



Recredenciamento Portaria MEC 1.450 de 14/11/2017 publicada no DOU em 16/11/2017

Recredenciamento EaD Portaria MEC 1.955 de 07/11/2019 publicada no DOU em 08/11/2019

Associação Educacional de Araras – CNPJ 44.699.494/0001-10 – I. E. Isenta

Av. Ernani Lacerda de Oliveira, 100 – Parque Santa Cândida – CEP 13.603-112 – Araras/SP – Fone (19) 3321-8000 – www.unar.edu.br

MICROBIOTA INTESTINAL E DEPRESSÃO: MECANISMOS ENVOLVIDOS

DAIANE NAYARA TEIXEIRA

GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

MATRÍCULA 1810237

ARARAS-SP

2021

DAIANE NAYARA TEIXEIRA

**MICROBIOTA INTESTINAL E DEPRESSÃO: MECANISMOS
ENVOLVIDOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como requisito parcial para conclusão do curso
graduação em Nutrição do Centro Universitário
de Araras “Dr Edmundo Ulson”. UNAR.

Orientadora: Raquel Poiatti Factor

Coorientador: Franco Dani Campos Pereira

ARARAS-SP

2021

TERMO DE APROVAÇÃO

DAIANE NAYARA TEIXEIRA

MICROBIOTA INTESTINAL E DEPRESSÃO: MECANISMOS ENVOLVIDOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário de Araras “Dr. Edmundo Ulson” – UNAR, como requisito à obtenção do título de Nutricionista, pela seguinte banca examinadora:

Prof. Raquel Poiatti Factor

Prof. Franco Dani Campos Pereira

Prof. Camilla Azevedo Joas Gaiga

Prof. Jaqueline Nascimento Moreira

Araras, 10 de dezembro de 2021

Agradeço aos meus pais e meu marido pelo apoio incondicional em todos os momentos difíceis da minha trajetória acadêmica. Este trabalho é dedicado a eles.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus por me proporcionar perseverança.

Agradeço aos meus pais pelo apoio e incentivo que serviram de alicerce para as minhas realizações.

A meu marido e nosso pequeno Júlio pelo amor, compreensão e paciência demonstrada durante toda graduação.

A minha orientadora Raquel e meu coorientador Franco pelas valiosas contribuições dadas durante todo o processo.

A todos os meus amigos do curso de graduação que compartilharam dos inúmeros desafios que enfrentamos, sempre com o espírito colaborativo.

Também quero agradecer à Universidade UNAR e o seu corpo docente que demonstrou estar comprometido com a qualidade e excelência do ensino.

RESUMO

A depressão é uma doença comum e recorrente no mundo atual, e que afeta mais 300 milhões de pessoas. Sem um mecanismo biológico completamente estabelecido que desencadeie seus sintomas característicos, envolve diversos fatores etiológicos, como a modificação da microbiota intestinal, que atua na homeostase do corpo humano, a qual participa da comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro. Esta revisão aborda a relevância do conhecimento sobre a microbiota intestinal, depressão, mecanismos envolvidos, e a associação de tratamentos mais saudáveis e menos agressivos.

Palavras-chaves: Disbiose; Prébioticos; Citocinas pró-inflamatórias; Nervo vago.

ABSTRACT

Depression is a common and recurrent illness nowadays, affecting over 300 million people. Without a fully established biological mechanism that triggers its characteristic symptoms, it involves several etiological factors, such as modification of the intestinal microbiota, which acts in the homeostasis of the human body that participates in the bidirectional communication of the intestine-brain axis. This review addresses the relevance of knowledge about the intestinal microbiota, depression, mechanisms involved, and the association of healthier and less aggressive treatments.

Keywords: Dysbiosis; Prebiotics; Pro-inflammatory cytokines; Vague nerve.

LISTA DE ABREVIATURAS

AGCC – Ácidos Graxos de Cadeia Curta

GBA – Gut –Brain- Axis (Eixo-Intestino-Cérebro)

GI – Gastrointestinal

SNC – Sistema Nervoso Central

SNE – Sistema Nervoso Entérico

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 04 |
| 2 JUSTIFICATIVA..... | 06 |
| 3 OBJETIVO..... | 07 |
| 4 METODOLOGIA..... | 08 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 09 |
| 5.1 MICROBIOTA INTESTINAL..... | 09 |
| 5.2 ALTERAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL..... | 09 |
| 5.3 DISBIOSE..... | 10 |
| 5.4 DEPRESSÃO..... | 11 |
| 5.5 EIXO MICROBIOTA - INTESTINO - CÉREBRO..... | 12 |
| 5.6 TERAPIA MODULAR INTESTINAL..... | 14 |
| 5.6.1 DIETA..... | 14 |
| 5.6.2 PRÉBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E PSICOBÍÓTICOS..... | 15 |
| 5.6.3 TRANSPLANTE FECAL..... | 17 |
| 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 19 |
| REFERÊNCIAS..... | 20 |

1 INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal pode ser entendida como um ambiente de microrganismos que atuam diretamente na homeostase do corpo humano. Estes microrganismos efetuam funções importantes no corpo do hospedeiro, participando dos processos de digestão, absorção, distribuição de nutrientes, proteção contra microrganismos patogênicos e metabolização de substâncias tóxicas (FURTADO *et al.*, 2018; MARESE *et al.*, 2019; COSTA *et al.*, 2020).

A composição da microbiota intestinal tem apresentado alterações ao longo do tempo, se tornando cada vez mais ímpar, decorrente da idade, alimentação, estresse, uso de medicamentos e antibióticos, pré e probióticos, sistema imunológico, pH e trânsito intestinal (MARESE *et al.*, 2019).

Quando ocorre o excesso de uma bactéria patogênica sobre as avaliadas como benéficas, ocorre a disbiose intestinal. Segundo Yarandi *et al.* (2016), estudos demonstram que esta relação transpassa os aspectos fisiológicos e expressa uma relação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central.

Alterações na transmissão ao longo do eixo intestino-cérebro, decorrentes da disbiose, apresentam-se importantes na inter-relação com transtornos mentais, como a depressão, o Alzheimer, entre outras (SHERWIN *et al.*, 2016).

A depressão é uma doença comum e recorrente, no mundo atual, e que afeta aproximadamente 300 milhões de pessoas (WHO, 2017). Tem como principais sintomas as mudanças de humor e de afeto, podendo apresentar mudanças somáticas, cognitivas e neurovegetativas, que podem comprometer substancialmente a vontade e a aptidão de realizar atividades simples do cotidiano (APA, 2014).

Essa perturbação depressiva, apesar dos estudos elaborados, ainda não possui uma fisiopatologia definida. Contudo inúmeros aspectos, tais como, biológicos, genéticos, ambientais e psíquicos podem interagir ocasionando diversos sintomas, e possivelmente a disfunção de alguns neurotransmissores como da serotonina, gerando danos e possibilitando o desenvolvimento da

depressão, o qual tem ligação direta com a disbiose intestinal (FIGUEIRA; SAMPAIO; AFONSO, 2014).

Assim, evidências pré-clínicas e clínicas sugerem que os psicobióticos, definidos como bactérias vivas (probióticos) quando ingeridas conferem benefícios à saúde mental, por meio de interações com bactérias intestinais comensais, apresentando eficácia no alívio dos sintomas comportamentais dos transtornos neuropsiquiátricos. Moduladores da microbiota, como prebióticos (ingrediente fermentado seletivamente) e probióticos (microrganismos vivos), mostraram reduzir os níveis dos sintomas da depressão, levando a melhora do humor (KONTUREK *et al.*, 2011; FURTADO *et al.*, 2018; OPIE *et al.*, 2018).

Estudos indicam uma associação entre a qualidade da dieta habitual e a inflamação sistêmica que pode estar ligada à depressão. Mudanças simples no estilo de vida, incluindo a adoção de uma dieta composta de alimentos ricos em fibras e alimentos com propriedades antiinflamatórias comprovadas, e participação em exercícios regulares, podem fornecer uma opção de tratamento mais segura, aplicável aos tratamentos tradicionais com drogas (SHERWIN *et al.*, 2016).

2 JUSTIFICATIVA

A microbiota intestinal desempenha uma série de funções essenciais e benéficas na homeostase do corpo humano, estudos a respeito vêm crescendo nos últimos anos e levou ao conhecimento de que o estado de disbiose favorece e pode levar ao desenvolvimento de várias doenças ligadas ao sistema nervoso central, como a depressão, doença comum e recorrente que afeta mais 300 milhões de pessoas no mundo (CHEUNG *et al.*, 2019; MARESE *et al.*, 2019).

O reconhecimento que a microbiota intestinal afeta a atividade do sistema nervoso central do seu hospedeiro, nos leva a crer que o eixo microbiota - intestino - cérebro gera impactos potenciais e significativos na saúde global, gerando novas concepções para intervenções terapêuticas e preventivas na depressão (GARCÍA, CARRILLO, PINERO, 2019).

3 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo analisar os principais mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da depressão e a relação da sua modulação como uma opção terapêutica para essa patologia.

4 METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado através de revisões bibliográficas no período de 2009 a 2021, cujas bases de dados consultadas foram: PubMed, LILACS, Google Acadêmico e SciELO, utilizando como palavras chaves: disbiose, próbióticos, citocinas pró-inflamatórias e nervo vago.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota do trato intestinal pode ser entendida como o maior reservatório de microrganismos que integra o corpo humano, cuja composição pode mudar e ser alterada ao longo de todo o trato gastrointestinal. Ela se desenvolve a todo o momento, em razão da influência de fatores genéticos, sociais, econômicos, ambientais, dieta e por vezes até por doença, fatos esses que provam que cada ser humano apresenta uma microbiota intestinal única (FURTADO *et al.*, 2018; MARESE *et al.*, 2019; COSTA *et al.*, 2020).

A microbiota é composta por diversos microrganismos, podendo conter cerca de 1000 espécies diferentes, que mudam de pessoa para pessoa, desenvolvendo atividades intensas no metabolismo, principalmente no cólon e no intestino, uma vez que são esses órgãos que se encontram o ambiente mais afável e favorável para a multiplicação desses organismos. Desta forma, tornando melhor a digestão e absorção dos nutrientes por cada indivíduo, bem como, aumentar a resposta imunitária, contribuindo para um corpo saudável (PRAKASH *et al.*, 2011; CARREIRO, 2016; DINAN, 2017).

Ainda, o elevado desempenho metabólico e endócrino do trato gastrointestinal, além de seu papel fundamental nutricional, tem um impacto considerável e importante sobre a saúde e o bem-estar do ser humano (CENIT, 2017). Ela tem capacidade de produzir uma vasta variedade de neurotransmissores, substâncias neuroativas e metabólitos tais como serotonina, catecolaminas e acetilcolina (LYTE, 2011; CHEUNG *et al.*, 2019).

5.2 ALTERAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL

Hemarajata e Versalovic (2013) elucidam que a ingestão de determinados alimentos, bem como a utilização de probióticos e prebióticos como forma de auxílio na reposição e sua manutenção, podem modificar a composição das bactérias que compõem a microbiota do intestino.

Na era atual e globalizada e com o crescimento emergente das empresas de fast-food, tem sido cada vez mais difícil ingerir alimentos saudáveis e manter uma alimentação equilibrada. O consumo excessivo desses alimentos industrializados expõe os indivíduos a toxinas que não podem ser digeridas pelo organismo, resultando em uma desordem na função intestinal (SARAIVA *et al.*, 2020).

Uma alimentação equilibrada e saudável é indispensável para a manutenção das espécies comensais da microbiota. As alterações na dieta podem condicionar mudanças significativas na comunidade entérica (SÁNCHEZ *et al.*, 2012, ROMANI *et al.*, 2017).

Nas situações em que há uma predominância de bactérias patogênicas sobre as avaliadas benéficas, sobrevém a disbiose intestinal, que é a desordem na função intestinal e está associada a uma alimentação desregulada. Essa condição compromete a integridade da barreira intestinal, cooperando para processos inflamatórios na mucosa e, por vezes, modificação até de mecanismos fisiológicos no cérebro, desenvolvendo transtornos de humor (TREMAROLI, 2012; SONNENBURG *et al.*, 2016).

5.3 DISBIOSE

Na literatura, o termo disbiose é utilizado para nomear o desequilíbrio da microbiota intestinal (MACQUEEN; SURETTE; MOAYYEDI, 2017). Esse desequilíbrio da flora intestinal causa a alteração dos microrganismos, e por vezes, há uma predominância de microrganismos patogênicos, os quais aumentam a liberação de toxinas, a inflamação e a permeabilidade do epitélio intestinal (LANDEIRO, 2016).

Miller e Raison (2016) defendem que com uma permeabilidade intestinal aumentada, há riscos da penetração de antígenos e bactérias, as quais são capazes de causar um quadro inflamatório.

Esta permeabilidade aumentada do epitélio intestinal tem se mostrado fundamental para a associação entre a microbiota do intestino e o cérebro, uma vez que estudos apontam que quando ocorre uma mudança neste sistema, se torna uma ponte de acesso onde bactérias do intestino e seus produtos

metabólicos para que tenham contato com o sistema nervoso central, sistema imunológico, corrente sanguínea e outras vias neurais, modulando diretamente seu funcionamento (YARANDI *et al.*, 2016). Essa ocorrência tem sido cada vez mais constante quando se observa citocinas pró-inflamatórias e seus receptores aumentados, além de quimiocinas, em pacientes diagnosticados com depressão (TREMAROLI, 2012; BONNAZ *et al.*, 2018).

A microbiota intestinal está diretamente ligada com o sistema imune, e essa é uma ligação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso (ROUND; MAZMANIAN, 2009; CARREIRO *et al.*, 2016). A circulação de citocinas e quimiocinas causa influência no cérebro pelo nervo vago e pela barreira hematoencefálica (SHERWIN *et al.*, 2016).

No cérebro, as citocinas pró-inflamatórias mudam a convergência dos neurotransmissores (MILLER; HAROON; RAISON; FELGER, 2013) e a diminuição deles está diretamente vinculada com sintomas característicos da depressão (FORSYTHE; KUNZE, 2013).

5.4 DEPRESSÃO

A depressão é uma doença caracterizada com o aparecimento de um episódio depressivo de no mínimo duas semanas, durante as quais há oscilação de humor e das respostas emocionais tais como humor deprimido ou falta de interesse e vontade na realização das atividades do dia a dia, mudanças na alimentação e apetite, alteração de peso de uma forma drástica e considerável, ciclo de sono alterado, diminuição da energia, sentimentos depressivos de desvalia ou culpa e dificuldade para tomar decisões, e em casos graves, pensamentos suicidas repetitivos e até mesmo a tentativa efetiva do ato em si (SARAIVA *et al.*, 2020).

A depressão é um transtorno mundialmente conhecido e comum, estudos apontam que mais de 300 milhões de pessoas sofram com ela em todo globo. Essa condição depressiva e seus sintomas, especialmente com longa duração e com intensidade moderada ou grave, pode vir a se tornar uma crítica condição de saúde, gerando à pessoa afetada sofrimento, dificuldade,

falta de vontade e atenção, inclusive disfunção no trabalho, escola ou até em seu ciclo familiar. Ainda, estatisticamente apura-se que cerca de 800 mil pessoas cometem suicídio a cada ano em decorrência da doença, tornando-a a segunda principal causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos (OPAS, 2018).

Estudos alertam que para um diagnóstico preciso e correto, deve-se ser realizada uma avaliação adequada dos sintomas, além da investigação aprofundada de possíveis causadores químicos/biológicos do organismo. A importância da associação entre depressão e outras doenças implica na necessidade de subdiagnosticar outros causadores/motivos. E dentre esses possíveis suspeitos, uma atenção especial deve ser dada aos intestinos devido a sua ligação direta com o cérebro através do eixo intestino-cérebro (FUNG *et al.*, 2017).

5.5 EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO

Inúmeros autores reconhecem a comunicação bidirecional intestino-cérebro, via sistema nervoso central (SNC), destacando-se a importância da microbiota intestinal (HEIJTZ *et al.*, 2011; CLARKE *et al.*, 2013; FOSTER; NEUFELD, 2013).

Dinan e Cryan (2013) defendem que os comensais bacterianos em nosso intestino se comunicam com o SNC através de vários mecanismos, incluem a produção de metabólitos microbianos e mediadores imunológicos, como citocinas, e a sinalização para o cérebro diretamente através do nervo vago.

Por meio dessas rotas de comunicação, o eixo microbiota-intestino-cérebro controla os processos fisiológicos centrais, como neurotransmissão, neurogênese, neuroinflamação e sinalização neuroendócrina (SHERWIN, 2016).

Segundo Yarandi *et al.* (2016), a permeabilidade aumentada do epitélio intestinal parece ser o ponto-chave da interação entre a microbiota, o intestino e o cérebro, uma vez que esse sistema, quando alterado, é a porta de acesso para que as bactérias presentes no intestino e seus produtos metabólicos entrem em contato com SNE, o sistema

imunológico, a corrente sanguínea e outras vias neurais, modulando diretamente o seu funcionamento. O aumento da permeabilidade intestinal propicia a penetração de antígenos e produtos bacterianos, causando um quadro inflamatório.

Em pacientes com depressão foram observados aumento de citocinas pró-inflamatórias e seus receptores, reagentes de fase aguda, quimiocinas e moléculas de adesão no sangue e no líquido cefalorraquidiano (MILLER; RAISON, 2016).

Segundo Kim *et al.* (2014) o sistema imunológico atua como um intermediário importante entre a microbiota intestinal e o cérebro. Os mediadores de sinalização do sistema imunológico, citocinas, podem sinalizar para o cérebro por meio do nervo vago ou podem acessar o cérebro diretamente por meio dos órgãos circunventriculares (regiões da barreira hematoencefálica que são relativamente permeáveis).

Em condições como a depressão, acredita-se que haja uma ruptura na permeabilidade intestinal, o que leva à translocação de bactérias do lúmen do intestino para a circulação sistêmica. A resposta inflamatória no intestino também pode enviar sinais para o cérebro por meio do nervo vago (BONNAZ; BAZIN; PELLISSIER, 2018).

O nervo vago desempenha um papel crucial na facilitação da comunicação bidirecional entre o cérebro e a microbiota intestinal representando a principal via aferente da cavidade abdominal para o cérebro, e há evidências suficientes para indicar que a microbiota intestinal é capaz de ativar essa via para mediar seus efeitos comportamentais e fisiológicos no cérebro (FORSYTHE, KUNZE, 2013).

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são os principais metabólitos produzidos pelos comensais bacterianos em nosso intestino, sendo eles o ácido acético, o ácido propiônico e o ácido butírico. Quando sintetizados por microrganismos eles são capazes de sinalizar para o cérebro indiretamente por meio da ativação nervosa para influenciar a fisiologia e o comportamento (DALILE *et al.*, 2019).

De acordo com Sherwin (2016) as evidências sugerem que o ácido butírico e o ácido propiônico são capazes de modular a neurotransmissão.

Esses efeitos dos AGCC na fisiologia do cérebro podem ajudar a explicar seu efeito sobre o comportamento, já que o ácido butírico demonstrou produzir efeitos semelhantes aos antidepressivos em testes pré-clínicos, enquanto doses neurotóxicas ou excessivas de ácido propiônico estão associadas a déficits de cognição e sociabilidade (SHERWIN, 2016; DALILE *et al.*, 2019).

Estudos demonstram que indivíduos com depressão apresentam diferença na composição da microbiota, aumento dos Bacteroidetes e Proteobactérias e diminuição dos Firmicutes (JIANG *et al.*, 2015).

O estresse pode afetar o cérebro e o comportamento, por causar alterações na composição da microbiota, citocinas inflamatórias perturbam a neuroquímica do cérebro e tornam os indivíduos mais vulneráveis à ansiedade e à depressão. De modo igual, pode-se explicar a associação entre pacientes com doenças inflamatórias intestinais que, muitas vezes, também sofrem das mesmas patologias mentais (JONGE, 2013).

A desregulação da microbiota intestinal subsequentemente leva a alterações em todos esses processos centrais (MILLER, RAISON, 2016). Existem inúmeros relatos de alterações na microbiota intestinal em condições neuropsiquiátricas, o que pode ser responsável pelas anormalidades comportamentais características dessas condições (LANDEIRO, 2016).

5.6 TERAPIA MODULAR INTESTINAL

5.6.1 DIETA

Com o avanço da globalização e da ingestão de produtos industrializados, houve uma mudança no padrão de vida da sociedade, caracterizada pelo sedentarismo, realização desenfreada de dietas hipercalóricas com a redução de ingestão de fibras alimentares, acarretando no aumento de número de pessoas portadoras de obesidade e sobrepeso, e, por conseguinte, diversas alterações metabólicas (SOUZA; SOUZA; EVANGELISTA; FERREIRA, 2021).

Atualmente, tem-se uma variedade de estudos e pesquisas epidemiológicos que associam a adesão a padrões alimentares saudáveis com

risco menor (tendência) a desenvolver depressão. Os resultados demonstram que a nutrição pode promover uma camada de resiliência bem relevante. Os efeitos encontrados sugerem um valor clinicamente significativo, não apenas demonstrações estatísticas (SCHESTATSKY, 2019).

A dieta associada a atividade física e fatores ambientais têm um aspecto essencial no desenvolvimento da capacidade cognitiva e cerebral. A alimentação age de forma significativa no metabolismo energético, cognitivo e nas atividades sinápticas, tornando a alimentação saudável e balanceada um aspecto importante para a prevenção de várias doenças como a depressão (WAISE *et al.*, 2018).

A ligação entre dieta, atividade cerebral e a possibilidade do desenvolvimento dos transtornos mentais vem sendo tema de estudos intensos nos últimos anos. Os dados têm associado à nutrição e à saúde mental como um dos vetores mais relevantes da atualidade (SCHESTATSKY, 2019).

Assim, a microbiota intestinal pode ter seu equilíbrio restaurado através da dieta, e esta abordagem pode ser considerada uma alternativa no tratamento da depressão, sem ter os efeitos secundários ligados aos efeitos medicamentosos (DASH, CLARKE, BERK, JACKA, 2015; MANCHISHI, CUI, ZOU, CHENG, LI, 2018).

Desta forma, por ser acessível e eficaz na alteração da microbiota intestinal, o tratamento através da dieta pode ser vista como uma importante alternativa terapêutica e não só para tratamento, mas também para prevenção da depressão e de outras doenças e distúrbios psiquiátricos (DASH, CLARKE, BERK, JACKA, 2015).

5.6.2 PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS E PSICOBÍÓTICOS

Os probióticos podem ser entendidos como microrganismos não patogênicos, que se dosados em quantidade certa influenciam de forma benéfica na saúde de seu portador (CRESCI, 2015). As Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia acerca dos probióticos e prebióticos entende que a palavra “probiótico” deve ser utilizada apenas para os microrganismos vivos (GUARNER, 2017).

Esses probióticos, se controlados, têm-se mostrado através de pesquisas, que produzem benefícios à saúde. Já os prebióticos podem ser conceituados como todo ingrediente alimentar não digerível que afeta de maneira benéfica o organismo por estimular o crescimento e/ou atividade da microbiota do cólon, fazendo prevalecer às colônias benéficas (GARCIA; CARRILLO; PINERO, 2019).

Como uma nova classe de probióticos, os psicobióticos atuam nos comportamentos relacionados ao sistema nervoso central (SNC), mediado pelo eixo intestino-cérebro (GBA) por meio de vias imunológicas, humorais, neurais e metabólicas, para melhorar não apenas a função gastrointestinal (GI), mas também a capacidade antidepressiva e ansiolítica. Pesquisadores relatam que algumas cepas de psicobióticos inibem a inflamação e diminuem os níveis de cortisol (CHENG; LIU; WU; WANG; TSAI, 2019).

A suplementação com psicobióticos mostrou-se aliviar os sintomas de depressão, conseguindo até mesmo, efeitos similares às terapias antidepressivas tradicionais. Pesquisas com animais indicaram que os efeitos antidepressivos dos psicobióticos estão intimamente relacionados com a regulação do eixo microbiota-intestino-cérebro (LIANG *et al.*, 2018).

A ação probiótica em seus mecanismos especificados envolve a aderência à interface do lúmen intestinal; ligação ao receptor e colonização, a concorrência com patógenos pelos nutrientes do corpo humano; o aumento da mucosa com finalidade de barreira; desenvolvimento e produção de ações imunes; criação de bacteriocinas e modulação das respostas das células por meio da modificação na porcentagem de proliferação/apoptose. No mais, os estudos ainda apontam que são raros os casos em que o probiótico individual, opere por meio de um único mecanismo, e sua atuação biológica é variável de acordo com a quantidade (dose), frequência (tempo, constância) de administração e quais são os componentes presentes na microbiota intestinal (CRESCI, 2015).

A gama de pesquisas e estudos que abrangem a utilização de probióticos / psicobióticos têm demonstrado que os portadores de distúrbios mentais, incluindo neste rol a depressão, que estejam ou não fazendo o

tratamento fármaco e/ou medicamentoso, exibem uma evolução positiva em seu quadro no fim dos testes (ESKANDARZADEH *et al.*, 2019).

Esses estudos clínicos e suas conclusões aumentam as chances de inovações de prevenção e tratamentos, de meios multidisciplinar, possibilitando maior eficácia, com melhor aceitação para o paciente e com menos riscos de efeitos colaterais, uma vez que as terapias utilizadas não possuem tanta eficácia, ou até mesmo podem ser consideradas insatisfatória, de baixa adesão e com grande refratariedade (KELLY *et al.*, 2016).

5.6.3 TRANSPLANTE FECAL

O transplante da microbiota fecal é um procedimento de transplante de fezes de um doador saudável para paciente que consta com um quadro clínico de microbiota intestinal danificada. Esse procedimento já é indicado para o tratamento de colite ulcerosa, doença de Chron entre outras (LIANG, WU, WANG, JIN, 2018). Este tratamento tem por finalidade auxiliar na correção da disbiose, por meio do repovoamento da microbiota intestinal (DAVIDO *et al.*, 2017; SOMMER *et al.*, 2017).

Pesquisas e estudos vêm tentando ao longo do tempo utilizar esse procedimento como forma alternativa e terapêutica para tratar pacientes portadores de distúrbios mentais, entre os quais a depressão (LIANG, WU, WANG, JIN, 2018).

Esse procedimento tem sido entendido como um dos mais radicais para curar e equilibrar a microbiota intestinal em comparação a dieta e a ingestão de prebióticos, probióticos. Todavia, aparenta ser o mais amplo em razão da quantia de microrganismos saudáveis recebidos, podendo ser um tratamento paliativo e terapêutico promissor para a prevenção de diversas doenças e patologias (VAISERMAN *et al.*, 2017).

Para que seja realizado o transplante fecal é necessário primeiro, realizar a busca de doadores de fezes compatíveis, ou seja, pessoas próximas, familiares, amigos, cônjuges, enfim, após, o doador passa por uma bateria de exames, dentre eles, anamnese, triagem para doenças bacterianas e virais, incluindo ainda testes de parasitas, tudo isso, para evitar que seja transmitido

ao paciente algum patógeno (FUENTES *et al.*, 2014; BAXTER *et al.*, 2015; KANG *et al.*, 2017).

Ainda, estudos apontam que esse tratamento fecal tem se mostrado eficaz para portadores de autismo, síndrome do intestino irritável, infecção recorrente por *Clostridioides difficile*, síndrome metabólica e na redução de bactérias que são resistentes a medicamentos (antibióticos) (HAMILTON *et al.*, 2012; FUENTES *et al.*, 2014). E mais, alguns até ratificam que os sintomas depressivos podem ser transmitidos de uma paciente para o outro, o que aparenta indicar que a situação psicológica pode sim ser equilibrada e regulada pela microbiota intestinal (LIANG, WU, WANG, JIN, 2018).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com as informações encontradas na literatura, a depressão trata-se de um distúrbio comum e que acomete muitas pessoas nos dias de hoje. Disfunções da microbiota intestinal se tornam um dos fatores que podem causar o distúrbio depressivo ou até mesmo agravar os sintomas e dificultar o tratamento.

Fica claro a existência da inter-relação entre a microbiota, o eixo intestino-cérebro e as patologias mentais, de modo que, cria-se, uma nova perspectiva acerca da fisiopatogenia, prevenção e tratamento da depressão, com a modulação da microbiota intestinal.

A dieta é um dos fatores que mais pode influenciar a microbiota intestinal, dietas ricas em alimentos refinados, ultraprocessados, excesso de gordura saturada, açúcar e aditivos alimentares, afeta a microbiota intestinal e o eixo microbiota-intestino-cérebro, aumentando a suscetibilidade para um fenótipo depressivo.

O uso de microorganismos vivos não patogênicos denominados como probióticos, mais especificamente, os psicobióticos começa a despontar como uma possibilidade de tratamento auxiliar, juntamente com medicamentos antidepressivos. Apesar de obterem resultados positivos, mostrando que probióticos podem influenciar na redução de sintomas de distúrbios mentais, a maioria dos estudos são realizados em animais.

As pesquisas em humanos ainda são incipientes e apresentam uma série de limitações, entre as quais: número da amostra, adesão ao estudo, controle do ambiente, características da amostra quanto ao gênero, à etnia, a idade e a composição corporal. Tais limitações dificultam a formulação de recomendações a serem adotadas na prática profissional, diante do exposto, estudos futuros devem ser incentivados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

APA, American Psychiatric Association. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

BAXTER, M. *et al.* **Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota transplant**. *Clinical infectious diseases*, v. 61, p. 136 – 137, 2015

BONNAZ, B.; BAZIN, T.; PELLISSIER, S. **The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis**. *Frontiers Neuroscience*. 12, 49, 2018.

CARREIRO, D.M. **O Ecossistema Intestinal na Saúde e na Doença**. 2ªed. São Paulo: Paulo S. Carreiro, 2016.

CENIT, M.C, SANZ, Y, CODONER- FRANCH, P. **Influência da microbiota intestinal em distúrbios neuropsiquiátricos**. *Mundo J. Gastroenterol.* 23, 5486-5498, 2017.

CHENG, Li-Hao; LIU, Yen-Wenn; WU, Chien-Chen; WANG, Sabrina; TSAI, Ying-Chieh. **Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders**. *Journal Of Food And Drug Analysis*, v. 27, n. 3, p. 632-648, jul. 2019.

CHEUNG, S.G; GOLDENTHAL, A.R; UHLEMANN, A.C, *et al.* **Systematic review of gut microbiota and major depression**. *Front Psychiatry*. 2019.

CLARKE, G. *et al.* **The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner**. *Molecular psychiatry*, v. 18, n. 6, p. 666, 2013.

COSTA, Bruna da Cunha; AZEVEDO, George Silva dos Santos; FERREIRA, Pedro Henrique Arruda; ALMEIDA, Leila Magda Rodrigues. **Probióticos na redução de sintomas de ansiedade e depressão: revisão integrativa**. *Rev. Cienc. Saude*. 2020.

CRESCI, G. A.; BAWDEN, E. **Gut microbiome: what we do and don't know.** Nutrition in Clinical Practice, v. 30, n. 6, p. 734-746, 2015.

DALILE, B., OUDENHOVE, L.V., VERVILET, B., VERBEKE, K. **The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut- brain communication.** Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology. 16 , 461 – 478, 2019.

DAVIDO, B. *et al.* **Transplantation as an option to eradicate highly drug-resistant enteric bacterial carriage?** Journal of hospital infection, v. 95, n. 4, p. 433 – 437, 2017.

DASH, S., CLARKE, G. BERK, M., JACKA, F. N. - **The gut microbiome and diet in psychiatry: Focus on depression.** Current Opinion in Psychiatry. 2015.

DINAN, T. G; CRYAN, J. F. **Brain-gut-microbiota axis and mental health.** Psychosom Med. 2017.

DINAN, T. G; CRYAN, J. F. **Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression?** Neurogastroenterology & Motility, v. 25, n. 9, p. 713-719, 2013.

ESKANDARZADEH, Sevd, EFFATPANA, Mohammad, KHOSRAVI-DARANI, Kianoush, ASKARI, Reza, HOSSEINI, Agha Fatemeh, REISIAN, Mahnaz, JAZAYERI, Shima. **Efficacy of a multispecies probiotic as adjunctive therapy in generalized anxiety disorder: a double blind, randomized, placebo-controlled trial.** Nutritional Neuroscience, v. 24 n. 2., pag. 102-108, 2019.

FIGUEIRA, M. L., SAMPAIO, D., AFONSO, P. **Manual de Psiquiatria Clínica.** Lisboa, 2014.

FORSYTHE, P.; KUNZE, W.A. **Vozes de dentro: micróbios intestinais e SNC.** Cell Mol. Life. 70: 55, 2013.

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

FUENTES, Susana *et al.* **Reset of a critically disturbed microbial ecosystem: faecal transplant in recurrent clostridium difficile infection.** The Isme Journal, v. 8, n. 8, p. 1621-1633, 27 fev. 2014.

FUNG, T.C; OLSON, C.A; HSIAO, E. **Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease.** *Nature Neuroscience.* 20, 145-155, 2017.

FURTADO, Celine de Carvalho; SILVA, Alessandra Lima Bispo da; WALFALL, Alicia Matias. **Psicobióticos: uma ferramenta para o tratamento no transtorno da ansiedade e depressão?** Revista UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 15, n. 40, p. 137-151. Julho/Setembro, 2018.

GARCÍA, G.A; CARRILLO, D.N; PINERO, E.O. **Impacto da microbiota intestinal em doenças neurológicas: composição da dieta e novos tratamentos,** *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59:19, 3102-3116, 2019.

GUARNER, F. *et al.* **Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia, Probióticos e prebióticos.** World Gastroenterology Organisation, 2017.

HAMILTON, M. J. *et al.* **Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent Clostridium difficile infection.** *The American journal of gastroenterology*, v. 107, n. 5, p. 761 – 767, 2012.

HEIJTZ, R. D. *et al.* **Normal gut microbiota modulates brain development and behavior.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 108, n. 7, p. 3047-3052, 2011.

HEMARAJATA, Peera, VERSALOVIC, James. **Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immune modulation and neuromodulation.** *Therapeutic Advance sin Gastroenterology*, v. 6, n. 1, p. 39-51, 2013.

JIANG, H. *et al.* **Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder.** *Brain, behavior, and immunity*, v. 48, p. 186-194, 2015.

JONGE, W. J. **The Gut's Little Brain in Control of Intestinal Immunity.** Gastroenterology, 2013.

KANG, Dae Wook *et al.* **Microbiota transfer therapy alters the intestinal ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open study.** Microbiome. v.1. n. 10, 2017.

KELLY, John R., CLARKE, Gerard, CRYAN, John F., DINAN, Timothy G. **Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry.** Annals of Epidemiology, v. 26 n. 5, p. 366 - 372, maio, 2016.

KIM, C. H., PARK, J.; KIM, M. **Gut microbiota-derived short-chain fatty acids, T cells, and inflammation.** Immune Netw. 14, 277–288, 2014.

KONTUREK P.C.; BRZOZOWSKI T.; KONTUREK S. J. **Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options.** J Physiol Pharmacol 62, 591–599, 2011

LANDEIRO, J. A. V. P. **Impacto Da Microbiota Intestinal Na Saúde Mental.** Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz, 2016.

LIANG, S., WU, X., WANG, X., JIN, F. – **Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis.** International Journal of Molecular Sciences. 2018.

LYTE, Mark. **Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuro active compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics.** Bioessays, v. 22 n.8, p. 574 – 581, 2011.

MACQUEEN, Glenda; SURETTE, Michael; MOAYYEDI, Paul. **The gut microbiota and psychiatric illness.** Journal Of Psychiatry & Neuroscience, v. 42, n. 2, p. 75-77, 1 mar. 2017.

MANCHISHI, S. M., CUI, R. J., ZOU, X. H., CHENG, Z. Q., LI, B. J. – **Effect of caloric restriction on depression.** Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2018.

MARESE, Angélica C. M., FICAGNA, Eduardo José, PARIZOTTO, Rubiani Andresa, LINARTEVICH, Vagner F. **Principais mecanismos que**

correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da depressão.
FAG Journal of Health, v. 1 n. 3, p. 232 – 239,out. 2019.

MILLER, Andrew H.; HAROON, Ebrahim; RAISON, Charles L.; FELGER, Jennifer C. **Cytokine Targets in the Brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits.** Depression And Anxiety, v. 30, n. 4, p. 297-306, 6 mar. 2013.

MILLER, A. H.; RAISON, C. L. **The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target.** Nature reviews immunology, v. 16, n. 1, p. 22, 2016.

OPAS. **Organização Pan-Americana de Saúde.** Folha informativa-Depressão. Disponível em <http://saude-folha-informativa/depressao>. 2018.

OPIE, Rachele S. *et al.* **A modified Mediterranean dietary intervention for adults with major depression: dietary protocol and feasibility data from the smiles trial.** Nutritional Neuroscience, v. 21, n. 7, p. 487-501, 19 abr. 2018.

PRAKASH, S., TOMARO-DUCHESNEAU, C., SAHA, S., & CANTOR, A. **The Gut Microbiota and Human Health withan Emphasis on the Use of Microencapsulated Bacterial Cells.** Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2011.

ROMANI, P. M.; AGUSTI, U.M.; SANZ,Y. **Inovação em estratégias baseadas em microbiomas para promover a saúde metabólica.** *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 20 (6): 484-491. 2017

ROUND, J. L.; MAZMANIAN, S. K. **The gut microbiome shapes intestinal immune responses during ealth and disease.** Nat Rev. Immunol. 313-23, 2009.

SÁNCHEZ, V. A. ; TOLEDO, E.; ILARA, J.,RUIZ, C. M., PLA, V. J. **Fast-food and commercial baked goods consumption and the risk of depression.** Public Health Nutrition, v. 15 n. 3, p. 424 - 432, 2012.

SARAIVA, Flávia Renata de Souza; CARVALHO, Luiza Marly Freitas de; LANDIM, Liejy Agner dos Santos Raposo. **Depressão e disbiose.** Nutrição Brasil,v. 18 n. 3, p. 175 - 181,fev. 2020.

SCHESTATSKY, Pedro. **REVISTA SAÚDE**. Nutrição e Psiquiatria. Revista Essential Pharma, 14ª edição, 2019.

SHERWIN, Eoin *et al.* **May the Force Be With You: the light and dark sides of the microbiota gut brain axis in neuropsychiatry**. *Cns Drugs*, v. 30, n. 11, 14 jul. 2016.

SOMMER, Felix *et al.* **The resilience of the intestinal microbiota influences health and disease**. *Nature Reviews Microbiology*, v. 15, n. 10, p. 630-638, 19 jun. 2017.

SONNENBURG, E.D *et al.* **Extinções induzidas pela dieta no composto da microbiota intestinal ao longo de gerações**. *Nature*, p. 212 – 215, 2016.

SOUZA, C.S.C. de.; SOUZA, R.C. de.; EVANGELISTA, J. do N. ; FERREIRA, J.C. de S. **A importância da microbiota intestinal e seus efeitos na obesidade**. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 10, n. 6, 2021.

TREMAROLI, Valentina, BACKHED, Fredrik. **Function alinter actions between the gut microbiota and host metabolism**. *Nature*, v. 489, p. 242 - 249, set. 2012.

VAISERMAN, A. M.; KOLIADA, A. K.; MAROTTA, F. **Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention**. *Ageing research reviews*, v. 35, p. 36 – 45, 2017.

WAISE, T.M.Z; DRANSE, H.J; LAM, T.K.T. **The Metabolic role of vagal afferent innervation**. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 15, 625-636, 2018.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression**. Fact sheet Updated in February, 2017.

YARANDI, S. S. *et al.* **Modulatory effects of gut microbiota on the central nervous system: how gut could play a role in neuropsychiatric health and diseases**. *Journal of neurogastroenterology and motility*, v. 22, n. 2, p. 201, 2016.