

PRINCIPAIS MECANISMOS QUE CORRELACIONAM A MICROBIOTA INTESTINAL COM A PATOGÊNESE DA DEPRESSÃO

THE MAIN MECHANISMS THAT CORRELATE GUT MICROBIOTA WITH PATHOGENESIS OF DEPRESSION

Angélica Cristina Milan Marese¹, Eduardo Jose Ficagna¹, Rubiani Andresa Parizotto¹, Vagner Fagnani Linartevichi²

¹Curso de Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz – FAG. ²Doutor em Farmacologia, com ênfase em Neuropsicofarmacologia. Docente do curso de Medicina do Centro Universitário da Fundação Assis Gurgacz – FAG. linartevichi@gmail.com
angelicamarese@hotmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2624-7744>

RESUMO

Introdução: A depressão representa um grave problema de saúde pública, modificando significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Sem um mecanismo biológico completamente estabelecido que desencadeie seus sintomas característicos, envolve diversos fatores etiológicos, como a modificação da microbiota intestinal, a qual participa da comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro. Devido à disbiose, alterações na comunicação desse eixo podem ter uma correlação direta com patologias mentais, como a depressão. **Objetivos:** Realizou-se uma revisão bibliográfica para revisitar 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. **Metodologia:** A pesquisa incluiu dados de 35 artigos científicos publicados entre 2002 e 2018 nas bases de dados do Pubmed e Scielo, acerca do tema proposto. **Resultados:** A microbiota intestinal é importante para a função do SNC, devido à comunicação bidirecional intestino-cérebro, permitindo que este influencie nas funções gastrintestinais e imunológicas. Como a microbiota regula o epitélio intestinal, fatores emocionais podem interferir na composição da mesma e na integridade dos enterócitos. A disbiose interfere na produção de citocinas e altera a permeabilidade intestinal - quando acentuada, produtos bacterianos desencadeiam um quadro inflamatório, evidenciado em pacientes com depressão. Estes também podem apresentar diferenças na composição da microbiota e seu tratamento com probióticos específicos podem reduzir sintomas depressivos. **Conclusão:** Apesar dos escassos estudos em humanos, há intensa inter-relação entre microbiota, eixo intestino-cérebro e patologias mentais. Portanto, a modulação da microbiota cria uma nova perspectiva acerca da fisiopatogenia, prevenção e tratamento da depressão.

Palavras-chave: Depressão. Microbiota intestinal. Disbiose intestinal.

ABSTRACT

Introduction: Depression represents a serious public health problem, significantly affecting patients' quality of life. Without a fully established biological mechanism that triggers its characteristic symptoms, it involves different etiological factors, like modification of the gut microbiota, which participates in the bidirectional communication on the gut-brain axis. Despite of the dysbiosis, changes in the communication of this axis may have a direct correlation with the mental pathologies,

like depression. **Objectives:** A literature review was carried out to revisit the main mechanisms that correlate the gut microbiota with the pathogenesis of depression and the relation of this modulation as a therapeutic option for this pathology. **Methodology:** The study included data from 35 scientific articles published between 2002 and 2018 in the Pubmed and Scielo databases, about the proposed topic. **Results:** The gut microbiota is important for CNS function despite of bidirectional gut-brain communication, allowing it to influence gastrointestinal and immunological functions. As the microbiota regulates the gut epithelium, emotional factors can interfere with this composition and the integrity of enterocytes. Dysbiosis interferes with the production of cytokines and changes gut permeability - when accentuated, bacterial products trigger an inflammatory condition, evidenced in patients with depression. These can also present differences in the microbiota's composition and the treatment with specific probiotics may reduce depressive symptoms. **Conclusion:** Despite the scarce studies in humans, there is an intense interrelationship between microbiota, gut-brain axis and mental pathologies. Therefore, the modulation of microbiota creates a new perspective on the physiopathology, prevention and treatment of depression. **Keywords:** Depression. Gut microbiota. Gut dysbiosis.

1.INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença comum, dispendiosa e recorrente, que afeta mais de 300 milhões de pessoas globalmente (WHO, 2017). Caracteriza-se por humor triste, vazio ou irritável, variações nítidas no afeto, relacionadas a alterações somáticas, cognitivas e neurovegetativas, que comprometem significativamente a capacidade do indivíduo em realizar as atividades cotidianas, com diferentes aspectos de duração, momento ou etiologia presumida (APA DSM-5, 2014). Está associada à considerável morbidade e, quando duradoura e com intensidade moderada ou grave, pode, em casos extremos, levar ao suicídio, devido ao sofrimento excessivo (WHO, 2017).

Sem um mecanismo biológico completamente estabelecido, envolve o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal, fatores genéticos e de crescimento, deficiência de monoaminas, estresse e outros possíveis mecanismos (BELMAKER e AGAM, 2008), como a alteração da microbiota intestinal (JIANG *et al*, 2015). Esta desempenha diversas funções no organismo, entre as quais se destaca a participação na comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro (CRYAN e DINAN, 2012).

Modificações na comunicação desse eixo e, especialmente, na composição da microbiota intestinal, decorrente de fatores, como idade, dieta, estresse, uso de antibióticos, pré-bióticos e pró-bióticos, estado imunológico, pH e trânsito intestinal (SAAVEDRA, 2007; ALMEIDA *et al*, 2009; DE FILIPPO *et al*, 2010; YATSUNENKO *et al*, 2012; RAJILIC-STOJANOVIC *et al*, 2013), desencadeiam a disbiose intestinal, a qual está relacionada a diversas doenças, pelo predomínio de bactérias patogênicas sobre aquelas consideradas benéficas (POVOA, 2002). As alterações na comunicação ao longo do eixo intestino-cérebro, devido à disbiose, mostram ser importantes na correlação com patologias mentais, como a depressão, a ansiedade, o Alzheimer, entre outras (YARANDI *et al*, 2016).

Desse modo, foi realizada uma revisão bibliográfica para visitar os principais mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da depressão, especificamente, e também se sua modulação pode ser uma opção terapêutica para essa patologia mental.

2.METODOLOGIA

Para esta revisão bibliográfica realizou-se uma pesquisa no banco de dados do PubMed e Scielo, utilizando-se palavras-chave, como “depressão”, “microbiota intestinal” e “disbiose intestinal” e seus correlatos em inglês, “depression”, “gut microbiota”, “gut dysbiosis”, respectivamente. Artigos científicos adicionais foram obtidos das listas de referências nas publicações encontradas na pesquisa inicial. Foram selecionados 35 artigos publicados entre 2002 e 2018 relacionados ao tema proposto.

3.RESULTADOS E DISCUSSÕES

Inúmeros autores reconhecem a comunicação bidirecional intestino-cérebro, via sistema nervoso autônomo (SNA), sistema nervoso entérico (SNE), sistemas neuroendócrino e imunológico, destacando-se a importância da microbiota intestinal para a função do sistema nervoso central (SNC) (HEIJTZ *et al*, 2011; CLARKE *et al*, 2013; FOSTER e NEUFELD, 2013). Essa comunicação integra as sinalizações neural, hormonal e imunológica entre a microbiota e os seus metabólitos com o cérebro, permitindo que este influencie nas funções gastrintestinais e imunológicas.

Como a microbiota regula as características do epitélio intestinal e, conseqüentemente, o SNE e o sistema imunológico, fatores emocionais podem interferir na composição da mesma e na integridade dos enterócitos (JONGE, 2013; PUTIGNANI *et al*, 2014). O predomínio de microrganismos patogênicos, devido ao desequilíbrio da flora intestinal, aumenta a liberação de toxinas, a inflamação e a permeabilidade do epitélio intestinal, o que ativa o sistema nervoso parassimpático e os neurônios aferentes da medula espinal, os quais são responsáveis por modular o SNC e o SNE, regulando as características epiteliais intestinais (LANDEIRO, 2016).

A disbiose também interfere na produção de citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias. A ativação de vias inflamatórias relaciona-se com padrões moleculares danificados induzidos pelo estresse (DAMPs), por bactérias e seus produtos, os padrões moleculares associados a microrganismos (PAMPs) (MILLER e RAISON, 2016). Ademais, de acordo com Passos (2013), a permeabilidade intestinal acentuada possibilita a penetração de antígenos e produtos bacterianos, causando um quadro inflamatório. Este, evidenciado em pacientes com depressão, possui todas as características cardinais: aumento de citocinas pró-inflamatórias e seus receptores, reagentes de fase aguda, quimiocinas e moléculas de adesão no sangue e no líquido cefalorraquidiano (MILLER e RANSON, 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 – os lipopolissacarídeos (LPS) e os peptídeos neuroativos – entrem em contato com SNE, o sistema imunológico, a corrente sanguínea e outras vias neurais, modulando diretamente o seu funcionamento.

Os LPS podem atuar via receptores presentes em neurônios entéricos, em neurônios sensoriais aferentes da medula espinal e em células cerebrais. Quando ativam receptores *toll-like* da micróglia, por exemplo, causam liberação direta de

citocinas inflamatórias no SNC ou sua liberação indireta no trato gastrointestinal. Há evidências de 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 em pacientes que apresentem depressão ou fadiga crônica (YARANDI *et al*, 2016).

Sabe-se que o sistema imunológico também recebe informações regulatórias neurais. As fibras colinérgicas presentes na mucosa intestinal e uma rede composta por interneurônios aferentes, eferentes e células da glia, têm relação com a secreção, a motilidade e, provavelmente, com a resposta inflamatória. A proximidade de espaço das células do sistema imunológico, especificamente de células T e B, com terminações nervosas simpáticas, foi demonstrada em estudos, inferindo a existência dessa comunicação direta (JONGE, 2013).

Sugere-se ainda que a desregulação do eixo intestino-cérebro decorre de doenças inflamatórias intestinais, por distúrbios funcionais (BRAVO *et al*, 2012). Processos inflamatórios relacionam, por exemplo, o estresse com a depressão (MILLER e RAISON, 2016), o qual determina o predomínio de uma bactéria sobre os demais filis da microbiota (RAJILIC-STOJANOVIC *et al*, 2013; GRENHAM *et al*, 2011; BORRE *et al*, 2014). As alterações na composição da microbiota induzidas pelo estresse podem afetar o cérebro e o comportamento – citocinas inflamatórias perturbam a neuroquímica do cérebro e tornam os indivíduos mais vulneráveis à ansiedade e à depressão. Do mesmo modo, pode-se explicar a associação entre pacientes com doença inflamatória intestinal que, muitas vezes, também sofrem das mesmas patologias mentais (JONGE, 2013).

Um estudo realizando bulbectomia em ratos induziu nessa população sinais de isolamento e sintomas depressivos. As alterações nervosas tiveram impacto moderado na morfologia intestinal desses animais, causando-lhes síndromes disabsortivas e síndromes inflamatórias intestinais. Correlacionando os achados com os seres humanos, pode-se explicar o aparecimento de espectro depressivo e ansioso em pacientes com doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn e a retocolite ulcerativa, assim como a perpetuação e o agravamento dessas patologias quando esses pacientes encontram-se estressados ou emocionalmente instáveis (SAVIGNAC *et al*, 2011; FINGER *et al*, 2011).

De acordo com os estudos de Tillisch *et al* (2013), a alteração da composição da microbiota intestinal, devido à administração de probióticos, podem sugerir uma redução nas respostas de uma rede funcional contendo córtices afetivos, viscerossensoriais e somatossensoriais, que promoveram alterações na atividade intrínseca do cérebro em repouso e nas conexões com o mesencéfalo, o que poderia explicar as diferenças observadas na atividade afetiva. Dessa forma, Dinan, Stanton e Cryan (2013) sugerem que os probióticos, conhecidos como psicobióticos, podem alterar as regiões do cérebro que controlam o processamento central das emoções e das sensações. Nesse caso, os psicobióticos podem impactar positivamente nos sintomas de depressão e de ansiedade. Logo, a modulação do eixo intestino-cérebro pode ser relevante no tratamento de distúrbios gastrointestinais, obesidade, humor e ansiedade (DINAN e CRYAN, 2013).

Sabe-se também que algumas bactérias liberam, como metabólitos secundários, neurotransmissores e/ou neuromoduladores, como a serotonina, que regula o humor, o sono, o apetite, o comportamento, o ritmo circadiano e os movimentos intestinais (LYTE, 2011). Assim, o desequilíbrio metabólico do triptofano, precursor da molécula neurotransmissora serotonina, relaciona-se com doenças

gastrintestinais e alterações cerebrais, determinando o estado de saúde mental por sinalização (BORRE *et al*, 2014; CRYAN e DINAN, 2012; O'MAHONY *et al*, 2015).

Além disso, estudos demonstram que há diferença na composição da microbiota em pacientes com depressão, pelo aumento dos Bacteroidetes e Proteobactérias e diminuição dos Firmicutes (JIANG *et al*, 2015). Ainda, o uso de pró-bióticos contendo *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. aumentam o neurotransmissor inibitório GABA, reduzindo sintomas de ansiedade e depressão (BRAVO *et al*, 2011; BARRETT *et al*, 2012). 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 (DINAN e CRYAN, 2013).

Atualmente, não existem dados publicados na literatura acerca da utilização de probióticos em pacientes clinicamente deprimidos e, portanto, não existem protocolos de tratamento estabelecidos para a sua administração. Contudo, estudos realizados em modelos animais denotam uma boa perspectiva futura para o tratamento desses pacientes com os psicobióticos (DINAN, STANTON e CRYAN, 2013; KELLY *et al*, 2016), visto que sua utilização exerce um efeito positivo no humor e na ansiedade de indivíduos saudáveis (MESSAOUDI *et al*, 2011) e podem oferecer uma nova e útil abordagem terapêutica de distúrbios neuropatológicos e/ou terapias adjuntas em transtornos psiquiátricos (LOGAN e KATZMAN, 2005).

4. CONCLUSÃO

Apesar dos escassos estudos em humanos, fica claro que existe uma inter-relação intensa entre a microbiota, o eixo intestino-cérebro e as patologias mentais, de modo que, cria-se, portanto, uma nova perspectiva acerca da fisiopatogenia, prevenção e tratamento da depressão, com a modulação da microbiota intestinal. A modulação do eixo do cérebro - intestino, ainda que não de forma exclusiva, está sendo vista como um alvo atraente para o desenvolvimento de novos tratamentos para uma variedade de distúrbios gastrintestinais e psiquiátricos.

5. REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. B. *et al*. Disbiose intestinal. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v.24, n.1, p. 58-65, 2009.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA) DSM-5: **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. Artmed Editora, 2014.

BARRETT, E. *et al*. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. **Journal of applied microbiology**, v. 113, n. 2, p. 411-417, 2012.

BELMAKER, R. H.; AGAM, G. Major depressive disorder. **New England Journal of Medicine**, v.358, n.1, p. 55-68, 2008.

BORRE, Y. E. *et al*. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. **Trends in molecular medicine**, v. 20, n. 9, p. 509-518, 2014.

BRAVO, J. A. *et al.* Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 108, n. 38, p. 16050-16055, 2011.

BRAVO, J. A. *et al.* Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. **Current Opinion in Pharmacology**, v.12, p.667–672, 2012.

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.

CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature reviews neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 701, 2012.

DE FILIPPO, C. *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 107, n. 33, p. 14691-14696, 2010.

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.

DINAN, T. G.; STANTON, C.; CRYAN, J. F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. **Biological psychiatry**, v. 74, n. 10, p. 720-726, 2013.

FINGER, B. C.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Highfat diet selectively protects against the effects of chronic social stress in the mouse. **Neuroscience**, v. 192, p.351–60, 2011.

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.

GRENHAM, S. *et al.* Brain-gut-microbe communication in health and disease. **Frontiers in Physiology**, 2, 94, 2011.

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.

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.

KELLY, J. R. *et al.* Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. **Annals of Epidemiology**, v. 26, n. 5, p. 366-372, 2016.

LANDEIRO, J. A. V. P. **Impacto Da Microbiota Intestinal Na Saúde Mental**. 2016. Dissertação (Mestrado Integrado Ciências Farmacêuticas) - Instituto Superior De Ciências Da Saúde Egas Moniz.

LOGAN, A. C.; KATZMAN, M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. **Medical hypotheses**, v. 64, n. 3, p. 533-538, 2005.

LYTE, M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: microbial endocrinology in the design and use of probiotics. **Bioessays**, v. 33, n. 8, p. 574-581, 2011.

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.

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**, v. 105, n. 5, p. 755-764, 2011.

O'MAHONY, S. M. *et al.* Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. **Behavioural Brain Research**, 277, 32–48, 2015.

PASSOS, M. C. F. Síndrome do intestino irritável pós-infecção intestinal. **Jornal Brasileiro de Medicina**, v.101, n.3, p. 7-13, 2013.

POVOA, H. **O cérebro desconhecido: como o sistema digestivo afeta nossas emoções, regula nossa imunidade e funciona como um órgão inteligente**. Rio de Janeiro: Objetiva, 2002.

PUTIGNANI, L. *et al.* The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. **Pediatric Research**, 2014.

RAJILIC-STOJANOVIC, M. *et al.* Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. **Environmental microbiology**, v. 15, n. 4, p. 1146-1159, 2013.

SAAVEDRA, J. M. Use of probiotics in pediatrics: rationale, mechanisms of action, and practical aspects. **Nutrition in clinical practice**, v. 22, n. 3, p. 351-365, 2007.

SAVIGNAC, H. M. *et al.* The effects of repeated social interaction stress on behavioural and physiological parameters in a stress-sensitive mouse strain. **Behav Brain Res**, v. 216, p.576–84, 2011.

TILLISCH, K. *et al.* Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. **Gastroenterology**, v. 144, p.1394–401, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Depression**. Factsheet Updated in February 2017. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>> Acesso em: 23 jul.2018.

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.

YATSUNENKO, T. *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 222, 2012.