

O papel da microbiota intestinal nos distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos

The role of the intestinal microbiota in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders

Viktória Gonçalves Ferreira¹

Alessandra Marques Cardoso²

Resumo

O microbioma intestinal impacta significativamente na função cerebral, sendo capaz de afetar o humor, o reconhecimento e o comportamento. Assim, o conceito do eixo intestino-cérebro expandiu-se para “eixo microbiota-intestino-cérebro” enfatizando a importância da microbiota. O presente estudo objetivou revisar a literatura científica em busca de informações sobre o papel da microbiota intestinal nos distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura com pesquisa e seleção criteriosa de artigos nas bases de dados Scielo, PubMed, Google Acadêmico e SCOPUS Elsevier, por meio de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) nos idiomas português e inglês, de 2015 a 2022. Os resultados obtidos evidenciaram que a microbiota intestinal desempenha um papel importante na saúde do hospedeiro. Em conclusão, pode-se dizer que a microbiota intestinal possui capacidade de modular o estado de saúde de um indivíduo, e qualquer tipo de desequilíbrio nas comunidades microbianas intestinais ou na produção de metabólitos pode estar associado a desequilíbrios no sistema nervoso central (SNC), resultando no aparecimento de diferentes tipos de patologias, incluindo distúrbios de saúde mental. Além disso, foi observado que os psicobióticos desempenham um papel importante na manutenção da homeostase neuropsiquiátrica.

Palavras Chave: Doenças Neurodegenerativas; Doenças Psiquiátricas; Microbiota Intestinal; Saúde Mental.

Abstract

The gut microbiome significantly affects brain function, being able to affect mood, recognition and behavior. Then, the concept of the gut-brain axis expanded to the “microbiota-gut-brain axis” emphasizing the importance of the microbiota. The present study aimed to review the scientific literature in search of information about the role of the intestinal microbiota in neuropsychiatric and neurodegenerative disorders. This is an integrative literature review with research and careful selection of articles in the Scielo, PubMed, Google Scholar and SCOPUS Elsevier databases, using Descriptors in Health Sciences (DeCS) in Portuguese and English, from 2015 to 2022. The results showed that the intestinal microbiota plays an important role in the health of the host. In conclusion, it can be said that the intestinal microbiota has the capacity to modulate the health status of an individual, and any type of imbalance in the intestinal microbial communities or in the production of metabolites can be associated with imbalances at the central nervous system, resulting in the appearance of many different types of pathologies, including mental health disorders. Furthermore, psychobiotics have been observed to play an important role in maintaining neuropsychiatric homeostasis.

Keywords: Neurodegenerative Diseases; Psychiatric Diseases; Intestinal Microbiota; Mental Health.

¹ Graduada em Biomedicina pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás).

² Doutora em Medicina Tropical, Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), da Faculdade da Polícia Militar (FPM) e servidora da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás (SES/GO).



INTRODUÇÃO

Ao longo da última década, uma forte conexão entre o estado do ambiente gastrointestinal e a função do Sistema Nervoso Central (SNC), o chamado eixo intestino-cérebro, vem ganhando cada vez mais destaque nas comunidades científicas e médicas. As comunicações bidirecionais normais no eixo intestino-cérebro exercem papéis vitais na manutenção da homeostase do trato gastrointestinal e do cérebro, onde a interrupção dessa relação complexa mostrou estar relacionada à patogênese de vários distúrbios neuropsiquiátricos e também neurodegenerativos¹⁻⁶.

Particularmente, as comunicações cruzadas ao longo do eixo intestino-cérebro têm sido vistas principalmente mediadas por fatores neuro-hormonais ou mediadores inflamatórios, porém recentemente pesquisas e estudos identificaram outro fator-chave que pode influenciar a função intestinal e cerebral: a microbiota intestinal¹⁻⁶.

Nesse cenário, estudos em animais abriram caminho para mostrar que cepas específicas de *Bifidobacterias*, *Lactobacillus* ou *Bacteroides* podem apresentar efeitos positivos no cérebro e no comportamento, incluindo evidências de que certas bactérias podem melhorar os processos cognitivos e afetar o aprendizado emocional⁵⁻⁹.

O conceito de psicobióticos, que são uma subclasse de probióticos, tem se destacado revelando efeitos benéficos para a saúde mental, interagindo com bactérias intestinais. Em modelos estudados, além de efeitos positivos, os psicobióticos poderiam induzir a produção de neurotransmissores e neuro-hormônios que apresentam efeitos psicotrópicos⁷⁻⁹.

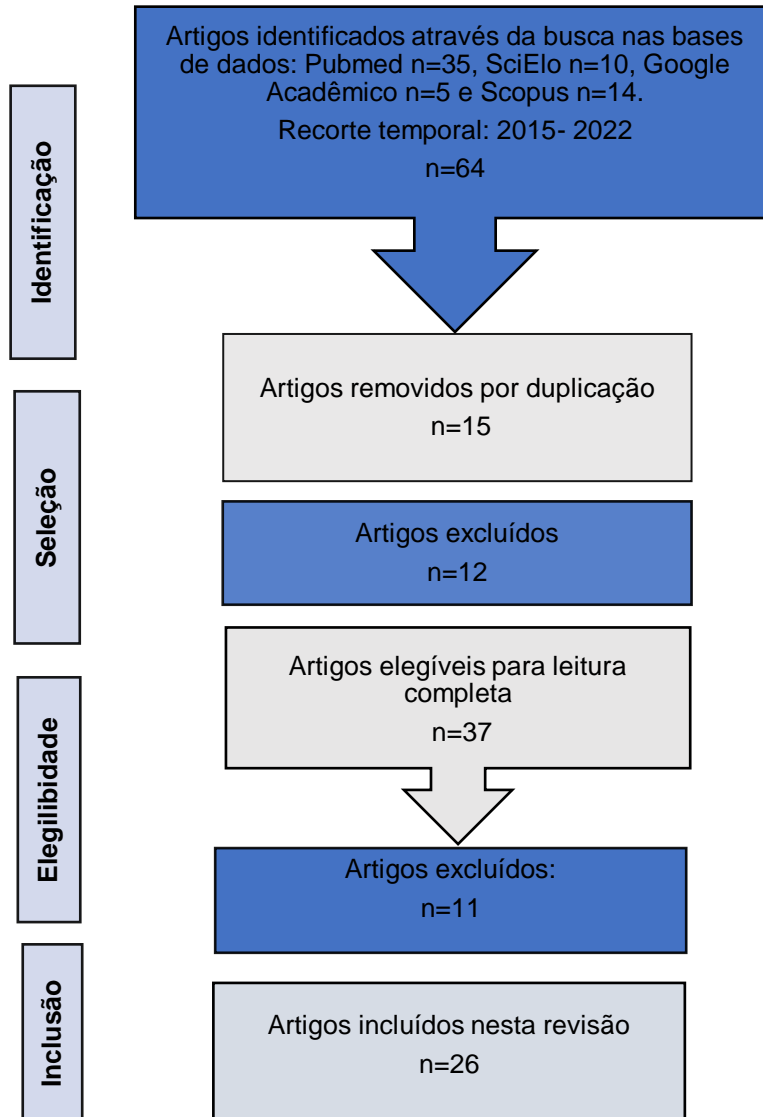
Frente ao exposto, o presente estudo teve como objetivo revisar a literatura científica em busca de informações sobre o papel da microbiota intestinal nos distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos, e também sobre o uso de psicobióticos na melhoria dos resultados relacionados as patologias estudadas como uma estratégia terapêutica complementar.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica, em que foram consultadas as bases de dados eletrônicas: SciElo (*Scientific Electronic Library Online*), PubMed/Medline (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), Google Acadêmico e SCOPUS Elsevier, sendo empregados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCs): saúde mental, microbiota intestinal, disbiose intestinal, psiquiatria, ansiedade, distúrbios neuropsiquiátricos, distúrbios neurodegenerativos e seus correlatos nos idiomas português e inglês. Foram encontrados 64 artigos publicados de 2015 a 2022, sendo que após exclusão por duplicação restaram 37, e após emprego dos critérios de elegibilidade foram incluídos 26 artigos para a elaboração deste estudo. A figura 1 apresenta detalhadamente a seleção das referências.



Figura 1. Fluxograma baseado no modelo PRISMA com os resultados da seleção dos artigos científicos.



Fonte: Elaborada pelas autoras

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O quadro 1 sumariza os objetivos e os principais achados de 18 artigos incluídos nesta revisão, os quais foram publicados nos países: África do Sul, Brasil, Canadá, China, Estados Unidos, França, Irã, Irlanda, Japão, Polônia, Romênia, Rússia, Suíça, Turquia e Vietnã. A apresentação dos estudos encontra-se em ordem alfabética dos autores.

Quadro 1. Aspectos gerais dos principais estudos revisados contemplando os autores, o ano de publicação, o local do estudo, os objetivos e os principais achados.

Autores, Ano	Local do estudo	Objetivo(s)	Principais achados
Averina. OV. <i>et al.</i> , 2020 ³ .	Rússia	Avaliar os compostos de baixo peso molecular implicados na depressão como produtos potenciais da microbiota intestinal.	Identificou-se o potencial terapêutico de alimentos funcionais e psicobióticos no alívio da depressão. Os biomarcadores de depressão correlacionados com o GM, que incluíam os neurotransmissores serotonina, norepinefrina e/ou dopamina, GABA e glutamato; SCFAs; aminoácidos e outros metabólitos com neuro e imunomodulação foi demonstrada a relação em modelos animais e humanos.
Butler. MI. <i>et al.</i> , 2019 ⁶ .	Canadá	Revisar evidências de estratégias focadas na microbiota para vários transtornos psiquiátricos com terapias baseadas em microbiomas.	Notou-se que a nutrição e a saúde intestinal têm destaque no atendimento psiquiátrico holístico. Porém, ainda é prematuro sugerir que os probióticos ou outras intervenções no microbioma possam substituir tratamentos farmacológicos ou psicológicos baseados em evidências.
Chang. L. <i>et al.</i> , 2022 ¹⁰ .	Japão & China	Revisar o papel da microbiota intestinal e anormalidades no funcionamento da barreira intestinal, e o uso dos psicobióticos na prevenção e tratamento da depressão.	Verificou-se que a microbiota intestinal está relacionada à patogênese da depressão, pois existe envolvimento da microbiota na síntese de serotonina, BDNF e garante continuidade da barreira intestinal, além de influenciar no metabolismo do triptofano. Estudos mostraram também que a introdução de probióticos como medida auxiliar ao tratamento poderia melhorar a função do trato gastrointestinal e o humor. No entanto, apesar das evidências que comprovam sua eficácia, tanto na prevenção quanto no tratamento da depressão, esses produtos não possuem atualmente o status de antidepressivos. Tanto os alimentos naturais quanto uma dieta rica em produtos fermentados constituem fontes de probióticos que podem afetar o microbioma intestinal.
Dao. HV. <i>et al.</i> , 2021 ⁷ .	Vietnã	Avaliar mudanças na depressão, ansiedade, sintomas gastrointestinais e os efeitos colaterais em pacientes que fizeram uso de probióticos multiespécies.	Observou-se que após dois meses de uso dos probióticos multiespécies os sintomas de ansiedade e depressão melhoraram significativamente nos pacientes com sintomas gastrointestinais crônicos. Além disso, sintomas gastrointestinais ou constitucionais leves se desenvolveram em alguns pacientes.
Dicks LMT. <i>et al.</i> , 2021 ⁵ .	África do Sul	Estudar a influência das bactérias intestinais e seus metabólitos nos distúrbios neuropsiquiátricos, e como as mesmas podem contribuir para o melhoramento das funções cognitivas e prevenção e tratamento dos distúrbios mentais.	Observou-se que no tratamento com probióticos em pacientes esquizofrênicos e com transtorno bipolar ocorreu alívio nos sintomas associados à Doença Inflamatória Intestinal (DII). Em crianças autistas o tratamento com probióticos e o comportamento semelhante ao TOC foi controlado, porém o efeito da DII na depressão, estresse e ansiedade

			requerem estudos mais aprofundados, pois a identificação de alterações no microbioma intestinal associada a distúrbios psicológicos podem fornecer informações valiosas na escolha do tratamento.
Evrensel A. <i>et al.</i> , 2019 ¹¹ .	Turquia	Revisar pesquisas com estudos pré-clínicos e clínicos que sugerem considerações do microbioma no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos.	Observou-se que a microbiota parece desempenhar um papel no desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos, podendo afetar o funcionamento sináptico. Porém, mais ensaios clínicos randomizados são necessários para obter respostas.
Foster. JA. <i>et al.</i> , 2017 ⁹ .	Estados Unidos	Revisar os principais conceitos no contexto de como a microbiota pode influenciar a neurobiologia do estresse.	Observou-se que <i>Bifidobacterium longum</i> 1714 é uma bactéria com efeitos positivos anti-estresse e pró-cognitivos em camundongos ansiosos. Em voluntários saudáveis do sexo masculino, a ingestão de psicobióticos mostrou atenuar os aumentos na produção de cortisol e ansiedade. O estresse relatado diariamente foi reduzido pelo uso de psicobióticos.
Generoso JS. <i>et al.</i> , 2021 ¹² .	Brasil & Estados Unidos	Revisar evidências da influência da microbiota intestinal no cérebro e em doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas, e evidências clínicas sobre prebióticos, probióticos e transplante de microbiota fecal como terapias adjuvantes para distúrbios neuropsiquiátricos.	Observou-se nas evidências dos estudos pré-clínicos e clínicos que os prebióticos, probióticos e transplante de microbiota fecal podem estar envolvidos em vários distúrbios neuropsiquiátricos e a composição da microbiota intestinal desempenha um papel essencial na fisiologia e fisiopatologia desses distúrbios. Porém, a complexidade das interações microbiota-hospedeiro e sua relação com as doenças estudadas no artigo requerem maior investigação dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) e metabólitos do triptofano e suas implicações funcionais em diferentes fases da vida.
Liang. S. <i>et al.</i> , 2018 ² .	China	Revisar estudos que indicaram que anormalidades na microbiota e disfunções no eixo microbiota-intestino-cérebro podem causar transtornos mentais, e a reparação podem aliviar a depressão.	Notou-se nos estudos que anormalidades da microbiota intestinal podem induzir diretamente a depressão, podendo influenciar o comportamento e a mente através do eixo microbiota-intestino-cérebro. A regulação da microbiota e a melhoria do eixo microbiota-intestino-cérebro poderão desempenhar um papel importante no tratamento e prevenção da depressão em um futuro próximo. Métodos de recuperação da microbiota foram estabelecidos, como suplementação com psicobióticos e/ou prebióticos, regulação da dieta e transplante de microbiota fecal (TMF).

Mitreá. L. <i>et al.</i> , 2022 ⁴ .	Romênia	Analisar pesquisas recentes sobre a ligação entre a microbiota intestinal e o cérebro e o papel do microbioma na formação do desenvolvimento das doenças neurológicas e psiquiátricas mais comuns.	Observou-se experimentos em modelos animais e ensaios clínicos o destaque da comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro por meio do eixo microbioma-intestino-cérebro nas doenças neuropsiquiátricas e neurodegenerativas comuns, como Depressão, Ansiedade, Transtorno bipolar (TB), Transtorno do Espectro Autista (TEA), Esquizofrenia, Doença de Parkinson (DP), Doença de Alzheimer (DA), Demência, Esclerose Múltipla e Epilepsia. Em todas as patologias investigadas, observou-se que os psicobióticos exercem um papel importante na manutenção da homeostase neuropsiquiátrica.
Mejía-Granados DM. <i>et al.</i> , 2021 ¹³ .	Brasil	Revisar a influência do microbioma intestinal em distúrbios neuropsiquiátricos em estudos pré-clínicos e clínicos e as estratégias terapêuticas associadas.	Observou-se nos estudos que o potencial de perfis microbianos como biomarcadores de distúrbios neurológicos e de saúde mental podem maximizar a eficácia das terapias existentes.
Nishida K. <i>et al.</i> , 2019 ¹⁴ .	Japão	Estudar e avaliar a eficácia e benefício para a saúde do uso a longo prazo de comprimidos de <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 inativados pelo calor, lavado e seco em adultos jovens com sintomas associados ao estresse e em pacientes com Síndrome do Intestino Irritável (SII).	Identificou-se que o uso de comprimidos de <i>Lactobacillus gasseri</i> CP2305 inativados pelo calor, lavado e seco sugere benefícios para adultos jovens em condições estressantes. No estudo, o consumo a longo prazo de CP2305 sugeriu melhora no ambiente intestinal sob situações estressantes.
O'Riordan K.J. <i>et al.</i> , 2022 ¹⁵ .	Irlanda	Estudar a respeito dos ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) produzidos pela fermentação bacteriana da fibra alimentar e o seu potencial para exercer efeitos agudos e crônicos na estrutura e função do cérebro.	Observou-se que os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) podem exercer influência sobre a integridade da barreira intestinal e regular a imunidade gastrointestinal do hospedeiro e também demonstraram modular o eixo HPA.
Oroojzadeh P. <i>et al.</i> , 2022 ¹⁶ .	Irã	Revisar os efeitos das cepas probióticas em alguns distúrbios do SNC em termos de controle dos sintomas da doença.	Pode-se concluir que os probióticos possuem características que são eficazes no controle dos sintomas de distúrbios do SNC. Seus efeitos melhoram principalmente a saúde intestinal.
Tremblay A. <i>et al.</i> , 2021 ⁸ .	Canadá & França	Revisar estudos clínicos e pré-clínicos com indicativos de contribuição dos psicobióticos no melhoramento dos resultados referentes a depressão.	Observou-se em pacientes com MDD que os psicobióticos podem contribuir de forma benéfica com melhorias significativas nos indivíduos em risco ou diagnosticados com distúrbios neuropsiquiátricos ou neurodegenerativos que partilham avaliações do histórico de tratamento e capacidade de resposta.

Trzeciak P. <i>et al.</i> , 2021 ¹⁷ .	Polônia	Revisar o papel da microbiota intestinal e anormalidades no funcionamento da barreira intestinal, e o uso dos psicobióticos na prevenção e tratamento da depressão.	Verificou-se que a microbiota intestinal está relacionada à patogênese da depressão, pois existe envolvimento da microbiota na síntese de serotonina, BDNF e garante continuidade da barreira intestinal, além de influenciar no metabolismo do triptofano. Estudos mostraram também que a introdução de probióticos como medida auxiliar ao tratamento poderia melhorar a função do trato gastrointestinal e o humor. No entanto, apesar das evidências que comprovam sua eficácia, tanto na prevenção quanto no tratamento da depressão, esses produtos não possuem atualmente o status de antidepressivos. Tanto os alimentos naturais quanto uma dieta rica em produtos fermentados constituem fontes de probióticos que podem afetar o microbioma intestinal.
Tian P. <i>et al.</i> , 2020 ¹⁸ .	China	Estudar o efeito e os prováveis mecanismos do tratamento com o uso de psicobióticos na depressão.	Identificou-se o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da depressão. Realizou-se transplante de microbiota fecal de humanos deprimidos em camundongos machos C57BL/6J de seis semanas de idade, cronicamente estressados e com deficiência de microbiota intestinal, resultando na transferência do fenótipo depressivo. O uso de <i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025 no tratamento mostrou efeitos semelhantes a antidepressivos e na regulação da microbiota intestinal.
Zhu. M. <i>et al.</i> , 2022 ¹ .	China	Revisar estudos recentes sobre perfis e funções da microbiota intestinal na Doença de Parkinson (DP), os papéis potenciais, mecanismos e intervenções direcionadas.	Observou-se em estudos de modelos animais de DP que a microbiota intestinal disbiótica pode agravar, atrasar ou corrigir o início da DP, sugerindo que a microbiota intestinal pode ser considerada uma ferramenta de diagnóstico e alvo terapêutico para a DP.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Legenda: MDD = Transtorno Depressivo Maior; SCFAs = ácidos graxos de cadeia curta; SNC = sistema nervoso central; TMF = transplante de microbiota fecal; DII = Doença Inflamatória Intestinal; DP = Doença de Parkinson; DA= Doença de Alzheimer; TB= Transtorno bipolar; TEA= Transtorno do Espectro Autista; GABA = ácido gama aminobutírico; BDNF = fator neurotrófico derivado do cérebro; HPA = eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; TOC= Transtorno obsessivo-compulsivo.

O microbioma intestinal e o eixo intestino-cérebro

O trato gastrointestinal (GI) humano é um ambiente habitado por mais de 100 trilhões de microrganismos, conhecidos também como microbioma intestinal, sendo o grande “órgão vital” do corpo, capaz de influenciar e modular a saúde do hospedeiro. A maior parte da colonização microbiana de um indivíduo ocorre após o nascimento, originando-se principalmente da microbiota materna, sendo que o microbioma neonatal varia de acordo com o tipo de parto. Nascidos por via



vaginal assemelham-se ao microbioma vaginal materno e os nascidos por cesariana assemelham-se ao microbioma da pele materna^{1,4,6}.

O equilíbrio entre a microbiota humana e o desenvolvimento de diferentes patogêneses multifatoriais, modulados por fatores extrínsecos e intrínsecos, como hábitos de vida, fatores dietéticos e ingestão de medicamentos, podem facilmente influenciar as comunidades bacterianas no intestino, e as relações cerebrais. Além disso, metabólitos bacterianos do intestino, como SCFAs, ácido gama-aminobutírico (GAMA) e triptofano (TRP), possuem influência substancial na regulação do eixo intestino-cérebro^{4,13}.

O eixo intestino-cérebro é bem definido pela comunicação que existe entre o córtex cerebral e o sistema digestivo. Em particular, o eixo intestino-cérebro consiste no cérebro, medula espinhal, Sistema Nervoso Autônomo (SNA), Sistema Nervoso Entérico (SNE) e HPA, e o propósito mais específico é permitir que os sinais gerados pelo cérebro influenciem a resposta dada pela microbiota intestinal e a reação visceral transmitida ao cérebro⁴.

A associação bidirecional entre o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso central (SNC) é regulada por hormônios como o cortisol e os hormônios HPA, o sistema do nervo vago, respostas imunes e mecanismos endócrinos. Estudos mostram que as disfunções dos mecanismos endócrinos causam desregulação do HPA, aumentando o risco de transtornos afetivos e de ansiedade. Na patogênese da depressão, a ativação do eixo HPA ocorre devido ao aumento do impacto de corticoliberina (CRH) e danos de *feedback*. Atualmente, a normalização do eixo HPA têm sido um determinante para a busca por antidepressivos de nova geração¹⁶.

Em termos químicos, medicamentos como antibióticos podem influenciar significativamente o aparecimento e desenvolvimento de transtornos mentais, alterando tanto a microbiota intestinal, quanto o microbioma, levando à desregulação imunológica. Um estudo realizado em camundongos adultos comprovou que tratamentos à base de antibióticos determinam alterações na comunidade microbiana, além de alterarem os perfis de metabólitos do colón e do plasma⁴.

O microbioma intestinal e os distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos

Várias linhas de evidência preconizam que o microbioma intestinal implica significativamente na função cerebral, sendo capaz de afetar o humor, o reconhecimento e o comportamento. Como resultado, o conceito do eixo intestino-cérebro expandiu-se então para “eixo microbiota-intestino-cérebro” enfatizando a importância da microbiota, visto que a coordenação desses fatores desempenha um papel importantíssimo na manutenção do estado de saúde de um indivíduo, pois se houver desequilíbrio no eixo microbiota-intestino-cérebro, vários tipos de patologias, incluindo distúrbios de saúde mental poderão ocorrer^{10,12,14}.



Estudos pré-clínicos sugerem que o eixo microbiota-intestino-cérebro desempenha um papel crucial nos fenótipos semelhantes à depressão. Em um estudo de Li *et al.*¹⁹ roedores foram induzidos pelo estresse com comportamentos do tipo depressão e demonstraram níveis anormais de AGCC, que estão relacionados à microbiota intestinal e outros metabólitos, como alanina, isoleucina, L-treonina, serina e tirosina, podendo estar associados a fenótipos do tipo depressivo. Pesquisas demonstraram que a administração de microbiota ou seus metabólitos podem causar ou resgatar fenótipos semelhantes à depressão, propondo um efeito regulador bidirecional do eixo microbiota-intestino-cérebro na depressão¹⁹.

Em quadros de ansiedade foi observado que a inflamação do trato gastrointestinal influencia na liberação de citocinas pró-inflamatórias, sendo elas TNF- α e interleucina 6 (IL-6), que estão relacionadas de modo direto com manifestações do tipo ansiedade. Entremente, a serotonina tem um papel essencial no desempenho gastrointestinal, na conexão do eixo intestino-cérebro, e também como neurotransmissor na cognição e no humor pela desordem da produção da mesma, gerada principalmente no trato digestivo, podendo desencadear transtornos de humor e ansiedade. Ademais, episódios de ansiedade em humanos são tratados majormente com medicamentos seletivos à base de inibidores de recaptção de serotonina e norepinefrina, que afetam os perfis da microbiota intestinal⁴.

Em transtornos de ansiedade generalizada (TAG), que está entre as formas mais denotadas e crônicas diagnosticadas, um estudo conduzido por De Palma *et al.*²⁰ em camundongos *Germfree* (GF), identificaram que a microbiota intestinal transferida de camundongos sem separação materna impacta positivamente a disbiose intestinal e diminui o comportamento ansiolítico²⁰. Em um outro estudo foi observado uma maior abundância de *Bacteroides* em comparação com a microbiota de indivíduos saudáveis, podendo estar relacionados a transtornos do tipo ansiedade. Outro resultado desse estudo foi a baixa preponderância de bactérias geradoras de SFCA, como *Sutterella*, *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Eubacterium* e *Butyricoccus*⁴.

Em pacientes com DP, a redução de bactérias produtoras de SCFAs levando à deficiência do mesmo, podem resultar em efeitos prejudiciais, que incluem vazamento intestinal, aumento da inflamação colônica, aumento de uma deposição de sinucleína no trato gastrointestinal e ativação microglial no cérebro¹. Em uma meta-análise de 15 estudos de caso-controle realizada por Shen *et al.*²¹ foi observada uma diminuição significativa de *Prevotellaceae*, *Lachnospiraceae* e *Faecalibacterium* em pacientes com DP em comparação com pacientes de controles saudáveis, enquanto *Ruminococcaceae*, *Bifidobacteriaceae*, *Christensenellaceae* e *Verrucomicrobiaceae* foram enriquecidas²¹.

Em uma outra meta-análise de 10 estudos, os autores encontraram uma abundância de *Megasphaera* e *Akkermansia* e uma redução de *Roseburia*. Até o momento, as mudanças mais consistentemente mostradas relacionadas à DP na composição microbiana intestinal incluem um



aumento das abundâncias relativas de *Verrucomicrobiaceae* e *Akkermansia* e uma diminuição de *Prevotellaceae* e *Prevotella*¹.

Na doença de Alzheimer, alterações relacionadas à idade na composição da microbiota intestinal, ou seja, na sua diminuição da diversidade e na estabilidade, levam à liberação de quantidades significativas de amiloides, lipopolissacarídeo (LPS) e outros subprodutos microbianos no ambiente circundante, que podem estar associados a um estado inflamatório persistente da mucosa intestinal, relacionado à ruptura da barreira intestinal, onde a absorção dessas moléculas afeta as vias de sinalização relacionadas à produção de citocinas pró-inflamatórias associadas à patogênese. Foi observado em dados clínicos referentes à disbiose intestinal na DA um aumento da abundância do táxon da microbiota intestinal pró-inflamatória *Escherichia/Shigellae* e diminuição da abundância de anti-inflamatórias *Eubacteriumrectale*, possivelmente associados a um estado inflamatório periférico em pacientes idosos com comprometimento cognitivo e amiloidose⁴.

Alterações da microbiota intestinal também foram observadas em amostras fecais de indivíduos pareados por idade e sexo por meio de diferenças em todo o gênero na abundância bacteriana, havendo uma diminuição de *Firmicutes* e *Bifidobacterium*, e aumento de *Bacteroides* na microbiota de participantes com DA. Curiosamente, algumas associações estão relacionadas com a membrana externa da bactéria Gram negativa e são formadas devido ao LPS e à patologia da DA⁴. De acordo com um estudo de Zhan *et al.*²² o LPS promove a formação de placas semelhantes a amilóide no cérebro de ratos, e pesquisas adicionais no cérebro humano sugerem a possibilidade de que o LPS em combinação com outros fatores possa causar neuropatologia da DA²².

A patogênese do TEA tem sido associada a uma alteração no metabolismo do TRF, onde é induzida por mudanças na estrutura da microbiota intestinal. O TRF é convertido por microrganismos em moléculas ativas biológicas, como o indol e seus derivados, que são essenciais na manutenção da homeostase neurológica. Portanto, níveis aumentados de TRF e seus derivados de metabólitos na excreção urinária e níveis diminuídos no plasma estão associados a uma alta taxa de desenvolvimento de TEA. Além disso, níveis anormais de SCFAs, por exemplo, propionato, produzido por bactérias comensais que se acumulam no cérebro estão sendo correlacionado com sintomas autistas em modelos de camundongos e crianças diagnosticadas com TEA⁴.

Em pacientes com TEA, a disbiose gerada nas comunidades intestinais microbianas e em seus produtos metabólicos impacta diretamente o desenvolvimento de TEA em modelos animais e crianças⁴. Uma meta-análise de Xu *et al.*²³ em um total de nove estudos incluindo 254 pacientes diagnosticados com TEA, foi apontado que crianças autistas apresentam diminuição da concentração em *Akkermansia*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* e *Parabacteroides* e uma maior concentração em *Faecalibacterium* no total de microrganismos detectados em comparação com os controles²³.



No TB, um estudo sobre microbiomas fecais provou que o microbioma de indivíduos com TB é significativamente diferente do microbioma de indivíduos saudáveis. Uma descoberta importante foi a pequena quantidade do gênero *Faecalibacterium*, que é uma bactéria autóctone do intestino que pode estar ligada a doenças ou condições de depressão⁴. Essa baixa quantidade de *Faecalibacterium* também foi encontrada em um estudo de Painold *et al.*²⁴ e outro achado do estudo foi o aumento do nível de *Coriobacteriaceae* que estão ligados a níveis elevados de colesterol²⁴.

Metabólitos do microbioma intestinal

Os SCFAs são os metabólitos mais comumente estudados, derivados de microrganismos intestinais. Eles são o produto da fermentação bacteriana de polissacarídeos complexos, que de outra forma não são digeríveis pelo hospedeiro. Mais de 95% dos SCFAs produzidos no intestino são acetato, propionato e butirato, podendo ser obtidos e correlacionados com a dieta, e associados a muitos processos fisiológicos diferentes do hospedeiro, incluindo a função gastrointestinal¹⁵.

Alteração dos níveis de SCFAs foram observados em conteúdos fecais relacionados a distúrbios humanos em que a fisiologia e o comportamento do cérebro são modificados. O sistema nervoso entérico do hospedeiro (ENS) é uma das principais interações fisiológicas do hospedeiro para SCFAs no intestino, que demonstraram regular a função e a motilidade do ENS, onde o butirato foi sugerido como tratamento para distúrbios da motilidade GI, incluindo DII¹⁵.

O metabolismo da microbiota intestinal está associado a diversas vias, processos metabólicos e assume também a atividade de muitas enzimas. Uma ampla gama de metabólitos bioquímicos, formados por transformação, afetam o funcionamento do corpo humano. Além disso, o extenso papel da microbiota intestinal também pressupõe seu desenvolvimento nos processos de modificação de aminoácidos. Estudos e publicações científicas indicam que o TRP é um aminoácido chave que está associado ao metabolismo da microbiota intestinal^{3,15}.

As bactérias *Firmicutes*, *Clostridium sporogenese* e *Ruminococcus gnavus* convertem TRP em aminas biogênicas após o nascimento. As aminas são estruturalmente semelhantes à serotonina, e essa reação ocorre utilizando a enzima triptofano descarboxilase. A triptamina é um produto do metabolismo que mantém a homeostase intestinal normal^{3,15}.

O metabólito mais importante da microbiota intestinal é o indol, que é eliminado por diversas bactérias Gram positivas e Gram negativas, cujos derivados são produzidos pela enzima bacteriana triptofanase. O indol também atua na regulação da permeabilidade da barreira intestinal¹⁵.

No contexto dos distúrbios comportamentais, quantidades excessivas de indol causam um efeito negativo, aumentando a ansiedade e comportamentos depressivos de camundongos que foram expostos ao estresse crônico, além de interferir na biossíntese de catecolaminas no núcleo



adrenal. Outros estudos em modelos animais revelaram que a microbiota intestinal afeta os níveis de aminoácidos no sangue, que também tem um impacto sobre a ocorrência de depressão^{3,15}.

O GABA é um aminoácido com conformação não proteica, e um dos metabólitos secretores dos probióticos, em especial das bactérias lácticas (BAL). É também um dos neurotransmissores fortemente associados à ansiedade e depressão. Bactérias como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* podem sintetizar o GABA a partir do glutamato da dieta. Além disso, *Lactobacillus rhamnosus* demonstrou reduzir a ansiedade e o comportamento depressivo enquanto aumenta os níveis de GABA no hipocampo. No trato intestinal, o GABA derivado de microrganismos pode desencadear a liberação de outros neurotransmissores das células epiteliais, e também regular a expressão de interleucinas pró-inflamatórias, ligando-se a vários tipos de células imunes que expressam receptores de GABA, tornando-o envolvido na imunomodulação. Em estudos *in vivo*, foi inferido que o GABA no intestino atua como um regulador das atividades secretoras e motoras com efeito anti-inflamatório. Nos medicamentos empregados para tratar a depressão e a ansiedade, os moduladores positivos de GABA podem aumentar. Estudos mostram que o receptor GABA-A é o local ativo de drogas ansiolíticas^{3,7}.

Transplante de microbiota fecal

O transplante de microbiota fecal é um método de tratamento que altera completamente a composição da microbiota intestinal e corrige a disbiose¹¹. Diversos estudos clínicos relatam composição anormal da microbiota intestinal de pacientes com depressão em comparação com indivíduos saudáveis. O uso do transplante de microbiota fecal envolve a transferência de material fecal de um indivíduo para outro, transmitindo assim a microbiota do doador. Tem sido usado para investigar a capacidade da microbiota, de um doador com um distúrbio específico, como por exemplo a depressão, para transferir o fenótipo da doença para um animal^{6,10}.

Em um estudo desenvolvido por Jianguo *et al.*²⁵ comparou-se a composição de bactérias nas fezes de pacientes com depressão e indivíduos saudáveis. *Firmicutes* foram encontrados em níveis menores nas fezes de pacientes com depressão, enquanto os níveis de *Bacteroidetes*, *Protobacterias* e *Actinobacterias* foram maiores. Os autores do estudo concluíram este resultado como uma consequência de pacientes com depressão terem uma proporção diminuída de bactérias benéficas em comparação com bactérias nocivas²⁵.

Um experimento nesta área foi realizado por Zheng *et al.*²⁶ com camundongos GF transplantados com uma microbiota oriunda de pacientes com depressão. As cobaias apresentaram um padrão de comportamento consistente com depressão, em comparação com camundongos transplantados com uma microbiota saudável²⁶.



A influência da dieta no microbioma intestinal

A dieta é um dos fatores mais influentes na microbiota intestinal após o desmame. Além disso, as influências da má alimentação estão sendo relacionadas à disfunção do eixo microbiota-intestino-cérebro. Muitas dietas não saudáveis, contendo excesso de gordura saturada, açúcar e aditivos alimentares destroem a microbiota intestinal normal e aumentam a suscetibilidade à depressão, por exemplo².

Já as dietas saudáveis amplificam a diversidade e a estabilidade da microbiota intestinal e melhoram a saúde e o bem-estar, podendo estimular a proliferação de microrganismos benéficos e melhorar o comportamento e a cognição, supostamente através do eixo microbiota-intestino-cérebro².

Estudos em adultos saudáveis mostraram que a depressão ocorre com menos frequência em pessoas com padrões alimentares saudáveis, com uma dieta rica em frutas e vegetais, associada a uma ingestão moderada de laticínios, ovos, peixes e gorduras insaturadas. Evidências sugerem que uma alimentação com dieta rica em gordura promove um intestino permeável, ou seja, um aumento da permeabilidade intestinal^{9,17}.

Pesquisas conduzidas ao longo de dez anos mostraram uma ligação significativa entre maus hábitos alimentares e uma predisposição à depressão, onde tais estudos mostraram que também existe uma ligação oposta. A dieta é uma variável importante na relação entre as doenças do intestino e do SNC. Os modelos dietéticos que mostraram efeitos positivos na saúde mental concentram-se na manutenção do crescimento da microbiota benéfica, limitando o crescimento da microbiota patogênica, e afetando a permeabilidade da barreira intestinal e a inflamação¹⁷.

O uso de psicobióticos

Cunhado em 2013, o conceito de psicobióticos refere-se aos probióticos, prebióticos e todas as intervenções direcionadas à microbiota que podem manipular os sinais da microbiota-intestino-cérebro e causar efeitos benéficos à saúde do hospedeiro, quando utilizados em quantidades apropriadas. Em modelos estudados, além de efeitos positivos, os psicobióticos poderiam induzir a produção de neurotransmissores e neuro-hormônios que apresentam efeitos psicotrópicos^{7,9,19}.

Atualmente os psicobióticos são considerados uma das estratégias que visam aliviar ou mitigar os efeitos da disbiose intestinal na saúde mental, que acompanha vários estados de doenças, incluindo distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos⁸.

Estudos em animais abriram caminho para mostrar que cepas específicas de *Bifidobacterias*, *Lactobacillus* ou *Bacteroides* podem ter efeitos positivos no cérebro e no



comportamento, incluindo evidências de que certas bactérias podem melhorar os processos cognitivos e afetar o aprendizado emocional. Um estudo em camundongos mostrou que a administração oral de *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) também aliviou a ansiedade e a depressão, sugerindo que a cepa poderia ter propriedades psicobióticas^{5,9}.

Em um experimento de Tian *et al.*¹⁸ em camundongos machos C57BL/6J cronicamente estressados, com seis semanas de idade, foram administrados *Bifidobacterium breve* CCFM1025 por cinco semanas antes do teste comportamental. Alterações neurológicas cerebrais, corticosterona sérica, níveis de citocinas, composição da microbiota fecal e conteúdo de SCFAs foram interpostos. Os resultados revelaram que o tratamento com CCFM1025 reduziu significativamente os comportamentos de depressão e ansiedade nos camundongos. Foi observado que a resposta hiperativa hipotálamo-hipófise-adrenal, bem como a inflamação, também foram aliviadas, possivelmente através da regulação da expressão de receptores de glicocorticoides. Em resumo, o experimento mostrou que *B. breve* CCFM1025 apresenta efeitos semelhantes a antidepressivos e de regulação de microbioma, o que abrange caminhos para novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão¹⁸.

De acordo com pesquisas e aplicações existentes, recuperar a microbiota intestinal por meio de psicobióticos, uma dieta saudável e FMT, e ainda, melhorar a função eixo microbiota-intestino-cérebro desempenhará um papel crucial no tratamento de distúrbios mentais².

CONCLUSÃO

A microbiota intestinal apresenta a capacidade de modular o estado de saúde do hospedeiro, e qualquer tipo de desequilíbrio nas comunidades microbianas intestinais ou na produção de metabólitos pode estar associado a desequilíbrios no SNC. O presente trabalho apresentou vários estudos de pesquisas e experimentos em modelos animais que destacaram a comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro por meio do eixo microbiota-intestino-cérebro em distúrbios neuropsiquiátricos e neurodegenerativos comuns, como depressão, ansiedade, transtorno bipolar, transtorno do espectro autista, doença de Alzheimer e de Parkinson. Além disso, observou-se que os psicobióticos desempenham um papel importante na manutenção da homeostase neuropsiquiátrica.

Como perspectiva, mais ensaios clínicos randomizados serão necessários, e maior foco deveria ser colocado na pesquisa sobre o impacto dos psicobióticos no estado de saúde e seus efeitos positivos. Ademais, apenas camundongos machos foram empregados para realizar experimento FMT, de modo que investigações mais aprofundadas serão necessárias para observar as diferenças baseadas no sexo influenciam este modelo.



REFERÊNCIAS

1. Zhu M, Liu X, Ye Y, Yan X, Cheng Y, Zhao L, Chen F, Ling Z. Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson's Disease. *Frontiers in immunology*. 2022;13(937555):1-19.
2. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(1592):1-16.
3. Averina OV, Zorkina YA, Yunes RA, Kovtun AS, Ushakova VM, Morozova AY, Kostyuk GP, Danilenko VN, Chekhonin VP. Bacterial Metabolites of Human Gut Microbiota Correlating with Depression. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(9234):1-40.
4. Mitrea L, Nemeş S-A, Szabo K, Teleky B-E, Vodnar D-C. Guts Imbalance Imbalances the Brain: A Review of Gut Microbiota Association With Neurological and Psychiatric Disorders. *Frontiers in Medicine*. 2022;9(813204):1-21.
5. Dicks LMT, Hum D, Hermanus D. Gut Bacteria and Neuropsychiatric Disorders. *Microorganisms*. 2021;13(1838):1-22.
6. Butler MI, Mörkl S, Sandhu KV, Cryan JF, Dinan TG. The Gut Microbiome and Mental Health: What Should We Tell Our Patients?: Le microbiote Intestinal et la Santé Mentale: que Devrions-Nous dire à nos Patients?. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*. 2019;64(11):747-760.
7. Dao HV, Hoang LB, Trinh TO, Tran TTT, Dao VL. Psychobiotics for Patients with Chronic Gastrointestinal Disorders Having Anxiety or Depression Symptoms. *Journal of Multidisciplinary Healthcare, Vietnam*. 2021;14:1395-1402.
8. Tremblay A, Lingrand L, Maillard M, Feuz B, Tompkins T. A. The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2021;105(110142):1-10.
9. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress*. 2017;7:124-136.
10. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Research Bulletin*. 2022;182(03619230): 44-56.
11. Evrensel A, Ünsalver BÖ, Ceylan ME. Therapeutic Potential of the Microbiome in the Treatment of Neuropsychiatric Disorders. *Medical sciences*. 2019;7(21):1-14.
12. Generoso JS, Giridharan VV, Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry [online]*. 2021;43(1809-452):293-305.
13. Mejía-Granados DM, Villasana-Salazar B, Coan AC, Rizzi L, Balthazar MLF, Godoi AB, Canto AMD, Rosa DCD, Silva LS, Tacla RDR, Damasceno A, Donatti A, Avelar WM, Sousa A, Lopes-Cendes I. Gut microbiome in neuropsychiatric disorders. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria [online]*. 2021;80(02):192-207.



14. Nishida K, Sawada D, Kuwano Y, Tanaka H, Rokutan K. Health Benefits of *Lactobacillus gasseri* CP2305 Tablets in Young Adults Exposed to Chronic Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2019;11(1859):1-14.
15. O'Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, Knox EG, Aburto MR, Fülling C, Morley SJ, Clarke G, Schellekens H, Cryan JF. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Molecular and cellular endocrinology*. 2022;546(111572):1-18.
16. Oroojzadeh P, Bostanabad SY, Lotfi H. Psychobiotics: the Influence of Gut Microbiota on the Gut-Brain Axis in Neurological Disorders. *Journal of molecular neuroscience: MN*. 2022;72(9):1952-1964.
17. Trzeciak P, Herbet M. Role of the Intestinal Microbiome, Intestinal Barrier and Psychobiotics in Depression. *Nutrients*, 2021;13(927):1-26.
18. Tian P, O'riordan KJ, Lee YK, Wang G, Zhao J, Zhang H, Cryan JF, Chen W. Towards a psychobiotic therapy for depression: *Bifidobacterium breve* CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. *Neurobiology of stress*. 2020;12(100216):1-11.
19. Li N, Wang Q, Wang Y, Sun A, Lin Y, Jin Y, Li X. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis. *Stress*. Amsterdam, Netherlands. 2019;22(5):592-602.
20. De Palma G, Blennerhassett P, Lu J, Deng Y, Park AJ, Green W, Denou E, Silva MA, Santacruz A, Sanz Y, Surette MG, Verdu EF, Collins SM, Bercik P. Microbiota and host determinants of behavioural phenotype in maternally separated mice. *Nature Communications*. 2015;6(7735):1-13.
21. Shen T, Yue Y, He T, Huang C, Qu B, Lv W, Lai H. The Association Between the Gut Microbiota and Parkinson's Disease, a Meta-Analysis. *Frontiers in aging neuroscience*, 2021;13(636545):1-12.
22. Zhan X, Stamova B, Jin LW, Decarli C, Phinney B, Sharp FR. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology. *Neurology*. 2016;87(22):2324-2332.
23. Xu M, Xu X, Li J, Li F. Associativo Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in psychiatry*. 2019;10(473):1-11.
24. Painold A, Mörkl S, Kashofer K, Halwachs B, Dalkner N, Bengesser S, Birner A, Fellendorf F, Platzer M, Queissner R, Schütze G, Schwarz MJ, Moll N, Holzer P, Holl AK, Kapfhammer HP, Gorkiewicz G, Reininghaus EZ. A step ahead: Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode. *Bipolar disorders*. 2019;21(1):40-49.
25. Jianguo L, Xueyang J, Cui W, Changxin W, Xuemei Q. Altered gut metabolome contributes to depression-like behaviors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress. *Translation Psychiatry*. 2019;40(9):1-14.



26. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, Zeng L, Chen J, Fan S, Du X, Zhang X, Yang D, Yang Y, Meng H, Li W, Melgiri ND, Licinio J, Wei H, Xie P. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular psychiatry*. 2016;21(6):786-796.

Contato para correspondência:

Alessandra Marques Cardoso

E-mail:

alemarques5@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Não

Financiamento: Recursos Próprios

