta e a última conexão entre o cérebro e a microbiota intestinal é o sistema metabólico. A microbiota degrada as cadeias de carbono digeridas no intestino (amido, celulose, hemicelulose, oligossacarídeos, açúcares e álcool não absorvível), resultando na síntese de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e ácidos graxos de cadeia ramificada. Os AGCC mais importantes são os seguintes: ácido butírico, ácido acético e ácido propiônico (ácidos polifosfóricos - PPA). Já entre os ácidos graxos de cadeia ramificada, os que se destacam são o isobutirato e o metilbutirato (SCHNEIDER *et al.*, 2017). Dependendo da composição da microbiota, dos tipos de alimentos ingeridos e do trânsito intestinal individual, a produção de AGCC será diferente. Conclui-se que níveis elevados de PPA e de ácidos graxos de cadeia curta estão associados a bactérias intestinais "perigosas". Já níveis mais altos de butirato ou ácido acético estão associados a uma microbiota mais saudável (MARTEAU, 2013).

Há vários estudos associando alterações de comportamento e dificuldades no aprendizado à mudanças na microbiota intestinal, e vários são os fatores capazes de provocar modificações (Figura 4) (CRYAN *et al.*, 2019).

Figura 4 – Ilustração que identifica os fatores capazes de interferir no eixo intestino-cérebro



Fonte: Figura modificada (CRYAN *et al.*, 2019).

As maiores evidências científicas que relacionam comportamento e microbiota aparecem em estudos com pequenos roedores. Um estudo avaliou se havia mudanças na diversidade bacteriana levando em consideração a manipulação dietética, e se tal hipótese estaria relacionada a alterações na memória e no aprendizado. Para este estudo, camundongos machos com 5 anos de idade foram utilizados. Observou-se que os roedores que receberam a ração padrão enriquecida com 50% de carne moída magra por três meses apresentaram melhoras cognitivas relacionadas à memória e ao aprendizado em relação aos roedores que consumiram apenas a ração padrão, sem enriquecimento/suplementação nutricional (LI *et al.*, 2009). Além disso, dois estudos analisaram o papel de novas terapias e tratamentos nutricionais como o transplante fecal, probióticos e prebióticos na melhora da saúde intestinal e também na saúde do cérebro. Foi analisado o impacto na função, cognição e raciocínio cerebrais (BUROKAS *et al.*, 2017); (CHEN *et al.*, 2017). Em um estudo

recente, notou-se que o transplante de microbiota intestinal de camundongos livres de patógenos específicos (LPE) para camundongos GF (livres de germes, exceto os germes fecais específicos transplantados) restaurou significativamente a expressão de 7 microRNAs (miRNAs) e 139 miRNAs relacionados ao córtex pré-frontal, melhorando significativamente funções como: atenção, planejamento, tomada de decisão e memória (CHEN *et al.*, 2017).

Outro estudo avaliou a combinação de prebióticos em camundongos machos (FOS, GOS, e/ou uma combinação de FOS+GOS por três semanas), e demonstrou que a suplementação apresentou tanto efeito ansiolítico quanto efeito antidepressivo. Ademais, a administração de GOS e a combinação entre FOS+GOS reduziu a indução ao estresse por meio da inibição de corticosterona (BUROKAS *et al.*, 2017). Levando em consideração os estudos aqui apresentados, supõe-se que mudanças na microbiota intestinal são capazes de afetar o comportamento do cérebro. No entanto, outros estudos clínicos são necessários a fim de elucidar de forma ainda mais clara o mecanismo existente entre o eixo intestino-cérebro.

5 MATERIAIS E MÉTODOS

Este é um trabalho que consistiu na elaboração de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, com o objetivo de selecionar e avaliar estudos relevantes, a fim de fornecer um suporte teórico/prático para a pesquisa. A busca de artigos foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: MEDLINE/PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Scholar, Elsevier e ScienceDirect. As palavras-chave para a pesquisa foram as seguintes: gut; microbiota; gut brain axis; anxiety; depression; probiotics; prebiotics; psychological disorders; diet and gut; psychobiotics. O critério de inclusão foi a relevância dos estudos e o alinhamento com a temática. O critério de exclusão envolveu estudos publicados antes de 2000.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Depressão e ansiedade são distúrbios mentais intimamente associados. Enquanto a ansiedade é caracterizada por medo, pensamentos acelerados e preocupações excessivas, a depressão está relacionada a sentimentos de desesperança, tristeza e solidão (RUSSO *et al.*, 2017). Estudos realizados em animais e humanos revelaram que a presença ou a ausência de uma microbiota intestinal saudável e equilibrada exerce influência no desenvolvimento de sintomas relacionados à ansiedade (Quadro 1).

Quadro 1 - Estudos realizados em animais e humanos relacionando a microbiota à ansiedade

(continua)

Autor(es)	Objetivo	Amostra(s)	Análise	Resultados
NISHINO <i>et al.</i> , 2013	Comparar comportamentos associados à ansiedade entre camundongos GF e camundongos gnotobióticos	Camundongos GF e camundongos gnotobióticos	Níveis de monoamina em diferentes regiões do cérebro. Teste comportamental/ experimental (campo aberto)	Camundongos gnotobióticos apresentaram menos comportamento tipo ansiedade em relação aos camundongos GF
CRUMEYROLLE-ARIAS <i>et al.</i> , 2014	Comparar comportamentos associados à ansiedade entre camundongos GF e camundongos LPE	Camundongos GF e camundongos LPE do sexo masculino	Testes comportamentais/ experimentais (campo aberto)	Ausência de microbiota intestinal aumenta as respostas neuroendócrinas e comportamentais ao estresse agudo
LIANG <i>et al.</i> , 2015	Verificar se a administração de probióticos é capaz de melhorar o estresse crônico que pode estar associado à depressão	32 Ratos <i>Sprague-Dawley</i> (linhagem híbrida e específica de laboratório)	Testes comportamentais e análise bioquímica	<i>L. helveticus</i> reduziu o comportamento tipo ansiedade e tipo depressão em ratos submetidos à situações de estresse crônico e contínuo.

Quadro 1 - Estudos realizados em animais e humanos relacionando a microbiota à ansiedade.

(conclusão)

Autor(es)	Objetivo	Amostra(s)	Análise	Resultados
MESSAOUDI <i>et al.</i> , 2011	Verificar a eficácia de um mix de probióticos para aliviar a ansiedade	36 ratos do sexo masculino e 55 humanos saudáveis (homens e mulheres)	Analisar a escala de ansiedade/depressão e a escala de estresse percebido (<i>perceived stress scale</i> – PSS)	Redução da ansiedade e alívio do estresse psicológico após o tratamento com probióticos
BUROKAS <i>et al.</i> , 2017	Avaliar o papel dos prebióticos no tratamento da ansiedade, depressão, resposta ao estresse e comportamento social	69 camundongos do sexo masculino	Avaliar os níveis plasmáticos de corticosterona, composição da microbiota, ácidos graxos de cadeia curta presentes no ceco e a expressão de genes hipocâmpais. Testes comportamentais	O tratamento com prebióticos exibiu efeitos ansiolíticos e antidepressivos, além de reduzir a corticosterona (hormônio imunossupressor e obesogênico)
SCHMIDT, 2015	Verificar a eficácia do uso de probióticos para reduzir o estresse, a ansiedade e a depressão	45 humanos saudáveis. Faixa etária: 18 à 45 anos.	Testes comportamentais e análise bioquímica dos níveis de cortisol	Níveis de cortisol reduzidos apenas após a suplementação com B-GOS

Abreviações: GF: *germfree*, livre de germes, axênicos; LPE: livre de patógenos específicos; B-GOS: *bimuno-galactooligosacarídeos*.

Estudos em roedores apontaram que (após inúmeros testes comportamentais) o comportamento tipo ansiedade prevaleceu no grupo GF em relação ao grupo LPE (LPE são animais *germfree* que foram intencionalmente contaminados com microrganismos ou parasitas específicos) (BERCIK *et al.*, 2011). Um estudo mais recente mostrou que camundongos gnotobióticos (o termo gnotobiótico, ou seja, vida conhecida, pode ser utilizado tanto para animais livres de germes como para aqueles contaminados com um ou mais organismos detectáveis) com uma microbiota LPE apresentavam menos comportamento tipo ansiedade em relação aos camundongos GF, demonstrando que os probióticos realmente conseguiram reduzir o comportamento tipo ansiedade. Ademais, observou-se que as taxas de norepinefrina, dopamina e serotonina eram maiores nos camundongos gnotobióticos do que nos camundongos GF em várias regiões cerebrais, sugerindo que a neurotransmissão monoaminérgica era mais intensa nos camundongos gnotobióticos do que nos

camundongos GF. Tais observações indicam que a presença de uma microbiota intestinal bem estabelecida é capaz de reduzir os níveis de ansiedade.

Confirmando as observações, a presença de metabólitos relacionados à ansiedade foi analisada em camundongos F344 (isogênicos), e descobriu-se que os camundongos GF apresentaram maior fator de liberação de corticotrofina, induzindo a expressão de mRNA no hipotálamo e reduzindo a expressão de receptores mRNA de glicocorticóides no hipocampo. Camundongos GF também apresentaram menores taxas de turnover dopaminérgico no córtex frontal e no hipocampo em relação aos camundongos LPE. Além disso, um aumento nos níveis séricos de corticosterona e uma melhora das respostas neuro endócrinas ao estresse (cortisol) foram encontradas em camundongos GF, os quais estavam relacionados ao comportamento tipo ansiedade (CRUMEYROLLE-ARIAS *et al.*, 2014). Todas essas observações ressaltam a importância da microbiota intestinal no que diz respeito a comportamentos associados à ansiedade em estudos com animais.

Recentemente, observou-se que o *Lactobacillus helveticus* (probiótico) promoveu melhora no comportamento e no estresse induzido de forma crônica (ansiedade e depressão) em camundongos LPE, submetidos a 21 dias de estresse. O ACTH (corticotrofina ou hormônio adrenocorticotrófico) tem como função estimular a secreção de hormônios do córtex supra renal, principalmente glicocorticoides, e a corticosterona é um hormônio da classe dos glicocorticoides. Os glicocorticoides estão relacionados a respostas ao estresse, além da regulação do metabolismo lipídico, protéico e glicídico. A corticosterona é um hormônio diabetogênico e imunossupressor e, durante períodos de estresse ou até mesmo durante a depressão, um aumento de corticosterona implica em menor atividade de certos ramos do sistema imunológico, podendo levar animais a uma diminuição da vigilância imunológica. Dito isso, o estudo comprovou que *L. helveticus* apresentou, também, bons resultados em relação aos níveis hormonais, reduzindo a concentração de corticosterona e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), além de aumentar os níveis plasmáticos de IL-10 (citocina anti-inflamatória) e restaurar os níveis de serotonina e norepinefrina no hipocampo (LIANG *et al.*, 2015). Analisados em conjunto, esses resultados indicam um efeito antidepressivo de *L. helveticus* em camundongos submetidos à situações crônicas de estresse.

Anteriormente, foi feito um estudo a fim de investigar a atividade ansiolítica de dois probióticos: *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* em ratos e em

voluntários humanos saudáveis. No estudo pré-clínico, foi administrado diariamente a alguns ratos uma mistura de probióticos durante 2 semanas, ao passo que, no ensaio clínico, voluntários participaram de um estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado, e foram submetidos à administração de probióticos durante 30 dias. O estudo mostrou que a administração diária de probióticos reduziu significativamente o comportamento tipo ansiedade nos ratos e aliviou o estresse psicológico nos voluntários (MESSAOUDI *et al.*, 2011).

Além dos efeitos benéficos dos probióticos, os prebióticos também melhoraram desordens associadas à ansiedade e à depressão. Um estudo recente realizado com roedores evidenciou que a administração de GOS e uma combinação de GOS+FOS melhorou o comportamento tipo ansiedade, pois os níveis de serotonina no córtex pré-frontal e os níveis de ácido 3,4-diidroxifenilacético no córtex frontal foram potencializados. Simultaneamente, a suplementação de FOS+GOS reduziu os níveis de ácido 3,4-diidroxifenilacético no tronco cerebral. Além disso, várias mudanças nos níveis de AGCC presentes no ceco foram observadas. Ademais, melhoras nos níveis de acetato e propionato e uma redução nos níveis de corticosterona e isobutirato foram notadas (BUROKAS *et al.*, 2017).

Os estudos feitos com humanos são escassos e o foco é justamente validar e corroborar o uso terapêutico de probióticos e prebióticos a fim de modular a microbiota intestinal, verificando assim a eficácia e os efeitos relacionados à desordens de natureza depressiva e/ou associados à ansiedade. Em um estudo, 45 adultos saudáveis (18 a 45 anos) foram divididos em dois grupos; em um grupo, um de dois prebióticos, FOS ou Bimuno-GOS (B-GOS) foi administrado, ao passo que um placebo (maltodextrina) foi dado ao segundo grupo. Após três semanas, os participantes que antes tinham dificuldades cognitivas relacionadas à atenção obtiveram melhoras nesse aspecto com o uso de B-GOS, levando à redução de estresse e ansiedade em relação ao grupo placebo (SCHMIDT, 2015). Tais resultados confirmam o papel que a microbiota intestinal exerce em relação às reações ao estresse e, conseqüentemente, em relação à ansiedade.

Atualmente, a depressão já não pode ser associada apenas a uma desordem cerebral, e vários estudos realizados em animais e humanos sugerem que as citocinas relacionadas ao processo inflamatório são capazes de desencadeá-la (Quadro 2) (REICHENBERG *et al.*, 2001); (ABILDGAARD *et al.*, 2017).

Quadro 2 – Estudos realizados em animais e humanos relacionando a microbiota à depressão

(continua)

Autor(es)	Objetivo	Amostra(s)	Análise	Resultados
ROBERTSON <i>et al.</i> , 2017	Verificar a influência do ômega 3 no desenvolvimento e na função cerebral	Camundongos durante a gestação	Verificar a presença de comportamento tipo depressão, avaliar os níveis de citocina e, também, mudanças na microbiota intestinal. Dietas ricas em ômega 3 e deficientes em ômega 3 para fazer a comparação (testes comportamentais)	A dieta pode modificar a microbiota intestinal dos camundongos na adolescência (4ª à 5ª semana) e na fase adulta (11ª à 13ª semana) e, conseqüentemente, interferir no desenvolvimento neurocomportamental.
ABILDGAARD <i>et al.</i> , 2017	Analisar os efeitos dos probióticos no comportamento tipo depressão	40 ratos Sprague-Dawley do sexo masculino	Testes comportamentais	Independente do tipo de dieta, os probióticos reduziram significativamente comportamentos tipo depressão, pois diminuíram os níveis de citocinas pró-inflamatórias (TFN, IL2 e IL6)

Quadro 2 – Estudos realizados em animais e humanos relacionando a microbiota à depressão

(conclusão)

Autor(es)	Objetivo	Amostra(s)	Análise	Resultados
REICHENBERG <i>et al.</i> , 2001	Confirmar o papel da inflamação em distúrbios neuropsiquiátricos (depressão)	20 humanos saudáveis	Análise bioquímica	Houve um aumento dos níveis circulantes de IL6, TNF, IL1 (citocinas pró-inflamatórias) e cortisol após a injeção com endotoxina, mostrando que a inflamação pode contribuir para alterações no SNC e, portanto, favorecer o desenvolvimento de comportamento tipo depressão
CHEN <i>et al.</i> , 2017	Diferença entre a microbiota de uma pessoa com comportamento tipo depressão e uma pessoa saudável. Houve transplante fecal de indivíduos com comportamento tipo depressão para camundongos GF	Humanos com comportamento tipo depressão e grupo controle. Camundongos GF	Análise do gene rRNA 16S	Aumento de <i>Firmicutes sp</i> , <i>Actinobacteria sp</i> e <i>Bacteroidetes sp</i> em pessoas que apresentavam comportamento tipo depressão. O transplante fecal da microbiota desses humanos aos camundongos GF provocou comportamentos tipo depressão
STEENBERGEN <i>et al.</i> , 2015	Verificar os efeitos de uma mistura de probióticos na prevenção do comportamento tipo depressão	20 humanos saudáveis	Análise da escala de depressão e sensibilidade	Houve uma redução na reatividade e na tendência ao humor triste após a administração de probióticos
AIZAWA <i>et al.</i> , 2016	Verificar se havia redução de <i>Bifidobacterium sp</i> ou <i>Lactobacillus sp</i> em indivíduos com comportamento tipo depressão	43 indivíduos com comportamento tipo depressão e 57 controles	Análise de PCR	Menor quantidade <i>Bifidobacterium sp</i> e/ou <i>Lactobacillus sp</i> em indivíduos com comportamento tipo depressão em relação aos controles
PEREZ-CORNAGO <i>et al.</i> , 2016	Avaliar o consumo de iogurte e prebióticos e a	15 humanos	Questionários e diagnósticos para avaliar a	logurtes integrais foram altamente associados à redução do risco de ter

	possível relação com a depressão		incidência de depressão	depressão. Por outro lado, o consumo de prebióticos não mostrou alterações.
--	----------------------------------	--	-------------------------	---

Abreviações: GF: *germ free* (livre de germes)

Vários estudos com animais revelaram como a modulação da microbiota intestinal em camundongos por meio da alimentação, transplante fecal e probióticos é capaz de impactar diretamente no desenvolvimento da depressão. Um estudo com roedores mostrou que a administração de ômega 3 estava associada a níveis reduzidos de citocinas (ROBERTSON *et al.*, 2017).

Além disso, a deficiência de ômega 3 em camundongos demonstrou uma razão elevada de *Firmicutes/Bacteroidetes*, cepas prejudiciais quando em excesso na microbiota. Em contrapartida, a suplementação com ômega 3 demonstrou maior abundância fecal de *Bifidobacterium sp* e *Lactobacillus sp*. Ademais, a deficiência de ômega 3 implicou em prejuízos sociais, comunicativos e também foi associada à comportamentos tipo depressão. Por outro lado, os camundongos que receberam a suplementação de ômega 3 apresentaram melhora na cognição (ROBERTSON *et al.*, 2017).

Portanto, esse estudo evidencia que a alimentação é capaz de interferir e modificar a microbiota intestinal e, conseqüentemente, afetar o desempenho neurocomportamental. Outro estudo demonstra que, independente do tipo de dieta (ocidental ou mediterrânea), a administração de 8 cepas bacterianas (*B. bifidum* W23, *B.lactis* W19, W52 E W58, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24) durante 10 semanas provocou mudanças no ecossistema intestinal de todos os roedores, com redução significativa nos níveis de citocinas pró-inflamatórias como TNF-alfa, IL2 e IL6 (ABILDGAARD *et al.*, 2017).

Além disso, os probióticos reduziram os níveis hipocampais de fatores transcricionais envolvidos na regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). O eixo HPA exerce um papel fundamental na resposta aos estímulos externos e internos, podendo desencadear episódios psiquiátricos em indivíduos predispostos (SCHMIDT, 2015). Os estudos em animais também corroboraram os resultados encontrados nos estudos com humanos, mostrando uma associação positiva entre a ingestão de prebióticos e probióticos, melhora da disbiose intestinal e também

melhora do humor (SCHMIDT, 2015); (STEENBERGEN *et al.*, 2015); (REICHENBERG *et al.*, 2001).

Vários estudos em humanos confirmaram o papel da inflamação em relação à depressão. Estudos recentes mostraram as diferenças entre a microbiota de indivíduos saudáveis e a microbiota de indivíduos com TDM (transtorno depressivo maior) (AIZAWA *et al.*, 2016); (ZHENG *et al.*, 2016). 58 pacientes com TDM e 63 indivíduos saudáveis foram recrutados e tiveram as suas amostras fecais analisadas. A sequência de RNA ribossômico 16S foi utilizada para comparar as comunidades bacterianas presentes na microbiota intestinal de indivíduos saudáveis e indivíduos com comportamento tipo depressão, os quais apresentaram um aumento de Firmicutes, Actinobacterias e Bacteroides em relação ao outro grupo (ZHENG *et al.*, 2016).

Importante ressaltar que, após o transplante fecal da microbiota de indivíduos com TDM para camundongos GF, estes adquiriram e demonstraram comportamentos tipo depressão que antes não estavam presentes, corroborando a hipótese de que a microbiota é capaz, sim, de desempenhar um papel importante no desenvolvimento da depressão (ZHENG *et al.*, 2016). Outro estudo encontrou que, em pacientes com transtorno depressivo maior (43 pacientes e 57 controles) havia uma redução de bactérias benéficas (*Bifidobacterium sp* e *Lactobacillus sp*) em amostras fecais (AIZAWA *et al.*, 2016). Deste modo, novos insights a respeito da fisiopatologia do transtorno depressivo maior auxiliam no tratamento, especialmente no que diz respeito ao uso de probióticos.

Em relação ao uso de moduladores intestinais, um estudo recente realizado com 14.539 pessoas (homens e mulheres, com faixa etária média de 37 anos) inicialmente avaliou os sintomas de depressão durante um período de 9,3 anos. Nesse período, 727 casos de depressão foram identificados. Observou-se que iogurtes com probióticos e alto teor de gordura induziram uma melhora nos comportamentos tipo depressão, no entanto, o consumo de iogurtes com baixo teor de gordura ou o uso de prebióticos (frutanos e GOS) não fizeram diferença (PEREZ-CORNAGO *et al.*, 2016).

Em um estudo triplo-cego, controlado e randomizado, 20 participantes saudáveis receberam um suplemento probiótico com diversas cepas durante 4 semanas. As cepas eram: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius* e *Lactococcus lactis*. Os participantes que receberam os probióticos com

várias cepas durante as 4 semanas mostraram uma redução significativa no estado cognitivo geral em relação à humores depressivos (STEENBERGEN *et al.*, 2015), evidenciando que o consumo de probióticos pode ajudar a reduzir pensamentos negativos.

7 CONCLUSÃO

Embora ainda estejamos caminhando rumo à compreensão da interação entre o eixo intestino-cérebro, as evidências sugerem que a microbiota intestinal desempenha um papel importante nessa conexão bidirecional. A comunicação acontece por várias vias, e os estudos recentes apontam o nervo vago, o sistema neuroendócrino, os neurotransmissores do SNC e os fatores inflamatórios como os principais responsáveis por essa conexão. Todos os estudos aqui analisados, tanto os realizados em animais quanto os realizados em humanos, evidenciam o papel das terapias nutricionais, que atuam tanto na restauração quanto na manutenção da microbiota intestinal, a exemplo dos probióticos, prebióticos e/ou transplantes fecais. Além disso, fica evidente o impacto que determinados padrões alimentares são capazes de exercer, podendo reduzir ou potencializar o surgimento de desordens neuropsiquiátricas.

Estudos sobre as terapias nutricionais representam uma nova forma de prevenção e tratamento para diversos distúrbios de ordem psiquiátrica, não só em relação à depressão e/ou à ansiedade, como aqui foi exposto. Futuros estudos nessa área são necessários e importantíssimos, a fim de que se possa elucidar de maneira mais clara a relação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central no desenvolvimento de distúrbios e alterações neurocomportamentais. Portanto, apesar da identificação das bactérias intestinais presentes no nosso corpo e de algumas das suas funções terem sido elucidadas, é necessário decifrar e aprofundar ainda mais esse conhecimento, já que é um sistema complexo e dependente de inúmeras variáveis. É imprescindível, também, investigar a relação existente entre genes/DNA e microbiota intestinal. Atualmente, os estudos apontam que a alimentação como fator de modulação da microbiota intestinal é uma terapia potente e relevante no tratamento - e até mesmo na cura - das condições neuropsiquiátricas.

REFERÊNCIAS

ABILDGAARD, A. *et al.* Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. **Psychoneuroendocrinology**, [S.l.], v. 79, p. 40–48, 2017.

AIZAWA, E. *et al.* Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, [S.l.], v. 202, p. 254–257, 2016.

AKKERMAN, R.; FAAS, M. M.; DE VOS, P. Non-digestible carbohydrates in infant formula as substitution for human milk oligosaccharide functions: effects on microbiota and gut maturation. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [S.l.], v. 59, n. 9, p. 1486–1497, 2019.

AURÉLIO, M. **Meditações**. São Paulo: Edipro, 2019.

BARROS, M. B. de A. *et al.* Relato de tristeza/depressão, nervosismo/ansiedade e problemas de sono na população adulta brasileira durante a pandemia de Covid-19. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 29, n. 4, p. 1-12, 2020.

BERCIK, P. *et al.* The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. **Neurogastroenterology and Motility**, [S.l.], v. 23, n. 12, p. 1132–1139, 2011.

BERER, K.; KRISHNAMOORTHY, G. Commensal gut flora and brain autoimmunity: a love or hate affair? **Acta Neuropathologica**, [S.l.], v. 123, n. 5, p. 639–651, 2012.

BUROKAS, A. *et al.* Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. **Biological Psychiatry**, [S.l.], v. 82, n. 7, p. 472–487, 2017.

CHEN, J. JUN *et al.* Effects of gut microbiota on the microRNA and mRNA expression in the hippocampus of mice. **Behavioural Brain Research**, [S.l.] v. 322, p. 34–41, 2017.

CHISHOLM, D. *et al.* Scaling-up treatment of depression and anxiety: a global return on investment analysis. **Lancet Psychiatry**, [S.l.], v. 3, n. 5, p. 415–424, 2016.

CRUMEYROLLE-ARIAS, M. *et al.* Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. **Psychoneuroendocrinology**, [S.l.], v. 42, p. 207–217, 2014.

CRYAN, J. F. *et al.* The microbiota-gut-brain axis. **Physiological Reviews**, [S.I.], v. 99, n. 4, p. 1877–2013, 2019.

DE WEERTH, C. Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S.I.], v. 83, p. 458–471, 2017.

DOMINGUEZ-BELLO, M. G. *et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S.I.], v. 107, n. 26, p. 11971–11975, 2010.

FOSTER, J. A.; MCVEY NEUFELD, K. A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. **Trends in Neurosciences**, [S.I.], v. 36, n. 5, p. 305–312, 2013.

GREEN, B. T.; BROWN, D. R. Interactions between bacteria and the gut mucosa: do enteric neurotransmitters acting on the mucosal epithelium influence intestinal colonization or infection? **Advances in Experimental Medicine and Biology**, [S.I.], v. 874, p. 121–141, 2016.

JEONG, J. J. *et al.* Anti-inflammaging effects of *Lactobacillus brevis* OW38 in aged mice. **Beneficial Microbes**, [S.I.], v. 7, n. 5, p. 707–718, 2016.

KHANNA, S.; TOSH, P. K. A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. **Mayo Clinic Proceedings**, [S.I.], v. 89, n. 1, p. 107–114, 2014.

LARROYA-GARCÍA, A.; NAVAS-CARRILLO, D.; ORENES-PIÑERO, E. Impact of gut microbiota on neurological diseases: diet composition and novel treatments. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [S.I.], v. 59, n. 19, p. 3102–3116, 2019.

LEONG, R. W.; MITREV, N.; KO, Y. Hygiene hypothesis: is the evidence the same all over the world?. **Digestive Diseases**, [S.I.], v. 34, n. 1–2, p. 35–42, 2016.

LI, W. *et al.* Memory and learning behavior in mice is temporally associated with diet-induced alterations in gut bacteria. **Physiology and Behavior**, [S.I.], v. 96, n. 4–5, p. 557–567, 2009.

LIANG, S. *et al.* Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. **Neuroscience**, [S.I.], v. 310, n. September, p. 561–577, 2015.

LIU, X.; CAO, S.; ZHANG, X. Modulation of gut Microbiota-Brain axis by probiotics, prebiotics, and diet. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, [S.I.], v. 63, n. 36, p. 7885–7895, 2015.

LYTE, M. Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. **Gut Microbes**, [S.I.], v. 5, n. 3, p. 37–41, 2014.

MAIA, B. R.; DIAS, P. C. Anxiety, depression and stress in university students: the impact of Covid-19. **Estudos de Psicologia**, Campinas, v. 37, p. 1–8, 2020.

MARCHESI, J. R. et al. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. **Gut**, [S.l.], v. 65, n. 2, p. 330–339, 2016.

MARGIN, D. et al. Margină-2020-Chronic Inflammation in the Conte.pdf. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, [S.l.], 2020.

MARTEAU, P. Butyrate-producing bacteria as pharmabiotics for inflammatory bowel disease. **Gut**, [S.l.], v. 62, n. 12, p. 1673, 2013.

MESSAOUDI, M. et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. **British Journal of Nutrition**, [S.l.], v. 105, n. 5, p. 755–764, 2011.

MISRA, S.; MOHANTY, D. Psychobiotics: a new approach for treating mental illness?. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, [S.l.], v. 59, n. 8, p. 1230–1236, 2019.

NISHINO, R. et al. Commensal microbiota modulate murine behaviors in a strictly contamination-free environment confirmed by culture-based methods. **Neurogastroenterology and Motility**, [S.l.], v. 25, n. 6, p. 521-e371, 2013.

NUMAKAWA, T. et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in comorbid depression: Possible linkage with steroid hormones, cytokines, and nutrition. **Frontiers in Psychiatry**, [S.l.], v. 5, n. SEP, p. 1–12, 2014.

PEREZ-CORNAGO, A. et al. Intake of high-fat yogurt, but not of low-fat yogurt or prebiotics, is related to lower risk of depression in women of the SUN cohort study. **Journal of Nutrition**, [S.l.], v. 146, n. 9, p. 1731–1739, 2016.

PRINCIPI, N.; ESPOSITO, S. Gut microbiota and central nervous system development. **Journal of Infection**, [S.l.], v. 73, n. 6, p. 536–546, 2016.

REICHENBERG, A. et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. **Archives of General Psychiatry**, [S.l.], v. 58, n. 5, p. 445–452, 2001.

ROBERTSON, R. C. et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids critically regulate behaviour and gut microbiota development in adolescence and adulthood. **Brain, Behavior, and Immunity**, [S.l.], v. 59, p. 21–37, 2017.

RUSSO, R. et al. Gut-brain axis: role of lipids in the regulation of inflammation, pain and CNS diseases. **Current Medicinal Chemistry**, [S.l.], v. 25, n. 32, p. 3930–3952, 2017.

SAULNIER, D. M. et al. The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. **Gut Microbes**, [S.l.], v. 4, n. 1, p. 37–41, 2013.

SCHMIDT, C. Mental health: Thinking from the gut. **Scientific American**, [S./], v. 312, n. 3, p. S13–S15, 2015.

SCHNEIDER, M. *et al.* Lipids in psychiatric disorders and preventive medicine. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S./], v. 76, p. 336–362, 2017.

SHANKAR, V. *et al.* Differences in gut metabolites and microbial composition and functions. **mSystems**, [S./], v. 2, n. 1, p. 1–15, 2017.

SONG, S. J.; DOMINGUEZ-BELLO, M. G.; KNIGHT, R. How delivery mode and feeding can shape the bacterial community in the infant gut. **Cmaj**, [S./], v. 185, n. 5, p. 373–374, 2013.

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**, [S./], v. 48, p. 258–264, 2015.

WANG, H. *et al.* Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: A systematic review. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, [S./], v. 22, n. 4, p. 589–605, 2016.

WEST, C. E.; JENMALM, M. C.; PRESCOTT, S. L. The gut microbiota and its role in the development of allergic disease: a wider perspective. **Clinical and Experimental Allergy**, [S./], v. 45, n. 1, p. 43–53, 2015.

WILLIAMSON, L. L. *et al.* Got worms? Perinatal exposure to helminths prevents persistent immune sensitization and cognitive dysfunction induced by early-life infection. **Brain, Behavior, and Immunity**, [S./], v. 51, p. 14–28, 2016.

YANG, B. *et al.* Effects of regulating intestinal microbiota on anxiety symptoms: a systematic review. **General Psychiatry**, [S./], v. 32, n. 2, p. 1–9, 2019.

ZAMUDIO-TIBURCIO, Á. *et al.* Breaking paradigms. Intestinal microbiota transplantation: Preliminar report. **Cirugia y Cirujanos (English Edition)**, [S./], v. 85, n. xx, p. 6–12, 2017.

ZHENG, P. *et al.* Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. **Molecular Psychiatry**, [S./], v. 21, n. 6, p. 786–796, 2016.