

## **EIXO INTESTINO-CÉREBRO: CORRELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL COM O TRANSTORNO DE DEPRESSÃO MAIOR GUT-BRAIN AXIS: CORRELATION OF GUT MICROBIOTA WITH MAJOR DEPRESSION DISORDER**

Carolina Silveira Becman<sup>1</sup>; Mariana Andrade do Nascimento<sup>1</sup>; Mariana Ramos Bueno Rivas<sup>1</sup>; Omara Machado Araujo de Oliveira<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Nutrição, Centro Universitário IBMR, Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>2</sup> Docente do curso de Nutrição, Centro Universitário IBMR, Rio de Janeiro, Brasil.

**Resumo:** A função cerebral é influenciada pelo equilíbrio da microbiota intestinal, o qual pode impactar no desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos, como o transtorno da depressão maior (TDM). Nesse sentido, a presente revisão objetiva aprofundar a relação entre a microbiota e a depressão, de modo a concluir se o controle da disbiose intestinal por meio de tratamentos nutricionais e suplementação de psicobióticos interfere nos sintomas dessa patologia. Para tais fins, examina-se a fisiologia do eixo intestino-cérebro, discutindo as evidências científicas que sugerem uma ligação entre a saúde gastrointestinal e a depressão, considerando o potencial de intervenções dietéticas e de suplementações psicobióticas no tratamento do TDM. Trata-se de revisão narrativa que apresenta análise geral sobre o tema em referência, por meio do estudo de bibliografias científicas. Foram considerados artigos contendo estudos clínicos e pré-clínicos, revisões e meta-análise, além de pesquisas originais. Conclui-se que há dados suficientes para viabilizar o uso de psicobióticos como terapia coadjuvante ao tratamento com fármacos ao TDM. Por meio da modulação intestinal, há maior estímulo para a síntese e metabolismo de substâncias neuroprotetoras, resultando na melhora de sintomas psicológicos. A estratégia dietoterápica que apresenta melhores resultados é voltada para uma alimentação anti-inflamatória alinhada à suplementação de probióticos de multiespécies em grandes dosagens e em curto período, demonstra-se que a nutrição tem papel essencial para promover saúde e equilíbrio ao organismo por contribuir para a prevenção de transtornos psiquiátricos, mas também outras patologias distintas.

**Palavras-chave:** Eixo intestino-cérebro. Microbiota intestinal. Disbiose. Depressão. Distúrbios psiquiátricos.

**Abstract:** Brain function is influenced by the balance of the intestinal microbiota, which can impact the development of neuropsychiatric disorders, such as major depression disorder (MDD). This review delves into the relationship between microbiota and depression, to conclude whether the control of intestinal dysbiosis through nutritional treatments and psychobiotic supplementation interferes with the symptoms of this pathology. To these ends, the physiology of the gut-brain axis is examined, discussing the scientific evidence that suggests a link between gastrointestinal health and depression, considering the potential of dietary interventions and psychobiotic supplements in the treatment of MDD. This is a narrative review that presents a general analysis of the topic in question, through the study of scientific bibliographies. Articles that contained clinical and pre-clinical studies, reviews, and meta-analyses, as well as original research were considered. In conclusion, sufficient data were found to enable the use of psychobiotics as an adjunctive therapy to medication treatment for MDD. Through intestinal modulation, there is greater stimulation for the

synthesis and metabolism of neuroprotective substances, resulting in an improvement in psychological symptoms. The nutrition therapy strategy that presents the best results is focused on a controlled anti-inflammatory diet and the supplementation of probiotics from multiple species in large doses and in a short period of time, demonstrating that nutrition plays an essential role in promoting health and balance in the body by contributing to the prevention of psychiatric disorders, but also other distinct pathologies.

**Keywords:** Gut-brain axis. Gut Microbiota. Dysbiosis. Depression. Psychiatric disorders.

## **1 INTRODUÇÃO – A IMPORTÂNCIA DA SAÚDE DA MICROBIOTA INTESTINAL NA ETIOLOGIA DA DEPRESSÃO**

O equilíbrio do funcionamento do corpo humano depende de processos vitais que são desempenhados e mantidos por vários níveis estruturais do organismo, tais como tecidos, órgãos e sistemas. A estreita e mútua relação dessas estruturas forma um delicado sistema que se conecta com o objetivo precípua de preservação da vida e saúde (CARREIRO; PEREIRA, 2022).

Dentre as referidas relações estruturais, a conexão entre o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso, conhecida como eixo intestino-cérebro, ganhou destaque nos últimos anos nas comunidades científicas, considerando os diversos estudos recentes que demonstram que as comunicações bidirecionais desses sistemas exercem papel essencial para a homeostase fisiológica e que, em sentido contrário, seu comprometimento pode estar relacionada à diversos distúrbios neuropsiquiátricos (RUTSCH; KANTSJÖ; RONCHI, 2020).

Conforme vem sendo solidificado pelas pesquisas voltadas ao tema, a relação observada entre cérebro e intestino tem implicações profundas para a saúde mental, vez que o estado do nosso trato gastrointestinal pode influenciar diretamente o nosso sistema nervoso central (SNC). O transtorno de depressão maior (TDM), em particular, tem sido objeto de investigação intensa neste contexto, revelando uma conexão intrínseca entre a microbiota intestinal, inflamação sistêmica e os sintomas depressivos (GOH, 2019).

Nessa esteira, a microbiota intestinal, composta por um vasto e diverso conjunto de microrganismos que residem no trato gastrointestinal (TGI), desempenha um papel crucial na manutenção do equilíbrio e saúde do organismo e, especialmente, no correto funcionamento do SNC.

Há uma extensa variedade de espécies que formam a microbiota. Sua composição, a qual é individual e única, começa a ser determinada a partir do nascimento, com a escolha da via de parto e amamentação, e é modulada ao longo da vida por hábitos como alimentação, higiene pessoal e consumo frequente de medicamentos como antibióticos e inibidores de bomba de próton. Tais fatores podem determinar a proporção quantitativa da microbiota, o que influencia diretamente no seu equilíbrio ou desequilíbrio e, conseqüentemente, no efeito protetor da barreira intestinal (PEREIRA, 2019).

Em breve síntese, o desequilíbrio proporcional de microrganismos positivos ou negativos para a saúde, mais conhecido como disbiose, altera a integridade da barreira intestinal e piora a tolerância imunológica, contribuindo para a translocação de bactérias para fora do trato

gastrointestinal e para o surgimento das doenças psiquiátricas, como o transtorno de depressão (MARESE, 2019).

Ao compreender a importância da saúde da microbiota intestinal na etiologia da depressão, poderemos abrir novas perspectivas para o diagnóstico precoce, prevenção e tratamento desse transtorno mental. O presente estudo representa um passo em direção a uma abordagem mais abrangente e holística para a saúde mental, reconhecendo que a mente e o corpo estão intrinsecamente conectados por meio do eixo intestino-cérebro.

Nesse sentido, no decorrer desta análise, será examinada a fisiologia do eixo intestino-cérebro por meio da discussão acerca das evidências científicas que sugerem uma ligação entre a saúde gastrointestinal e a depressão, sendo analisados os mecanismos subjacentes que podem explicar essa relação complexa. Além disso, será considerado o potencial de intervenções dietéticas e de suplementações psicobióticas como ferramentas terapêuticas inovadoras no tratamento do TDM, abrindo novas perspectivas para o campo da nutrição clínica.

## 2 MÉTODO

Trata-se de revisão narrativa que apresenta análise geral sobre o tema em referência. Para essa finalidade, foram realizadas consultas às seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed/Medline (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) e Google Acadêmico. Foram utilizadas como palavras-chave, em português e inglês, “depressão”, “microbiota intestinal”, “disbiose intestinal”, “eixo intestino-cérebro” e “distúrbios psiquiátricos”.

Foram obtidos artigos científicos adicionais nas listas de referências das publicações identificadas na análise inicial, sendo selecionados 34 (trinta e quatro) artigos, publicados entre os anos 2008 e 2023, e 2 (dois) livros dos anos 2019 e 2022, referentes ao tema proposto. Foram considerados artigos que continham estudos clínicos e pré-clínicos, revisões e meta-análise, além de análise de pesquisas originais. Foram excluídos artigos em duplicidade e com idiomas diferentes dos mencionados.

## 3 RESULTADOS

O estado clínico de um indivíduo é ditado pela interação do intestino e o meio exterior a ele, uma vez que a resposta imunológica do organismo depende intrinsecamente da saúde e integridade de sua mucosa gástrica, a qual deve ser impermeável para exercer sua função de barreira, impedindo o tráfego desordenado de microrganismos, nutrientes e poluentes para dentro da corrente sanguínea, evitando assim uma inflamação sistêmica (FASANO, 2020).

Desequilíbrios na microbiota intestinal estão associadas a vários tipos de patologias, dentre elas o TDM, uma vez que os microrganismos presentes no intestino podem produzir ou estimular a produção de neurotransmissores como serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA) e dopamina, que funcionam como mensageiros químicos responsáveis por passar informações entre neurônios (RUTSCH; KANTSJÖ; RONCHI, 2020).

Apesar dos transtornos psiquiátricos serem relacionados à questões multifatoriais, a sinergia no funcionamento químico do cérebro juntamente à saúde gastrointestinal influencia

diretamente a homeostase do sistema nervoso central (RUTSCH; KANTSJÖ; RONCHI, 2020). A modulação intestinal vem se mostrando um importante caminho para otimizar a síntese e metabolismo dos referidos neurotransmissores, resultando, assim, na melhora de sintomas psicológicos (TIAN, 2022).

Diferentes estratégias foram adotadas para modulação intestinal em pacientes com depressão, destacando-se aquelas que adotaram o uso de probióticos com diversas espécies, em dosagens significativas e cuja suplementação foi realizada em período temporal reduzido, sendo avaliada a individualidade de cada paciente (MITREA, 2022).

De toda forma, em geral, os casos analisados no presente estudo demonstram melhoras promissoras no quadro do TDM, as quais devem ser capazes de incentivar a realização de novos estudos com análises mais profundas em grupos mais controlados, visando trazer maiores esclarecimentos sobre determinados parâmetros inerentes ao tema que ainda não podem ser considerados como definidos.

### 3.1 MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal é constituída por diversos microrganismos como vírus, fungos, protozoários e, principalmente e majoritariamente, por bactérias, as quais possuem centenas de espécies diferentes e são fundamentais na participação da produção de metabólitos que possuem influência significativa na saúde do hospedeiro. Os gêneros mais comuns encontrados no TGI são *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus* e *Fusobacterium*, mas também são comumente conhecidos os gêneros *Escherichia* e *Lactobacillus* (PEREIRA, 2019).

A colonização da microbiota intestinal se inicia desde o momento do nascimento, sendo originária da microbiota materna e influenciada pela via de parto. Os indivíduos nascidos de parto vaginal apresentam maior concentração de *Bacteroides*, *Bifidobacterias* e *Lactobacillus* e apresentam maior diversidade da microbiota, a qual se assemelha com a da mãe. Já os nascidos por cesárea apresentam microbioma similar ao da pele materna e do ambiente hospitalar, com menor diversidade de gêneros bacteróides (WILKINS, 2019).

O equilíbrio da microbiota do TGI e a determinação das bactérias colonizantes é modulado ao longo da vida por fatores internos e externos, dentre os quais destacam-se hábitos alimentares, herança genética, idade, hábitos de higiene, a prática regular de exercício físico, manejo do estresse e a ingestão frequente e prematura de medicamentos, como antibióticos. O reflexo de tais fatores pode determinar o desenvolvimento de diferentes patogêneses a partir do perfil microbiano identificado em cada indivíduo (PEREIRA, 2019).

As bactérias que colonizam o TGI podem ser classificadas como Gram-positivas e Gram-negativas por meio da realização do teste de coloração de Gram, o qual permite a sua diferenciação em observância à espessura da camada de peptidoglicanos que forma a membrana bacteriana. As bactérias Gram-positivas apresentam peptidoglicanos em maior volume e posicionados na parte externa da membrana, enquanto as bactérias Gram-negativas restam posicionadas entre camadas de fosfolipídios, com a presença de endotoxinas ou lipopolissacarídeos (LPS) (PEREIRA, 2019; KALINKOVICH, 2019).

Os peptidoglicanos que formam a membrana das bactérias Gram-positivas incitam a imunidade inata (ou natural) do organismo por meio do estímulo à produção de proteínas com domínio de ligação à nucleotídeos e oligomerização (NOD), que participam na síntese de peptídeos antimicrobianos (AMP) e de mucina, responsáveis pelas reações que formam MAMPs no intestino, induzindo à homeostase do TGI. Por sua vez, o LPS presente nas bactérias Gram-negativas tem potencial de proporcionar respostas inflamatórias a depender do grau de permeabilidade intestinal (PEREIRA, 2019; KIM, 2018).

Apesar da aparente divisão em bactérias benéficas e prejudiciais por meio da divisão entre Gram-positivas e Gram-negativas, a proporcionalidade e o equilíbrio entre ambos os gêneros no TGI são importantes para a saúde do organismo humano. Bactérias Gram-positivas e Gram-negativas são responsáveis pela produção de metabólitos característicos, como o acetato, propionato e butirato, que propicia efeito protetor da barreira intestinal (PEREIRA, 2019).

### 3.2 EIXO INTESTINO-CÉREBRO E DISTÚRBIOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

A compreensão da intrincada rede de interações entre o intestino e o cérebro é uma área de crescente interesse na pesquisa biomédica, destacando a interdependência entre sistemas aparentemente distintos. Tais interações são sintetizadas no conceito do eixo intestino-cérebro, que se define como sistema de comunicação bidirecional composto pelas vias de sinalização mútuas entre o Sistema Nervoso Central (SNC) e o TGI, as quais tem como objetivo principal permitir que os sinais gerados pelo cérebro influenciem a resposta dada pela microbiota intestinal e a reação visceral transmitida ao cérebro (WILKINS, 2019; FORSYTHE, 2014).

O eixo intestino-cérebro consiste, em síntese, em redes de comunicação complexas entre o cérebro, medula espinhal, sistema nervoso autônomo (SNA), sistema nervoso entérico (SNE), sistema endócrino (SE) e eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), de modo que há diversas vias pelas quais a microbiota intestinal pode atuar na modulação desse sistema complexo: seja endócrina, imune ou neural (WILKINS, 2019).

As vias aferentes que conduzem sinais do intestino para o SNC são fundamentais para a rede bidirecional ora em análise. O nervo vago, uma via principal, conecta o TGI ao tronco cerebral, transmitindo informações neuronais, endócrinas e imunológicas sobre a motilidade, a distensão e o estado inflamatório do intestino. Essas fibras aferentes estabelecem uma ligação direta entre o órgão digestivo e áreas específicas do cérebro associadas à regulação autonômica e emocional (BANFI, 2021).

Já a ativação do eixo HPA participa na regulação da secreção do hormônio cortisol, conhecido como hormônio do estresse, um modulador imunossupressor que interage com a permeabilidade e a função de barreira intestinal, além de ter potencial de alterar a composição da microbiota intestinal (PEREIRA, 2019).

Não bastando, os metabólitos produzidos pelas bactérias intestinais, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), GABA, histamina, dopamina e serotonina, por exemplo, também atuam como mediadores da conexão entre o intestino e o cérebro, mas sua rota de interação é limitada por não conseguirem transpassar a barreira hematoencefálica, que regula a resposta cerebral aos estímulos intestinais. De todo modo, os neurotransmissores tem

potencial de influenciar o papel cerebral por meio do nervo vago, de forma que as interações entre a microbiota intestinal e o cérebro, em geral, se mostram fundamentais para a saúde neurológica do hospedeiro (PEREIRA, 2019; HORN, 2022).

Nesse sentido, quando se verifica a alteração no equilíbrio da microbiota intestinal, as vias de sinalização também são desreguladas o que, conseqüentemente, enseja na alteração de permeabilidade da barreira hematoencefálica, relacionada a diversas condições neuroinflamatórias, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, ansiedade e transtorno de depressão maior (TDM) (RUTSCH, 2020).

### 3.3 MICROBIOTA INTESTINAL E O TRANSTORNO DA DEPRESSÃO MAIOR

Para fins da presente análise, cumpre esclarecer que o TDM é uma doença crônica não transmissível que possui altas taxas de prevalência em pessoas de todas as idades e origens, com notável potencial de associação a outras condições clínicas, como o transtorno de ansiedade. O quadro de sintomas da depressão inclui a sensação de tristeza, culpa, incapacidade de sentir prazer e alegria, falta de energia, lentificação do pensamento, falta de memória, insônia ou hipersonia e alterações no apetite (BRITO, 2022).

Como visto, alterações na composição da microbiota intestinal podem ser correlacionadas a desajustes no desempenho funcional de sistemas bidirecionais, tal como o eixo intestino-cérebro, resultando em potencial para contribuir com a fisiopatologia de transtornos mentais, abrangendo o TDM.

Estudos científicos tem demonstrado que os microrganismos encontrados no TGI são responsáveis pela produção de neurotransmissores de igual classificação aos encontrados no cérebro: os *Bacillus*, por exemplo, se relacionam à produção de dopamina, molécula associada à sensação de prazer e recompensa, enquanto os *Enterococcus*, por sua vez, se ligam à produção de serotonina, um importante neurotransmissor cerebral conhecido por seu papel na regulação do humor, que também age na reparação de células danificadas nos pulmões e no fígado, além de ser fundamental para o desenvolvimento cardiovascular e regulação da densidade óssea (PEREIRA, 2019; WALL, 2014).

Nesse sentido, os neurotransmissores originários dos microrganismos presentes no TGI tem potencial para induzir que as células epiteliais liberem moléculas que podem modular os sinais neurais no âmbito do SNE, demonstrando, por consequência, que a composição da microbiota e a sua correspondente produção de neurotransmissores pode afetar o comportamento e a saúde mental do hospedeiro (WALL, 2014).

Análises demonstram que alterações na microbiota intestinal são capazes de influenciar o metabolismo do triptofano, aminoácido precursor da serotonina. A diminuição da disponibilidade de serotonina simultaneamente à produção de metabólitos neuroativos é uma característica importante da depressão, o que indica que as modificações no metabolismo do triptofano podem estar envolvidos nesse transtorno (GAO, 2019).

Não bastando, a ação da serotonina também é afetada pelo aumento da liberação do hormônio cortisol em situações de estresse, sendo verificada a redução dos níveis do aminoácido glutamina, levando ao aumento da permeabilidade da barreira intestinal a componentes tóxicos, ativando a inflamação a nível sistêmico e gerando efeitos prejudiciais à saúde, como a depressão (BUTLER, 2019).

Estudos recentes também correlacionaram o aumento ou diminuição de determinadas cepas com o TDM, verificando que a composição da microbiota em pacientes com depressão é diferenciada pelo aumento dos *Bacteroidetes*, *Protobacterias* e *Actinobacterias* diminuição dos *Firmicutes*, demonstrando a profunda variabilidade interindividual da microbiota e a proporcionalidade diminuída de bactérias benéficas em comparação a bactérias nocivas de tais indivíduos (JIANG, 2015).

Em outra vertente, diferentes metabólitos produzidos pelos microrganismos, como os AGCC, também podem ser utilizados para relacionar a depressão e a microbiota intestinal. Estudo já avaliou a concentração dos AGCC nas fezes de pacientes com depressão em comparação a pacientes saudáveis, ocasião na qual foi observada que as fezes destes últimos possuíam maiores concentrações de todos os AGCC, exceto pelo ácido capróico (SKONIECZNA-ŻYDECKA, 2022).

Ressalte-se que os AGCC são produzidos por meio de fibras e que, no estudo em questão, não foram identificadas diferenças relevantes no consumo desses polissacarídeos, o que permite levar à conclusão de que o perfil da microbiota intestinal dos dois grupos analisados interfere na concentração de AGCC nas fezes, e, conseqüentemente, correlaciona o resultado com as causas do TDM (SKONIECZNA-ŻYDECKA, 2022).

#### 3.4 MODULAÇÃO INTESTINAL VIA DIETOTERAPIA COMO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DA DEPRESSÃO MAIOR

Como efeito do crescimento dos dados sobre a relação da microbiota intestinal com o TDM, é possível verificar o surgimento de diferentes estratégias dietoterápicas para tratamento dessa condição, tendo como premissa a modulação da microbiota do TGI, especialmente por meio da dietoterapia (HOU, 2022; BERDING, 2022).

De modo geral, a modulação intestinal objetiva o equilíbrio da microbiota por meio da proteção do epitélio intestinal, da oferta de nutrientes essenciais para a produção de substâncias importantes para o organismo, como a serotonina, e da redução da frequência na exposição a agentes inflamatórios e disruptores do metabolismo, como açúcar consumido em excesso, aditivos alimentares e toxinas encontradas em alimentos farináceos (PEREIRA, 2019).

Nessa esteira, o padrão de consumo alimentar é fator essencial para determinar as cepas bacterianas dominantes no TGI, vez que notadamente, uma alimentação rica em gorduras e açúcares e pobre em fibras conduz ao desequilíbrio da microbiota intestinal, propiciando o desenvolvimento do transtorno depressivo. Sendo assim, um planejamento dietético que objetive a modulação intestinal deve analisar o contexto alimentar do paciente para verificar o consumo de alimentos com padrão alergênico que podem intervir no equilíbrio da microbiota (PEREIRA, 2019; AKBARALY, 2016).

Além da revisão dos alimentos que têm potencial para aumentar a suscetibilidade à depressão por intervir no equilíbrio bacteriano intestinal, também pode-se importar avaliar a inclusão de grupos alimentares benéficos para o tratamento do TDM. Nessa esteira, vale observar que estudos indicam que o consumo regular de fibras alimentares pode regular positivamente a microbiota intestinal e auxiliar no metabolismo de produtos benéficos para a saúde humana, como, principalmente, os AGCC (GUAN, 2021).

No tratamento dietoterápico de pacientes com depressão, também cumpre atentar para alguns compostos bioativos que atuam no combate aos radicais livres e pela inibição do processo inflamatório sistêmico, como os flavonóides e os polifenóis, presentes em vegetais, frutas, chás e no cacau. Esses compostos são responsáveis pela melhora da irrigação sanguínea do cérebro, melhorando a resposta cognitiva e ajudando a diminuir o risco da depressão por meio da regulação do microbioma intestinal e aumento da síntese de serotonina (PARK; CHOI; LEE, 2020).

O consumo de alimentos ricos em triptofano, como banana e semente de abóbora, por exemplo, também vem se mostrando eficiente na melhora de sintomas depressivos e no desempenho de tarefas de cognição social. O metabolismo do triptofano no organismo humano produz compostos de ação neuroprotetora e antioxidantes endógenos, sendo de extrema importância na dietoterapia de pacientes com TDM (REUTER, 2021).

Por também participarem da liberação de serotonina, os ácidos graxos essenciais ômega 3, em equilíbrio com ômeças 6 e 9, tem seu consumo e/ou suplementação recomendado para indivíduos com diagnóstico de depressão por promoverem uma ação anti-inflamatória e ansiolítica, além de melhorarem a estrutura e proteção cerebral por meio da neurogênese, função que está ligada à prevenção do declínio cognitivo e melhora do humor (LIAO, 2019).

Alguns estudos também trazem os benefícios do consumo de alimentos fonte de minerais como zinco e magnésio na dietoterapia de paciente com depressão, pela evidência de auxílio no controle da proliferação e sobrevivência de NSC (células precursoras neurais), que são capazes de originar neurônios, astrócitos e oligodendrócitos. Desse modo, o consumo de grãos, ovos, vegetais e castanhas pode ser preconizado na dietoterapia dos pacientes com TDM (ZAINUDDIN; THURET, 2012).

As vitaminas do complexo B possuem importante participação no processo de recuperação da depressão, de modo que o consumo de seus alimentos fonte deve ser diário e quantitativo. A deficiência desse grupo vitamínico está relacionada à depleção do sistema imune, à inflamação sistêmica e ao transtorno depressivo. Logo, a modulação intestinal também deve contemplar a inclusão de alimentos fonte de vitaminas desse complexo, como peixes, cogumelos, abacates e vegetais folhosos escuros, por exemplo (MIKKELSEN, 2017).

Há anos vem sendo estudado um padrão alimentar que contemple as referidas recomendações. Apesar de inconclusivas, as análises realizadas sobre a dieta mediterrânea, que prioriza o consumo de frutas, vegetais, legumes, nozes, ervas, grãos integrais, azeite de oliva, especiarias e peixes ricos em ácidos graxos ômega-3, como salmão, sardinha e atum, associam esse estilo de dieta a uma probabilidade 28% (vinte e oito por cento) menor para o risco de desenvolvimento do TDM (SHAFIEI, 2019).

É fundamental observar que, muito embora algumas generalizações possam ser aplicadas acerca do impacto da dieta no equilíbrio da microbiota intestinal, deve-se considerar a individualidade bioquímica e particularidades de cada paciente para determinação do tratamento dietoterápico aplicável (VALDES, 2018).

### 3.5 A INFLUÊNCIA DO USO DE PSICOBÍÓTICOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE DEPRESSÃO

Importante esclarecer que o conceito de psicobióticos contempla os probióticos, prebióticos e quaisquer intervenções que sejam direcionadas à modulação da microbiota intestinal que podem interagir com as sinalizações derivadas do eixo intestino-cérebro e gerar resultados benéficos ao comportamento do cérebro do hospedeiro. Sendo assim, o uso dos psicobióticos se apresenta como uma estratégia que objetiva mitigar os efeitos do desequilíbrio das bactérias a nível intestinal na saúde mental (DAO, 2021).

Dentro dessa categoria, estudos indicam que o uso de probióticos tem potencial de influenciar as funções do SNC por diversos mecanismos, destacando-se a alteração dos metabólitos produzidos pela composição bacteriana benéfica a nível intestinal, como o triptofano e os ACCGs, por exemplo, dada a alteração da composição da microbiota e aumento da sua diversidade (PEREIRA, 2019).

Há evidências que o uso dos psicobióticos influencia na capacidade de produção e fornecimento de substâncias neuroativas, como a serotonina e o GABA, o que afeta diretamente o alívio de sintomas típicos do TDM, considerando as ações anti-inflamatórias dos psicobióticos e sua capacidade de redução de atividade do HPA (DINAN, 2013).

Segundo estudos, algumas cepas específicas apresentaram melhores resultados na amenização de sintomas do TDM, funções cognitivas de forma geral e nos sinais e sintomas do transtorno de ansiedade.

Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, a cepa do probiótico *Lactobacillus Plantarum* 299v apresentou resultados promissores por meio da diminuição da concentração de quinurerinas no intestino. Esse metabólito é produzido a partir do desvio do triptofano, o qual, pela via da quinurerina, produz metabólitos neurotóxicos, gerando neuroinflamação. Os *Lactobacillus* seriam responsáveis pela produção de radicais livres que reduzem a ação de enzimas que atuam na conversão do triptofano em quinurerina, interrompendo assim a via da quinurerina e, por consequência, prevenindo inflamação, alterações comportamentais e estresse oxidativo. Os dados analisados nesse estudo mostraram que houve melhora da atenção, perceptividade e aprendizado verbal no grupo que recebeu a suplementação ao longo de 8 (oito) semanas (VALDES, 2018; MITREA, 2022).

Em outra vertente, o probiótico *Bifidobacteria infantis* foi utilizado em um segundo estudo com ratos tratados cronicamente com essa cepa de bactéria durante 14 (quatorze) dias, para avaliar os efeitos deste probiótico na atividade imunológica, neuroendócrina e monoaminérgica central. Logo a partir do terceiro dia já foi notada a diminuição significativa de citocinas inflamatórias em relação ao grupo controle e o aumento da concentração plasmática de triptofano e ácido quinurênico, o qual possui ação neuroprotetora que reduz a concentração de 5-HIAA no córtex frontal, um marcador importante para diagnosticar tumores neuroendócrinos que podem ter origem gastrointestinal. Também houve redução na concentração de Ácido 3,4-diidroxifenilacético (DOPAC) no corpo amigdalóide, que quando oxidado, forma metabólitos tóxicos que acabam com o estoque de dopamina, comprometendo as emoções e aumentando a ansiedade (DAO, 2021).

No terceiro ensaio analisado, agora em humanos, também controlado por placebo, os participantes receberam o probiótico multicepas Ecologic®Barrier ( $2,5 \times 10^9$  UFC/g), constituído pelas seguintes cepas bacterianas: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63,

*Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 e *Lactococcus lactis* W58 (contagem total de células  $1 \times 10^{10}$  UFC/dia) (DINAN, 2013).

Apesar de alguns participantes terem relatado alguns efeitos colaterais como sonolência e náusea, não houve interferência no resultado final do estudo, que apresentou a redução na classificação de diagnóstico subclínico de depressão de mediano para próximo a nenhum. Todavia, mesmo considerando que o ensaio apresentou alguns dados significativos, importa notar que não foram observadas mudanças capazes de assegurar o uso efetivo de probióticos multicepas isoladamente como tratamento, e sim como uma complementação útil ao tratamento da depressão (DINAN, 2013).

O ensaio seguinte, também com multicepas, trás uma proposta de alta dosagem em curto prazo onde houve uma melhora imediata a suplementação Vivomixx/Visbiome durante 4 (quatro) semanas. O suplemento continha 8 (oito) cepas, quais sejam: *Streptococcus thermophilus* NCIMB 30438, *Bifidobacterium breve* NCIMB 30441, *B. longum* NCIMB 30435 (reclassificada como *B. lactis*), *B. infantis* NCIMB 30436 (reclassificada como *B. lactis*), *L. acidophilus* NCIMB 30442, *L. plantarum* NCIMB 30437, *L. paracasei* NCIMB 30439, e *L. delbrueckii* subsp e *L. helveticus*, contendo  $9 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colônias (UFC)/g de bifidobactérias,  $8 \times 10^{10}$  lactobacillus e  $20 \times 10^{10}$  de *S. salivarius* subsp. *Thermophilus*, resultando em 900 bilhões de UFC/dia (DINAN, 2013).

Esse estudo teve como resultado uma melhora significativa dos sintomas cognitivos e afetivos por meio da regulação do eixo HPA. Sendo assim, apesar da amostragem ser relativamente pequena, os resultados encontrados foram muito promissores (DINAN, 2013).

Em outra análise, foi utilizado probiótico multiespécies por 4 (quatro) semanas, nomeado 'OMNi-BiOTiC® STRESS Repair' (do Instituto AllergoSan), que inclui 9 (nove) cepas bacterianas com pelo menos  $\geq 2,5 \times 10^9$  UFC/g sendo administrado 3g/dia, contendo *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus acidophilus* W22, *Lactobacillus paracasei* W20, *Bifidobacterium lactis* W51, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus plantarum* W62, *Bifidobacterium bifidum* W23<sup>34</sup>. O principal objetivo desse estudo foi investigar se a suplementação com multiespécies iria surtir algum efeito sobre a expressão de genes inflamatórios encontrados em pacientes com TDM.

Seus resultados apontam que essa conduta é capaz de reduzir níveis inflamatórios como a expressão gênica de IL-6 em comparação com o grupo placebo que apresentou aumento da referida interleucina, demonstrando a eficácia desse tipo de suplementação na inflamação leve em transtornos depressivos (REITER, 2020.).

Dentre os principais parâmetros que demonstram a eficácia da suplementação de psicobióticos nos pacientes diagnosticados com transtorno depressivo, os mais relevantes contemplaram a composição do psicobiótico com formulação multi-cepas. Ademais, sugere-se que o tratamento por período mais prolongado pode ser necessário para a manutenção dos efeitos positivos da manutenção para os pacientes (ZAGÓRSKA, 2020; REITER, 2020; SCHNEIDER, 2023; HEIDARZADEH-RAD, 2020; RUDZKI, 2019; DESBONNET, 2008; CHAHWAN, 2019).

Alguns estudos propõem que o protocolo de suplementação de psicobióticos de 8 (oito) semanas já foi capaz de apresentar melhora nos sintomas de pacientes depressivos, enquanto outras análises indicam que o tratamento realizado em 12 (doze) semanas foi capaz de apresentar resultado similar. Esses resultados indicam a necessidade de observar as

necessidades e especificidades de cada paciente, que podem influenciar na eficácia do tratamento prescrito (KARAKULA-JUCHNOWICZ, 2019; MITREA, 2022).

Nesse sentido, é fundamental ressaltar a importância da realização de anamnese completa do paciente por equipe multidisciplinar que possa assegurar as opções de suplementação eficazes para a melhora da condição clínica apresentada, respeitando-se, assim, a individualidade do papel da nutrição também nessa esfera de tratamento.

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Comumente, a primeira escolha terapêutica do tratamento da TDM por profissionais de saúde consiste na ingestão de fármacos que atuam sobre o SNC. Todavia, com as evidências cada vez mais robustas sobre o papel da microbiota intestinal na regulação do eixo intestino-cérebro e a influência do seu desequilíbrio no desenvolvimento da depressão, a modelagem de tratamentos que levem em consideração a dietoterapia e o uso de psicobióticos podem ter maior representatividade para o tratamento dos pacientes afetados.

Apesar da formulação atual dos fármacos antidepressivos resultar na maior tolerância de eventuais efeitos colaterais, não se pode deixar de observar as possíveis consequências do seu uso contínuo a nível gastrointestinal, o que reforça a tese do uso de psicobióticos para amenizar tais efeitos, bem como reintegrar a saúde intestinal do paciente.

A presente revisão esclarece que a adoção de uma dieta rica em alimentos anti-inflamatórios com compostos bioativos, rica em fibras alimentares e aminoácidos, livre de alimentos alergênicos, gorduras e açúcares, contribui para a manutenção da permeabilidade intestinal e do equilíbrio microbiano intestinal, o que influencia diretamente na saúde cerebral, considerando os demonstrados efeitos no eixo intestino-cérebro.

Considerando o aumento exponencial dos transtornos psicológicos a nível global, principalmente após a pandemia da COVID-19, o campo de pesquisas sobre essa temática tem potencial para um crescente desenvolvimento, sendo certo que ainda há muito para ser estudado e compreendido. Nessa linha, novos testes com amostragem mais extensa e prolongada trarão maior segurança aos profissionais da área da saúde para indicação da suplementação psicobiótica como tratamento coadjuvante ao TDM.

De toda forma, é inegável a atuação da nutrição no equilíbrio do organismo e na promoção da saúde gastrointestinal e cerebral por meio da dietoterapia adequada e individualizada, de modo que o alimento funcione efetivamente como uma ferramenta de prevenção e tratamento de patologias neuropsiquiátricas e que, por consequência, seja observada a redução das taxas de incidência do TDM e o aumento da qualidade de vida dos pacientes afetados pelo transtorno.

#### **REFERÊNCIAS**

- CARREIRO DENISE, Denise; PEREIRA, Murilo. *Semiologia na prática nutricional*. 3ª edição – São Paulo, SP, 2022.
- RUTSCH, A.; KANTSJÖ, J. B.; RONCHI, F. The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Frontiers in Immunology*, v. 11, 10 dez. 2020.

- GOH, K. K. et al. Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies. *Psychiatry Research*, v. 282, p. 112568, 1 dez. 2019.
- PEREIRA, Murilo. *Modulação intestinal: fundamentos e estratégias práticas*. Brasília (DF): Editora Trato, 2019.
- MARESE, A. C. M. et al. PRINCIPAIS MECANISMOS QUE CORRELACIONAM A MICROBIOTA INTESTINAL COM A PATOGÊNESE DA DEPRESSÃO. *FAG JOURNAL OF HEALTH (FJH)*, v. 1, n. 3, p. 232–239, 20 out. 2019.
- FASANO, A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Research*, v. 9, p. 69, 31 jan. 2020.
- TIAN, P. et al. *Bifidobacterium breve* CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 100, p. 233–241, 1 fev. 2022.
- MITREA, L. et al. Guts Imbalance Imbalances the Brain: A Review of Gut Microbiota Association With Neurological and Psychiatric Disorders. *Frontiers in Medicine*, v. 9, p. 813204, 31 mar. 2022.
- WILKINS, L. J.; MONGA, M.; MILLER, A. W. Defining Dysbiosis for a Cluster of Chronic Diseases. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 1–10, 9 set. 2019.
- KALINKOVICH, A.; LIVSHITS, G. A cross talk between dysbiosis and gut-associated immune system governs the development of inflammatory arthropathies. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v. 49, n. 3, p. 474–484, dez. 2019.
- KIM, N. et al. Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. *Journal of Microbiology*, v. 56, n. 3, p. 172–182, 28 fev. 2018.
- FORSYTHE, P.; BIENENSTOCK, J.; KUNZE, W. A. Vagal Pathways for Microbiome-Brain-Gut Axis Communication. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, p. 115–133, 2014.
- BANFI, D. et al. Impact of Microbial Metabolites on Microbiota–Gut–Brain Axis in Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 4, 5 fev. 2021.
- HORN, J. et al. Role of diet and its effects on the gut microbiome in the pathophysiology of mental disorders. *Translational Psychiatry*, v. 12, n. 1, p. 1–13, 20 abr. 2022.
- BRITO, V. C. DE A. et al. Prevalência de depressão autorreferida no Brasil: Pesquisa Nacional de Saúde 2019 e 2013. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 31, 8 jul. 2022.
- WALL, R. et al. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 817, p. 221–239, 2014.
- GAO, K. et al. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Advances in Nutrition*, v. 11, n. 3, 11 dez. 2019.
- BUTLER, M. I. et al. From isoniazid to psychobiotics: the gut microbiome as a new antidepressant target. *British Journal of Hospital Medicine*, v. 80, n. 3, p. 139–145, 2 mar. 2019.
- JIANG, H. et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 48, n. 48, p. 186–194, ago. 2015.
- SKONIECZNA-ŻYDECKA, K. et al. Faecal Short Chain Fatty Acids Profile is Changed in Polish Depressive Women. *Nutrients*, v. 10, n. 12, p. 1939, 7 dez. 2018.
- HOU, K. et al. Microbiota in Health and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 7, n. 1, 23 abr. 2022.
- BERDING, K. et al. Feed your microbes to deal with stress: a psychobiotic diet impacts microbial stability and perceived stress in a healthy adult population. *Molecular Psychiatry*, v. 28, 27 out. 2022.

- AKBARALY, T. N. et al. Dietary Inflammatory Index and Recurrence of Depressive Symptoms. *Clinical Psychological Science*, v. 4, n. 6, p. 1125–1134, 20 ago. 2016.
- GUAN, Z.-W.; YU, E.-Z.; FENG, Q. Soluble Dietary Fiber, One of the Most Important Nutrients for the Gut Microbiota. *Molecules (Basel, Switzerland)*, v. 26, n. 22, p. 6802, 11 nov. 2021.
- PARK, M.; CHOI, J.; LEE, H.-J. Flavonoid-Rich Orange Juice Intake and Altered Gut Microbiome in Young Adults with Depressive Symptom: A Randomized Controlled Study. *Nutrients*, v. 12, n. 6, p. 1815, 18 jun. 2020.
- REUTER, M. et al. Tryptophan-rich diet is negatively associated with depression and positively linked to social cognition. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, v. 85, p. 14–20, 1 jan. 2021.
- LIAO, Y. et al. Efficacy of omega-3 PUFAs in depression: A meta-analysis. *Translational Psychiatry*, v. 9, n. 1, 5 ago. 2019.
- ZAINUDDIN, M. S. A.; THURET, S. Nutrition, adult hippocampal neurogenesis and mental health. *British Medical Bulletin*, v. 103, n. 1, p. 89–114, 24 jul. 2012.
- MIKKELSEN, K. et al. The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas*, v. 96, p. 58–71, fev. 2017.
- SHAFIEI, F. et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of depression: a systematic review and updated meta-analysis of observational studies. *Nutrition Reviews*, v. 77, n. 4, p. 230–239, 6 fev. 2019.
- VALDES, A. M. et al. Role of the Gut Microbiota in Nutrition and Health. *BMJ*, v. 361, n. 361, p. k2179, 13 jun. 2018.
- DAO, V. H. et al. Psychobiotics for Patients with Chronic Gastrointestinal Disorders Having Anxiety or Depression Symptoms. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, v. Volume 14, p. 1395–1402, jun. 2021.
- DINAN, T. G.; STANTON, C.; CRYAN, J. F. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biological Psychiatry*, v. 74, n. 10, p. 720–726, nov. 2013.
- ZAGÓRSKA, A. et al. From probiotics to psychobiotics – the gut-brain axis in psychiatric disorders. *Beneficial Microbes*, v. 11, n. 8, p. 717–732, 2 dez. 2020.
- KARAKULA-JUCHNOWICZ, H. et al. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol. *Nutrition Journal*, v. 18, n. 1, 31 ago. 2019.
- HEIDARZADEH-RAD, N. et al. Effects of a Psychobiotic Supplement on Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels in Depressive Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, v. 26, n. 4, p. 486–495, 30 set. 2020.
- RUDZKI, L. et al. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, v. 100, p. 213–222, fev. 2019.
- DESBONNET, L. et al. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, v. 43, n. 2, p. 164–174, dez. 2008.
- CHAHWAN, B. et al. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, v. 253, p. 317–326, jun. 2019.
- SCHNEIDER, E. et al. Effect of short-term, high-dose probiotic supplementation on cognition, related brain functions and BDNF in patients with depression: a secondary analysis

of a randomized controlled trial. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, v. 48, n. 1, p. E23–E33, 18 jan. 2023.

REITER, A. et al. Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder—Preliminary Results of the PROVIT Study. *Nutrients*, v. 12, n. 9, p. 2575, 1 set. 2020.