



**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE BIOMEDICINA**

AMANDA BERNARDES DUARTE

**RELAÇÃO EXISTENTE ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL
E A DEPRESSÃO**

**GOIÂNIA
2024**

AMANDA BERNARDES DUARTE

**RELAÇÃO EXISTENTE ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL
E A DEPRESSÃO**

Trabalho de Conclusão do Curso de Biomedicina apresentado à Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Escola de Ciências Médicas e da Vida como requisito para obtenção de título de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Ma. Ivanise Correia da Silva Mota

GOIÂNIA

2024

RESUMO

Microbiota ou flora intestinal corresponde a um complexo de espécies de microrganismos que vive no trato digestivo dos animais. No homem, esta microbiota tem como funções: digestão, produção de nutrientes, regulação da resposta imune contra patógenos, influência e interferência no eixo encéfalo-intestino. Esta última função contribui para o bom funcionamento do sistema nervoso central (SNC), o que faz com que a conexão das vias cerebrais e sistema gastrointestinal seja importantíssima para a homeostasia orgânica. A composição da microbiota humana é determinada por uma série de fatores que pode levar, em alguns momentos, há desvios das funções da microbiota e conseqüentemente a desestruturar a comunicação bidirecional entre o intestino e o SNC. A ação de metabólitos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), neurotransmissores e o papel do nervo vago são formas de interação entre o eixo microbiota-intestino-cérebro. Estas ações desviadas em razão dos desajustes funcionais do eixo demandam o surgimento de disbiose intestinal que pode levar ao desenvolvimento de neuroinflamações possibilitando surgimento da doença depressão. Esclarecer e explorar a relação da microbiota intestinal e depressão é o objetivo deste estudo, através de uma revisão narrativa de abordagem qualitativa obtidas de fontes bibliográficas e eletrônicas. Foi verificado como resultados que a relação entre microbiota intestinal e depressão é pertinente, apesar do número pequeno de artigos relacionados à espécie humana. Os registros encontrados retratam: interferência na produção de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias; presença de interferentes na barreira intestinal, aumento de sua permeabilidade e ativação de respostas imunes; indução por estresse, afetando o cérebro e o comportamento; não ação de metabólicos microbianos, onde a produção de alguns neurotransmissores no cérebro são acionados como possíveis atores desta relação. Conclui-se que a relação entre microbiota intestinal e depressão é considerável, sendo justificada por várias interferências envolvendo produção de citocinas, neurotransmissores e permeabilidade intestinal. Portanto, a modulação da microbiota intestinal cria uma nova perspectiva acerca da fisiopatogenia, prevenção e tratamento da depressão.

PALAVRAS-CHAVE: Depressão. Disbiose. Eixo encéfalo-intestino. Microbiota intestinal. Sistema Nervoso Central.

ABSTRACT

Gut microbiota or gut flora corresponds to a complex of species of microorganisms that lives in the digestive tract of animals. In humans, this microbiota has the following functions: digestion, nutrient production, regulation of the immune response against pathogens, influence and interference in the brain-gut axis. This last function contributes to the proper functioning of the central nervous system (CNS), which makes the connection of the brain pathways and gastrointestinal system very important for organic homeostasis. The composition of the human microbiota is determined by a series of factors that can lead, at times, to deviations from the functions of the microbiota and consequently to disrupt the bidirectional communication between the gut and the CNS. The action of microbial metabolites, such as short-chain fatty acids (SCFAs), neurotransmitters, and the role of the vagus nerve are forms of interaction between the microbiota-gut-brain axis. These deviated actions due to functional maladjustments of the axis demand the emergence of intestinal dysbiosis that can lead to the development of neuroinflammation, enabling the emergence of neuropsychic diseases, such as depression. Clarifying and exploring the relationship between the gut microbiota and depression is the objective of this study, through a narrative review with a qualitative approach through bibliographic and electronic sources. It is concluded that despite few articles involving human beings, it is verified that the relationship between intestinal microbiota and depression exists considerably, being justified by several interferences involving the production of cytokines, neurotransmitters and intestinal permeability. Therefore, the modulation of the gut microbiota creates a new perspective on the pathophysiology, prevention, and treatment of depression. The results showed that the relationship between gut microbiota and depression is pertinent, despite the small number of articles related to the human species. It is concluded that the relationship between gut microbiota and depression is considerable, being justified by several interferences involving cytokine production, neurotransmitters, and intestinal permeability. Therefore, the modulation of the gut microbiota creates a new perspective on the pathophysiology, prevention, and treatment of depression.

KEYWORDS: Depression. Dysbiosis. Gut-brain axis. Intestinal Microbiota. Central Nervous System

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	5
2 METODOLOGIA.....	6
3 DESENVOLVIMENTO DA MICROBIOTA INTESTINAL.....	6
4 DISBIOSE/MICROBIOTA INTESTINAL E DEPRESSÃO.....	8
5 CONCLUSÃO	10
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	10

1 INTRODUÇÃO

Microbiota intestinal ou flora intestinal corresponde a um complexo de espécies de microrganismos que vive no trato digestivo dos animais. No homem, esta microbiota tem como funções: digestão, produção de nutrientes, regulação da resposta imune contra patógenos, influência e interferência no eixo encéfalo-intestino. Esta última função contribui para o bom funcionamento do sistema nervoso central (SNC)¹, o que faz com que a conexão das vias cerebrais e sistema gastrointestinal seja importantíssima para a homeostasia orgânica².

A composição da microbiota humana é determinada por uma série de fatores, tais como: termo e tipo do parto, introdução alimentar com fórmula ou leite materno, período de transição para complementação alimentar, forma de preparação dos alimentos, ambiente e estilo de vida, pesos variáveis, idade, genética, etnia, tipo e local de moradia, uso de medicamentos e antibióticos, estresse. Estes fatores isolados ou associados podem levar, em alguns momentos, há desvios das funções da microbiota e conseqüentemente a desestruturar a comunicação bidirecional entre o intestino e o SNC³.

A ação de metabólitos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), neurotransmissores e o papel do nervo vago são formas de interação entre o eixo microbiota-intestino-cérebro. Estas ações desviadas em razão dos desajustes funcionais do eixo demandam o surgimento de disbiose intestinal que, segundo Lelis & Cols. (2020) e Porfírio *et al* (2023), pode levar ao desenvolvimento de neuroinflamações possibilitando surgimento de doenças neuropsíquicas, como a depressão^{3,4}.

A depressão é uma doença que afeta a saúde mental do indivíduo trazendo consigo várias conseqüências posturais, permitindo que a pessoa afetada transmita uma condição de grande sofrimento, muitas vezes, incapacitando-a de cumprir suas funções laborativas e sociais. O que vai diferir esse transtorno de um indivíduo para o outro, é a razão do surgimento do transtorno depressivo, a gravidade e a duração dos sintomas³.

De acordo com estudo epidemiológico do Ministério da Saúde (MS), a prevalência de depressão no Brasil está em torno de 15,5%. Dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) reforça que a depressão nacional é um problema de saúde pública, haja vista que o país tem o maior índice da América Latina¹. Partindo desta

evidência, aprofundar no estudo da relação da microbiota intestinal com a depressão tornou-se um fator preponderante, pois com este conhecimento, se tem a chance de esclarecer à sociedade uma das possíveis hipóteses que leva ao surgimento de um processo depressivo, o que permite capacitar o indivíduo a evitar e minimizar tal risco.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um procedimento revisional narrativo envolvendo pesquisa exploratória de abordagem qualitativa através de fontes de informações bibliográficas e eletrônicas das bases Scielo, PubMed, Medline e Google acadêmico. As palavras-chave utilizadas no português, foram: Depressão, Disbiose, Eixo Encéfalo-intestino, Microbiota intestinal, Sistema Nervoso Central; e no inglês: Depression, Dysbiosis, Gut-brain axis, Intestinal Microbiota, Central Nervous System.

Foram apurados apenas 39 (trinta e nove) artigos onde 19 (dezenove) foram excluídos, tendo como critério de inclusão a utilização daqueles que, em seu contexto, apresentavam os dados necessários para a explicação detalhada, rigorosa, minuciosa e exata ao assunto proposto neste trabalho de pesquisa científica, tendo como período os publicados entre 2015 a 2024.

O critério de exclusão dos artigos correspondeu aos que não apresentavam conteúdo relevante para a presente revisão, não tinham como referencial material humano e estudos de delineamento metodológico que não permitiam identificar o objetivo proposto.

3 DESENVOLVIMENTO DA MICROBIOTA INTESTINAL

O eixo intestino-cérebro é uma via de mão dupla entre o sistema nervoso entérico (SNE), localizado no trato gastrointestinal) ao SNC, justificando as trocas de “informações” contínuas entre si, mantendo conexões humorais, endócrinas, metabólicas e imunológicas, impactando na qualidade de vida do homem. Por tal razão, se tem a fala popular: - “o intestino é o segundo cérebro”. O órgão contém mais de 500 milhões de neurônios de conexão, apesar de, em muitos momentos, agir de forma autônoma⁵.

Esta conexão ocorre desde os primeiros meses de vida de formação do

bebê, onde o desenvolvimento da microbiota intestinal se faz presente, sendo manifestada a partir do nascimento. O tipo de parto em que o bebê é induzido, pode influenciar nessa microbiota - aqueles que nascem por parto normal, tendem a ter a colonização bacteriana semelhante à da mãe, por conta de ter uma exposição direta com a vagina. Neste parto, o bebê entra em contato com bactérias das espécies *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Bacterioides*, que vão estar presentes nos líquidos vaginais (às vezes urinário e vesicais) produzidos pela mãe. Já os nascidos por parto cesariana, obtém perfis distintos, de origem ambiental e cutâneo⁴ e sua microbiota irá oferecer espécies cujo habitat é próprio da pele da mãe e do ambiente hospitalar, como *Staphylococcus*, *Clostridium* e *Streptococcus*⁵.

A inserção do leite materno no processo nutricional do bebê leva à alteração da composição da microbiota intestinal. Isso se dá por conta da presença de uma variedade de micro e macronutrientes que acompanham o processo, além de apresentar uma grande quantidade de espécies bacterianas; dentre os gêneros que se destacam temos: *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*⁶.

Inúmeros outros fatores podem causar flutuação na microbiota intestinal, particularmente no primeiro ano de vida. Além da via de nascimento, temos a idade gestacional, o peso ao nascer, o tipo de alimentação, a exposição a antibióticos e fatores do meio ambiente envolvente, entre outros.

Esta colonização intestinal é um processo complexo e dinâmico, mantendo o seu desenvolvimento e composição até aos 2-3 anos de idade, altura em que se estabiliza e se torna similar a uma microbiota adulta⁶⁻⁸. Segundo Fonseca & Cols. (2022) e Costa *et al* (2024), a microbiota intestinal é única em cada pessoa. A sua representação, na maioria dos indivíduos adultos, corresponde a cerca de 90% composta por Firmicutes e Bacteroidetes. Os outros filos, como Synergistetes, Verrucomicrobia, Fusobacteria e Euryarchaeota, representam um percentual menor^{6,7}.

Com o desenrolar do crescimento do indivíduo, do tipo de dieta implementada, do estilo de vida escolhido, dos hábitos e vícios diferenciados acrescidos, das características genóticas e fenóticas estabelecidas; a microbiota pode sofrer desajustes funcionais onde a interação da conexão tripla “microbiota-intestino-cérebro” fica prejudicada, o que de um modo geral, leva à compreensão de que as escolhas de um indivíduo corroboram para a manutenção ou não da saúde⁶⁻

Segundo Queipo-Ortuno *et al* (2013), a prática constante de exercícios físicos pode modificar de forma benéfica a composição da microbiota intestinal, além de diminuir as chances de levar a situações de disbiose intestinal; justificável pela liberação de neurotransmissores e hormônios durante a atividade, que faz essa comunicação entre microbiota e eixo hipotálamo-adrenal¹².

4 DISBIOSE/MICROBIOTA INTESTINAL E DEPRESSÃO

O desequilíbrio na microbiota intestinal, seja na quantidade ou distribuição de microrganismos, leva à chamada disbiose intestinal. Este fenômeno se faz presente em detrimento da perda de “boas” bactérias ou ao aumento de bactérias nocivas no intestino, devido à diminuição na ação dos metabólitos microbianos, ocorrida por alguns dos fatores influenciadores da flora intestinal, onde a emoção pode interferir na mesma e na integridade dos enterócitos^{11,13}.

Os sintomas da disbiose consistem de náuseas, vômitos, dores estomacais, mau hálito, erupção excessiva (arrotos) até mudanças de humor, ansiedade e depressão¹³. Segundo Lelis & Cols. (2020) e Porfírio *et al* (2023), este último sintoma corresponde a um transtorno neurológico (classificado como depressivo maior – sintomatologias mais graves, ou depressivo menor – cronicidade de sintomas) que tem como pontos justificáveis de expressão, diante da disbiose¹⁴:

- possível desenvolvimento de neuroinflamações e inflamações sistêmicas onde a microbiota desregulada promove inflamação crônica, interferindo na produção de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias. A ativação destas vias se faz relacionar com padrões moleculares danificados induzidos pelo estresse (DAMPs), por bactérias e seus produtos - os padrões moleculares associados a microrganismos (PAMPs)¹⁴;
- interferentes na barreira intestinal, aumento de sua permeabilidade e ativação de respostas imunes - A permeabilidade intestinal acentuada facilita a entrada de antígenos e produtos bacterianos, causando um quadro inflamatório. Este, em pacientes com depressão, apresenta todas as características cardinais: aumento de citocinas pró-inflamatórias e seus receptores, reagentes de fase aguda, quimiocinas e moléculas de adesão no sangue e líquido cefalorraquidiano¹⁴. Segundo Christofollett & Cols. (2022), a permeabilidade do

epitélio intestinal é a condição para que as bactérias do intestino e seus produtos metabólicos – os lipopolissacarídeos (LPS) e os peptídeos neuroativos – entrem em contato com SNE, sistema imunológico, corrente sanguínea e outras vias neurais, modulando diretamente o seu funcionamento. Os LPS podem agir, via receptores presentes em neurônios entéricos, em neurônios sensoriais aferentes da medula espinal e em células cerebrais. Este fato evidencia, que os LPS bacterianos podem estar relacionados com a depressão, quando as imunoglobulinas do tipo IgA e IgM séricas contra esses mesmos LPS, são encontradas nestes pacientes.

- Indução por estresse, afetando o cérebro e o comportamento – citocinas inflamatórias perturbam a neuroquímica cerebral e tornam os indivíduos mais vulneráveis à depressão e presença de disbiose intestinal.
- ação de metabólicos microbianos, onde a produção de alguns neurotransmissores no cérebro são acionados^{3,4,14}. Dentre estes temos serotonina (“hormônio da felicidade” – regula o humor, controlando os sentimentos de agressividade, o apetite, o sono, o comportamento, o ritmo circadiano, e até mesmo ajudando a controlar a temperatura corporal e a dor)^{6,8}, dopamina (controla mudanças motoras e endócrinas) e ácido gama-aminobutírico (GABA - previne a hiperexcitação). A presença de algumas bactérias no intestino, como por exemplo: *Enterococcus* spp, *Escherichia coli*, e *Streptococcus* sp, levam a instigar a produção de serotonina, e o *Bacillus* sp, pode levar à interferir na produção da dopamina. Esses hormônios afetam o estado emocional do indivíduo ao se ligarem aos respectivos receptores. Este evento faz com que o microbioma de pacientes vítimas da depressão tenha uma queda na diversidade dessas bactérias^{6,8,15}. Pertinente relatar que, em pacientes com depressão, e que fazem uso de probióticos contendo *Lactobacillus* spp e *Bifidobacterium*, spp, aumentam o neurotransmissor inibitório GABA, reduzindo os sintomas da depressão, ou seja, os resultados sugerem alterações quantitativas e qualitativas tanto da microbiota da mucosa intestinal, quanto da microbiota intestinal fecal em pacientes com síndromes intestinais e transtornos psiquiátricos depressivos^{16,17}.

Segundo Diniz & Cols.(2020) outros neurotransmissores de forma indireta também geram interferências no processo depressivo, são eles: a acetilcolina que

vai agir na comunicação entre os neurônios, ajudando no processo de transmissão de impulsos nervosos¹⁸; e a noraepinefrina (NE) um neurotransmissor secretado pelo SNC que na depressão está em declínio^{19,20}. Neste mesmo estudo, há registro interessante referente ao uso do álcool, o qual é um depressor psicotrópico do SNC, que age negativamente na regulação do GABA e serotonina, diminuindo a quantidade de seus receptores; justificando o porquê que alguns indivíduos depressivos desenvolvem intolerância à bebida alcoólica. Outro fator a esclarecer, é que o álcool pode afetar a integridade da barreira intestinal, favorecendo o deslocamento da flora bacteriana natural do intestino para outros locais orgânicos, prejudicando com isto, o eixo intestino-cérebro, podendo levar o indivíduo a transtornos neuropsíquicos como a encefalopatia hepática¹⁶.

5 CONCLUSÃO

Apesar da existência de poucos artigos sobre a relação entre microbiota intestinal e depressão envolvendo seres humanos, se observa que há referenciais de forma considerável que subsidiam tal relação; sendo justificados por envolvimento na produção de citocinas, neurotransmissores e interferências na permeabilidade intestinal. Portanto, a composição e o controle da microbiota intestinal cria uma nova perspectiva acerca da prevenção e tratamento da depressão.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Lopes WAD, Nava CFG, Medeiros DCB, Figueiredo IAO *et al.* Delevedove AAM. A conexão da microbiota e a saúde mental. Revista Contemporânea. 2024 Feb 19;4(2):e3354–4.
- 2.Chuluck JBG, Martinussi GOG, Freitas DM, Guaraná LD *et al.* A influência da microbiota intestinal na saúde humana: uma revisão de literatura. Brazilian Journal of Health Review. 2023 Aug 3;6(4):16308–22.
- 3.Lelis KCG, Brito RVNE, Pinho S, Pinho L. Sintomas de depressão, ansiedade e uso de medicamentos em universitários. Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental. 2020;(23):9–14.

4. Porfirio ALM, Tomaz NS, Castilhas JH, Miranda LB *et al.* Prevalência, aspectos clínicos e tratamento da depressão na doença de Parkinson. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2023 Dec 20;23(12):e15094–4.
5. Araújo JM, Lima JOC, Azevedo DDM, Barreto CCM. A importância da escolha do tipo de parto na formação da microbiota intestinal da criança. *Revista Enfermagem E Saúde*. 2024 Mar 4(1),220.
6. Fonseca EN, Piedade ABT, Silva MC. O estudo do eixo intestino-cérebro e sua influência em doenças neurodegenerativas - uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*. 2022 Dec 8;11(16):e281111638185.
7. Costa CM, Martins JA, Pinheiro KS, Telles PVN *et al.* Impacto da alimentação na modulação intestinal. *Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza*. 2024 Aug 21;1(1):1-8..
8. Álvarez J, Real JMF, Guarner F, Gueimonde M *et al.* Microbiota intestinal y salud. *Gastroenterología y Hepatología*. 2021 Feb 27;44(7):519-35.
9. Tonini IGO, Vaz DSS, Mazur CE. Eixo intestino-cérebro: relação entre a microbiota intestinal e desordens mentais. *Research, Society and Development*. 2020 May 23;9(7):e499974303–3.
10. Cetinkaya S, Sert H. Comportamentos de estilo de vida saudável de estudantes universitários e fatores relacionados. *Acta Paulista de Enfermagem*. 2021;12(1):30-4..
11. Mascarenhas GCM, Salles PP, Amaral MMLS. The impact of gut microbiota on sleep quality: An integrative review. *Brazilian Journal of Development*. 2021 Jul 13;7(7):70985–98.
12. Queipo-Ortuño MI, Seoane LM, Murri M, Pardo M *et al.* Gut Microbiota Composition in Male Rat Models under Different Nutritional Status and Physical Activity and Its Association with Serum Leptin and Ghrelin Levels. Sanz Y, editor. *PLoS ONE*. 2013 May 28;8(5):e65465.
13. Moreno BL, Soltero RG, Bressa C, Bailén M, Larrosa M. Modulación a través del estilo de vida de la microbiota intestinal. *Research Gate*. 2019 Jul 18;8(1):21-5..
14. Ferreira VL, Júnior DRA, Carvalho DB, Augusto MF *et al.* A relação entre a microbiota intestinal e os transtornos depressivos: uma revisão de literatura. *Revista*

Eletrônica Acervo Médico. 2022 Apr 11;7(92):13-5..

15.Christofolett GSF, Paiva NLC, Pinheiro GJ, Ferreira TC. O microbioma intestinal e a interconexão com os neurotransmissores associados a ansiedade e depressão. *Brazilian Journal of Health Review*. 2022 Feb 5(1): 3385–408.

16.Diniz JP, Neves SAO, Vieira ML. Ação dos neurotransmissores envolvidos na depressão. *Research Gate*. 2020 Dec 24(4):437-443.

17.Filatova EV, Shadrina MI, Slominsky PA. Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. *Cells*. 2021 May 21;10(6):128-5.

18.Nóbrega GGD, Martins MHR, Gomes DLL, Silva KRB, Souza AK. A influência do álcool no aparecimento de depressão e de ansiedade. *Rev. Atlas*. 2020;12(1):12-7..

19.Santana BF, Almeida MEF, Barakat B, Vinha LIL *et al*. Modulação da microbiota intestinal em indivíduos alcoolistas: uma revisão narrativa. 2023 Mar 12(3): e22612340668.

20.Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature reviews immunology*. 2016;16(1):22-4.