XIX Congresso Médico Academico Universidade Nove de Julho

CAPÍTULO 4

EIXO INTESTINO – CÉREBRO – MICROBIOTA E A ANSIEDADE E DEPRESSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA

José Higo Rodrigues Costa[1]
Camila Eduarda Souza[1]
Fernanda Lasakosvitsch[2]
Stella Maris Lins Terena[3]

[1]Discentes do curso de Medicina da Universidade Nove de Julho, SP.
[2]Docente do curso de Medicina da Universidade Nove de Julho, SP.
[3]Orientadora e docente do curso de Medicina da Universidade Nove de Julho, SP.

Palavras-chave: Disbiose; Transtorno do Espectro Autista; Eixo Intestino-Cérebro; Inflamação.

doi 10.59290/978-65-6029-229-1.4

Introdução: Nos últimos anos, tem-se falado muito sobre doenças psiquiátricas, principalmente ansiedade e depressão. Com a chegada da pandemia, essa preocupação aumentou consideravelmente, tornando-se um problema de saúde global. É perceptível que os transtornos psiquiátricos, com ênfase em ansiedade e depressão, são cada vez mais frequentes no Brasil e no mundo. Evidencia-se que os problemas de saúde mental são uma das principais causas de morbidade nas sociedades atuais, com subsequentes limitações e incapacidades. Segundo diversos autores, mais de 450 milhões de pessoas sofrem com algum transtorno de saúde mental. Em 2013, uma revisão de 87 estudos, feita por Camilla Oleiro da Costa *et al.*, em 44 países, estimou a prevalência global dos transtornos de ansiedade em 7,3%, com variação de 4,8% a 10,9%[1]. Outros estudos, que descreveram os níveis de depressão, ansiedade e estresse dos usuários de um centro de saúde, evidenciaram que aproximadamente 45,06% dos usuários apresentaram algum grau de depressão, ansiedade ou estresse, e que cerca de 20,87% possuíam ansiedade grave e 12,24% apresentavam transtorno depressivo grave. O estudo também indicou que as mulheres apresentam níveis mais elevados de ansiedade e depressão, ressaltando a necessidade de desenvolver estratégias de intervenção local e comunitária para a promoção da saúde mental, especialmente no Brasil[2]. Em janeiro de 2017, a OMS publicou um relatório com estimativas globais de saúde, abordando a depressão e outros transtornos mentais comuns, demonstrando que o Brasil tem a maior taxa de transtornos de ansiedade no mundo e ocupa a quinta posição em casos de depressão. No Brasil, 9,3% da população sofre de algum transtorno de ansiedade, e 5,8% desse grupo possui transtorno depressivo. Recentemente, as pesquisas na área de saúde mental têm se concentrado na relação entre esses transtornos e o eixo intestino-cérebro-microbiota. Em indivíduos saudáveis, a microbiota intestinal desempenha funções fisiológicas relacionadas à provisão de nutrientes e energia e à manutenção do equilíbrio do sistema imunológico. Contudo, nas últimas décadas, observou-se que humanos e microorganismos evoluíram juntos e que, além da produção de energia e digestão, a microbiota também influencia a função e o comportamento cerebral[3]. Com o aumento exponencial da prevalência de doenças psiquiátricas, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar a relação entre o eixo microbiota intestinal e a depressão e a ansiedade. A importância deste estudo reside em refletir sobre as intervenções clínicas e ambulatoriais para a prevenção e o tratamento dessas doenças, que são extremamente prevalentes. **Objetivo** Através de uma revisão sistemática da literatura, o presente trabalho tem como objetivo descrever o mecanismo das vias do eixo intestino-cérebro e apontar quais vias têm sido mais estudadas e quais são sugeridas como relacionadas à ansiedade e depressão. **Metodologia** A metodologia deste estudo foi baseada nas diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). A pesquisa foi realizada em bases de dados, como CAPES, SciELO e Google Acadêmico, incluindo artigos publicados entre 2010 e 2021. As palavras-chave utilizadas foram: "*Enteric nervous system and the relationship with anxiety and depression*", "*intestine and brain*", "Intestino e ansiedade", "microbiota e ansiedade", "intestino e depressão", "*gut-brain axis and anxiety and depression*", "eixo intestino-cérebro", e "prevalência de ansiedade e depressão". Os critérios para seleção e inclusão dos artigos foram: (1) revisões de literatura relacionadas à organização do eixo intestino-cérebro-microbiota e sua relação com ansiedade e depressão; (2) artigos publicados entre 2010 e 2021; (3) textos em português ou inglês; e (4) revisões dentro do período estabelecido. Foram excluídos artigos que não tratavam diretamente sobre o eixo

intestino-cérebro ou que abordavam outras doenças neurológicas e gastrointestinais. Do total de artigos encontrados, considerando os critérios de inclusão e exclusão, apenas 42 artigos foram utilizados nesta pesquisa, conforme ilustrado na **figura 4.1**.

Figura 4.1 Fluxograma Demonstrando a Metodologia da Pesquisa Segundo o Prisma

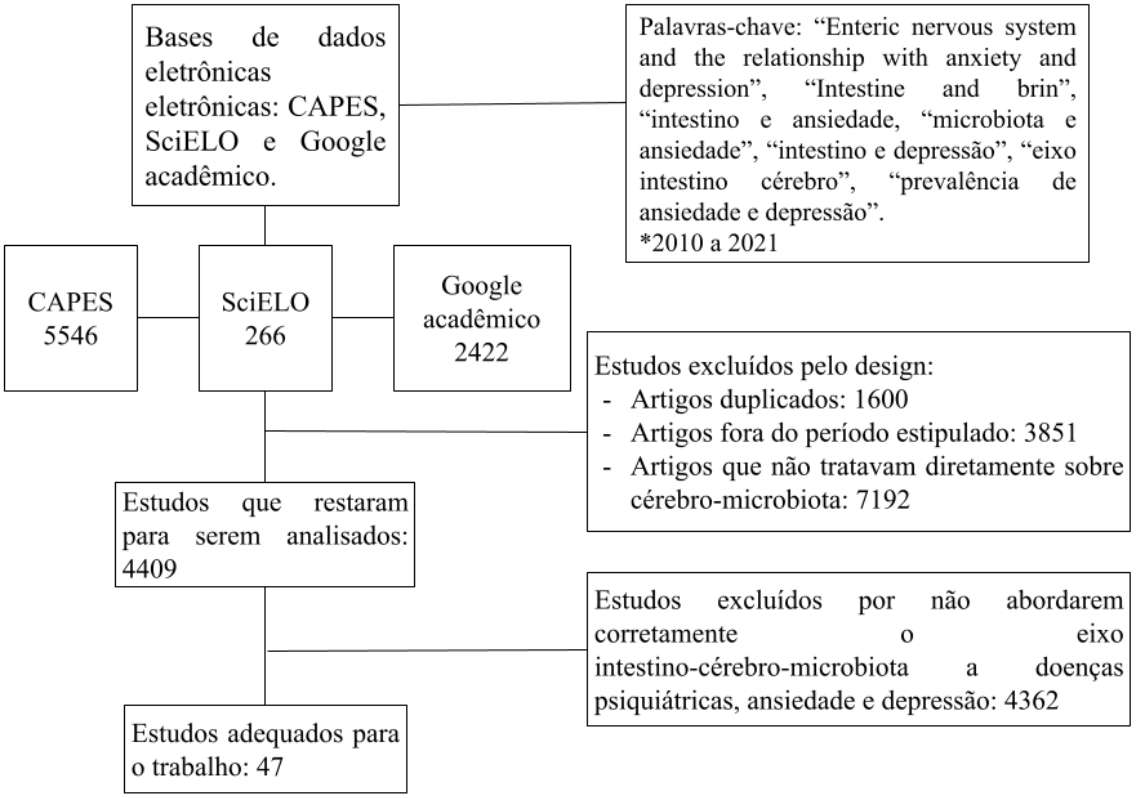


Figura 1: Fluxograma demonstrando a metodologia da pesquisa segundo o PRISMA

A análise dos resultados foi realizada a partir da comparação entre os resultados que cada artigo trouxe consigo, os quais foram resumidos na **figura 4.2**. **Resultados:** O gráfico (**Figura 4.2**) sumariza os artigos encontrados na presente revisão. Os dados foram separados por autor, ano, objetivo da pesquisa, metodologia e resultados com conclusão.

Figura 4.2 Gráfico Representando o Percentual de Autores e os Respectivos Eixos Citados na Pesquisa

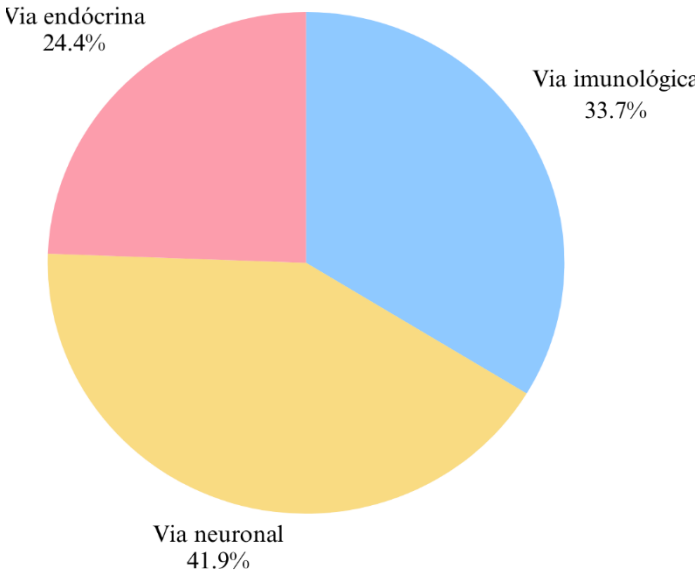


Figura 2: gráfico representando o percentual de autores e os respectivos eixos citados na pesquisa.

Discussão: A depressão pode afetar vários aspectos da vida de um indivíduo e pode acometer qualquer pessoa em qualquer idade. Estima-se que aproximadamente 3,8% da população mundial sofre de depressão, incluindo 5% dos adultos (4% entre homens e 6% entre mulheres) e 5,7% dos adultos com mais de 60 anos. A depressão resulta de uma interação complexa de fatores sociais, psicológicos e biológicos e está intimamente relacionada à saúde física. Os estudos selecionados neste artigo sugerem que há uma via de sinalização bioquímica entre o trato gastrointestinal (GI) e o sistema nervoso central (SNC), denominada eixo intestino-cérebro. É consenso que o eixo cérebro-intestino fornece uma rota de comunicação homeostática bidirecional, abrangendo o sistema nervoso central (SNC), ramos intrínsecos do sistema nervoso entérico (SNE), ramos parassimpáticos e simpáticos extrínsecos do sistema nervoso autônomo (SNA), eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e vias neuroimunes, que, quando alteradas, podem ter consequências fisiopatológicas importantes. Assim, a presente revisão demonstra que o eixo é regulado em níveis neurais, hormonais e imunológicos. Uma revisão realizada por Socała *et al.* evidenciou o papel da microbiota intestinal na produção de neurotransmissores. Uma revisão narrativa apresentou uma importante discussão sobre como a composição da microbiota intestinal em humanos pode ser alterada devido à circulação de hormônios do estresse, e como uma disbiose, por sua vez, pode induzir ao estresse. Kelly G. Jameson e Elaine Y. *Hsiao* discutem a ligação entre estresse e microbiota: camundongos "*germ-free*" apresentam respostas elevadas de hormônios do estresse e níveis hipocampais reduzidos de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína importante para a neurogênese. Foi a revisão mais citada pelos autores. Alterações nas concentrações circulantes de hormônios do estresse, como as catecolaminas norepinefrina e epinefrina, demonstraram aumentar o crescimento e a virulência de microrganismos, favorecendo

a colonização por bactérias patogênicas e induzindo inflamação. De acordo com *Abautret-Daly et al.*, pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) também apresentam disbiose intestinal, sensibilizando a via imuno-inflamatória. Atualmente, alguns autores, em especial Anastasia I. Petra *et al.* e Carra A. Simpson *et al.*, trazem um modelo que correlaciona a inflamação sistêmica causada pela disbiose com a consequente liberação de citocinas e mediadores inflamatórios que alterariam o feedback negativo do eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal). Com a diminuição do feedback negativo na adrenal, há um aumento na produção e secreção de cortisol. Esse estado neuroimune alterado é marcado por alterações na maturação microglial, neurogênese, mielinização, expressão de neurotrofinas, neurotransmissores e seus respectivos receptores, podendo levar a sintomas de várias doenças neurológicas, entre elas, ansiedade e depressão. Além disso, segundo Muhammad Naveed *et al.*, as citocinas inflamatórias, via nervos periféricos aferentes, chegam até a barreira hematoencefálica e a atravessam, impedindo a recaptação de neurotransmissores importantes para a homeostase neural, como dopamina, serotonina e GABA, contribuindo para desordens psiquiátricas. Essa via foi a segunda mais citada na literatura. Em relação à via endócrina, há um consenso entre os autores Gilliard Lach *et al.* e Yong-Ku Kim e Cheolmin Shin, de que os principais mecanismos agem por meio da liberação de metabólitos microbianos, principalmente os AGCCs (Ácidos Graxos de Cadeia Curta), que se ligam a receptores acoplados à proteína G e diminuem a taxa de síntese de hormônios como dopamina e noradrenalina, além de influenciarem o metabolismo de triptofano, fenilalanina e tirosina, precursores de serotonina, dopamina e noradrenalina. Considerando que a microbiota intestinal está intimamente ligada ao metabolismo desses hormônios, um desequilíbrio do microbioma intestinal pode levar à diminuição na produção desses metabólitos, gerando implicações para o funcionamento do SNC e influenciando o surgimento de doenças psiquiátricas. Por fim, vários autores demonstraram que os probióticos são microrganismos vivos capazes de melhorar o equilíbrio da microbiota intestinal e, assim, interferir positivamente na saúde mental através do eixo intestino-cérebro-microbiota, sendo chamados de psicobióticos. Na pesquisa de Tracey Bear *et al.*, a suplementação de probióticos demonstrou atenuar marcadores ou respostas pró-inflamatórias. Além disso, alguns lactobacilos também diminuíram a contagem fecal total de *Escherichia coli,* uma bactéria ligada à inflamação intestinal. Outros probióticos também foram capazes de melhorar a ativação de células dendríticas induzidas pelo estresse, bem como reduzir os efeitos das mudanças relacionadas ao estresse no comportamento semelhante à ansiedade. Pesquisas sugerem o uso de probióticos como uma das formas de tratamento ou profilaxia para os transtornos mentais, porém ainda são necessários estudos mais amplos nessa área. **Conclusão:** Conclui-se que a via neural, de acordo com a maioria dos autores, é a mais estudada e relaciona as alterações da microbiota intestinal com a ansiedade e depressão, através dos neurotransmissores. As vias neurais e imunológicas, de acordo com os resultados, foram as que mais apresentaram relações e estudos científicos no processo de ansiedade e depressão.

Referências

1. COSTA, C. O.; BRANCO, J. C.; VIEIRA, I. S. *et al.* Prevalência de ansiedade e fatores associados em adultos. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, v. 68, n. 2, p. 92–100, jun. 2019.
2. APÓSTOLO, J. L. A.; FIGUEIREDO, M. H.; MENDES, A. C. *et al.* Depression, anxiety and stress in primary health care users. Revista Latino-Americana de Enfermagem, v. 19, n. 2, p. 348–353, abr. 2011.
3. BEAR, T.; DALZIEL, J.; COAD, J. *et al.* The microbiome-gut-brain axis and resilience to developing anxiety or depression under stress. Microorganisms, v. 9, n. 4, p. 723, abr. 2021.
4. INSTITUTE FOR HEALTH METRIICS AND EVALUATION. Global Health Data Exchange (GHDx) [Internet]. University of Washington, 2023.
5. NAVEED, M.; ZHOU, Q. G.; XU, C. *et al.* Gut-brain axis: A matter of concern in neuropsychiatric disorders. Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry, v. 104, p. 110051, jan. 2021.
6. LIMA-OJEDA, J. M.; RUPRECHT, R.; BAGHAI, T. C. Darmflora und Depression. Der Nervenarzt, v. 91, n. 12, p. 1108–1114, jan. 2020.
7. SOCALA, K.; DOBOSZAWSKA, U.; SZOPA, A. *et al.* The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. Pharmacological Research, v. 172, p. 105840, out. 2021.
8. JAMESON, K. G.; HSIAO, E. Y. Linking the gut microbiota to a brain neurotransmitter. Trends in Neurosciences, v. 41, n. 7, p. 413–414, jul. 2018.
9. ABAUTRET-DALY, Á.; DEMPSEY, E.; PARRA-BLANCO, A. *et al.* Gut-brain actions underlying comorbid anxiety and depression associated with inflammatory bowel disease. Acta Neuropsychiatrica, v. 30, n. 5, p. 275–296, mar. 2018.
10. PETRA, A. I.; PANAGIOTIDOU, S.; HATZIAGELAKI, E. *et al.* Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. Clinical Therapeutics, v. 37, n. 5, p. 984–995, mai. 2015.
11. SIMPSON, C. A.; DIAZ-ARTECHE, C.; ELIBY, D. *et al.* The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. Clinical Psychology Review, v. 83, p. 101943, feb. 2021.
12. LACH, G.; SCHELLEKENS, H.; DINAN, T. G. *et al.* Anxiety, depression, and the microbiome: A role for gut peptides. Neurotherapeutics, V. 15, N. 1, P. 36–59, nov. 2017.
13. KIM, Y. K.; SHIN, C. The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: Pathophysiological mechanisms and novel treatments. Current Neuropharmacology, v. 16, n. 5, p. 559–573, mai. 2018.