

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XI

Capítulo 7

DISBIOSE INTESTINAL E SAÚDE MENTAL: A CONEXÃO ENTRE MICROBIOTA E TRANSTORNOS PSÍQUICOS

BARBARA DE OLIVEIRA VILHENA¹
AYRA KAMILLY BRANDÃO SIQUEIRA¹
KASSEN MOHAMED SBRISSE AYOUB¹
KAYANE RIDOLFI CARVALHO²

1. Discente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica - Poços de Caldas-MG.

2. Docente - Medicina da Pontifícia Universidade Católica - Poços de Caldas, MG.

Palavras-chave

Microbiota Intestinal; Eixo Intestino-Cérebro; Transtornos Mentais.

INTRODUÇÃO

O fenômeno da disbiose intestinal, que pode ser definido como o desequilíbrio na composição e função da microbiota intestinal, tem ganhado destaque crescente na literatura científica devido à sua associação com diversas doenças, incluindo transtornos psiquiátricos como depressão, ansiedade e transtornos do espectro autista (MAYER *et al.*, 2019; KELLY *et al.*, 2016). O eixo intestino-cérebro é um sistema complexo de comunicação bidirecional que integra sinais neuronais, endócrinos, imunológicos e metabólicos, e a microbiota desempenha papel crucial na modulação desse eixo (CRYAN & DINAN, 2012).

Principalmente nos últimos cinco anos, múltiplos estudos têm demonstrado que alterações na microbiota intestinal podem influenciar o comportamento, o humor e a cognição por meio da produção de neurotransmissores, ácidos graxos de cadeia curta e modulação do sistema imune (SANDHU *et al.*, 2017; SUDO *et al.*, 2020). Isto amplia a visão tradicional da etiologia dos transtornos mentais, que passam a incluir fatores biológicos relacionados ao microbioma, além dos aspectos psicológicos e sociais (CRYAN & DINAN, 2019).

Além disso, condições psiquiátricas frequentemente apresentam comorbidades gastrointestinais, reforçando a importância da integridade do trato intestinal para a saúde mental (HSIAO *et al.*, 2013). A compreensão desses mecanismos abre caminho para novas possibilidades terapêuticas, como o uso de probióticos, prebióticos e intervenções dietéticas para modular a microbiota e, potencialmente, melhorar sintomas psiquiátricos (CLARKE *et al.*, 2014; LIU *et al.*, 2023).

O objetivo deste estudo foi apresentar um panorama atualizado sobre a relação entre dis-

biose intestinal e saúde mental, discutindo conceitos básicos da microbiota, a correlação com transtornos psiquiátricos específicos, as possibilidades terapêuticas emergentes e os desafios atuais da área, com base em estudos recentes e relevantes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Microbiota intestinal: conceitos básicos

A microbiota intestinal é composta por trilhões de microrganismos, principalmente bactérias, mas também vírus, fungos e arqueas, que colonizam o trato gastrointestinal humano, formando um ecossistema complexo e dinâmico. Essa comunidade microbiana desempenha funções essenciais para a saúde do hospedeiro, incluindo a digestão de nutrientes, produção de vitaminas, regulação do sistema imunológico e proteção contra patógenos (SHREINER *et al.*, 2015).

As principais bactérias intestinais pertencem aos filos Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria e Proteobacteria, e o equilíbrio entre esses grupos é fundamental para a homeostase intestinal (JANDHYALA *et al.*, 2015). A diversidade e composição da microbiota variam conforme fatores genéticos, ambientais, dieta, uso de medicamentos e estilo de vida (ZMORA *et al.*, 2019).

A disbiose caracteriza-se por uma alteração qualitativa e/ou quantitativa da microbiota, causando perda de diversidade, crescimento excessivo de microrganismos potencialmente patogênicos e redução dos microrganismos benéficos. Essa condição pode desencadear respostas inflamatórias locais e sistêmicas, comprometendo a barreira intestinal e influenciando a comunicação com o sistema nervoso central (FOSTER & NEUFELD, 2013).

Recentemente, a microbiota tem sido reconhecida como um modulador crítico do eixo intestino-cérebro, influenciando a produção de neurotransmissores como serotonina, dopamina e GABA, bem como metabólitos que cruzam a barreira hematoencefálica e regulam processos neuroinflamatórios e neuroplasticidade (CLARKE *et al.*, 2014; CARABOTTI *et al.*, 2015).

O eixo intestino-cérebro

O eixo intestino-cérebro é uma via de comunicação bidirecional complexa que conecta o sistema nervoso central (SNC) ao trato gastrointestinal por meio de vias neurais, endócrinas, imunes e metabólicas (CARABOTTI *et al.*, 2015). Essa interação permite que a microbiota intestinal influencie funções cerebrais, como humor, comportamento, cognição e resposta ao estresse, e, inversamente, que o cérebro modifique a motilidade intestinal, secreções e permeabilidade da mucosa (CRYAN & DINAN, 2019).

O nervo vago é um dos principais condutores dessa comunicação, transmitindo sinais entre o intestino e o cérebro (BONAZ *et al.*, 2018). Além disso, metabólitos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta, neurotransmissores (como serotonina, dopamina, GABA) e produtos do metabolismo do triptofano, podem modular diretamente a função cerebral (FOSTER & NEUFELD, 2013).

A microbiota também desempenha papel crucial na maturação e regulação do sistema imunológico, influenciando a neuroinflamação, fator central em diversos transtornos mentais (MAYER *et al.*, 2019). Alterações no eixo intestino-cérebro, portanto, podem contribuir para desenvolvimento ou agravamento de condições como depressão, ansiedade e TEA (KELLY *et al.*, 2016; DINAN & CRYAN, 2017).

Estudos recentes apontam que intervenções que modifiquem a microbiota intestinal têm potencial terapêutico justamente por restaurar o equilíbrio desse eixo, promovendo efeitos benéficos na saúde mental (CLARKE *et al.*, 2014).

Disbiose e transtornos mentais

Disbiose e depressão

A depressão, um dos transtornos mentais mais prevalentes globalmente, é caracterizada por alterações do humor, anedonia e déficits cognitivos. Evidências crescentes indicam que a disbiose intestinal está diretamente relacionada à fisiopatologia da depressão, atuando por múltiplos mecanismos.

Alterações na microbiota podem aumentar a permeabilidade intestinal (“*leaky gut*”), permitindo a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) e outras moléculas pró-inflamatórias para a circulação sistêmica, ativando a resposta imune e promovendo neuroinflamação, que está associada a sintomas depressivos (KELLY *et al.*, 2016; DINAN & CRYAN, 2017; MILANESCHI *et al.*, 2021).

Além disso, a disbiose influencia a disponibilidade de precursores de neurotransmissores como o triptofano, que é essencial para a síntese de serotonina, um neurotransmissor crítico na regulação do humor (CLARKE *et al.*, 2014; O’MAHONY *et al.*, 2015). Alterações na via do triptofano podem favorecer o metabolismo para quinurenina, um composto neurotóxico que agrava a disfunção neuronal (SCHWARCZ *et al.*, 2012; HAROON *et al.*, 2018).

Estudos clínicos identificaram perfis microbianos específicos associados à depressão, como redução de *Faecalibacterium* e *Coprococcus*, bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) com efeitos anti-inflamatórios (VALLES-COLOMER *et al.*, 2019). A

suplementação com probióticos, que visa restaurar o equilíbrio da microbiota, mostrou resultados promissores em melhora dos sintomas depressivos, embora os protocolos ainda careçam de padronização (LIU *et al.*, 2023; WALLACE & MILEV, 2017).

Disbiose e ansiedade

Nos transtornos de ansiedade, a disbiose contribui para a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), que modula a resposta ao estresse (SARKAR *et al.*, 2016; JIANG *et al.*, 2015). A microbiota afeta a produção de neurotransmissores ansiolíticos, como o ácido gama-aminobutírico (GABA), e a sinalização do nervo vago, influenciando diretamente os circuitos neurais relacionados à ansiedade (BRAVO *et al.*, 2011).

Estudos em modelos animais mostraram que a ausência ou alteração da microbiota aumenta comportamentos ansiosos, que podem ser revertidos pela administração de probióticos (BERCIK *et al.*, 2011; NEUFELD *et al.*, 2011). Em humanos, cepas específicas como *Lactobacillus rhamnosus* têm sido associadas à redução dos sintomas ansiosos, apontando para a eficácia dos chamados psicobióticos (CAPUCO *et al.*, 2023; SIMPSON *et al.*, 2021).

No entanto, a heterogeneidade dos resultados e a variabilidade individual ainda limitam a aplicação clínica generalizada, destacando a necessidade de mais pesquisas para identificação das cepas, doses e duração ideais.

Disbiose e transtornos do espectro autista

O TEA apresenta uma forte ligação com a microbiota intestinal, refletida tanto na prevalência elevada de sintomas gastrointestinais quanto nas alterações comportamentais (HSIAO *et al.*, 2013; KANG *et al.*, 2017). A disbiose em pacientes com TEA inclui aumento

de bactérias do gênero *Clostridium* e diminuição de *Bifidobacterium* e *Prevotella*, impactando a integridade da barreira intestinal e promovendo inflamação sistêmica (ZHU *et al.*, 2022; KANG *et al.*, 2019).

Essa alteração contribui para a disfunção do eixo intestino-cérebro e pode afetar a maturação do sistema nervoso central, influenciando o desenvolvimento neurocomportamental (MULLE *et al.*, 2013). Intervenções como o transplante fecal e a suplementação com probióticos têm demonstrado melhorias nos sintomas gastrointestinais e algumas evidências iniciais sugerem impacto positivo nos sintomas comportamentais, mas os dados ainda são preliminares (KANG *et al.*, 2019; DEL TORO-BARBOSA *et al.*, 2020).

Possibilidades terapêuticas

Dieta e microbiota: papel da fibra, prebióticos e alimentos fermentados

A dieta é um dos principais moduladores da composição e função da microbiota intestinal. Alimentos ricos em fibras, especialmente as fibras prebióticas, que são substratos fermentáveis específicos para bactérias benéficas, promovem o crescimento de microrganismos produtores de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como acetato, propionato e butirato, que possuem propriedades anti-inflamatórias e neuroprotetoras (MAKKI *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2020).

O consumo regular de alimentos fermentados, como iogurtes, kefir, chucrute e kombucha, pode introduzir probióticos naturais que contribuem para a diversidade e equilíbrio microbiano (MARCO *et al.*, 2017). Estudos indicam que dietas com alta qualidade nutricional, como a dieta mediterrânea, estão associadas a menor risco de transtornos mentais, possivelmente via modulação da microbiota (SÁNCHEZ-VILLEGAS *et al.*, 2019).

Probióticos e “psicobióticos”: o que se sabe até agora

Probióticos são organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Psicobióticos são uma subcategoria responsável por afetar positivamente a saúde mental através da modulação do eixo intestino-cérebro (DINAN *et al.*, 2013). Cepas como *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus helveticus* têm sido amplamente estudadas em ensaios clínicos por seus efeitos ansiolíticos e antidepressivos (NG *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2023).

Apesar dos resultados promissores, há variação significativa entre os estudos. Fatores como cepa, dose, duração do tratamento e características individuais dos pacientes ainda precisam ser mais bem definidos para uso clínico padronizado (SIMPSON *et al.*, 2021).

Transplante de microbiota fecal: potenciais e limites

O transplante de microbiota fecal (TMF) consiste na transferência de microbiota saudável para um indivíduo com disbiose, com resultados comprovados em algumas doenças intestinais, como a colite pseudomembranosa (GUPTA *et al.*, 2016). Recentemente, pesquisas exploram o TMF como potencial terapia para transtornos psiquiátricos, especialmente TEA e depressão (KANG *et al.*, 2019; KELLY *et al.*, 2016).

Porém, o TMF ainda está em fase experimental na área da saúde mental, com limitações relacionadas à segurança, padronização dos procedimentos e efeitos a longo prazo desconhecidos (ZHU *et al.*, 2022).

Importância de uma abordagem integrativa e personalizada

Dada a complexidade do eixo intestino-cérebro e a variabilidade individual da microbiota, intervenções terapêuticas devem considerar abordagens integrativas que combinem nutrição, psicoterapia, farmacoterapia e manejo do estilo de vida (CLARKE *et al.*, 2014). A personalização do tratamento, baseada em perfis microbianos e características clínicas do paciente, é um caminho promissor para maximizar benefícios e minimizar riscos (ZMORA *et al.*, 2019).

Desafios e limitações atuais

Apesar dos avanços promissores na compreensão da relação entre microbiota intestinal e saúde mental, vários desafios ainda limitam a aplicação clínica dessas descobertas. Há grande variabilidade de populações estudadas, metodologias empregadas, técnicas de análise da microbiota e cepas bacterianas avaliadas, o que dificulta a comparação entre estudos e a generalização dos resultados (SARKAR *et al.*, 2016; SIMPSON *et al.*, 2021). Essa heterogeneidade também compromete a padronização de protocolos terapêuticos com probióticos e psicobióticos.

Ainda não está completamente esclarecido se a disbiose é uma causa primária dos transtornos mentais ou uma consequência destes, devido à natureza complexa e multifatorial dessas doenças (MAYER *et al.*, 2019). Estudos longitudinais e ensaios clínicos controlados são necessários para esclarecer essa relação causal.

Embora os probióticos apresentem potencial, há limitações importantes, incluindo variabilidade individual na resposta, ausência de regulamentação padronizada e falta de consenso sobre doses, cepas e duração ideais do tratamento (NG *et al.*, 2018; LIU *et al.*, 2023). O

transplante de microbiota fecal ainda é experimental na área da saúde mental, com riscos e incertezas quanto à segurança e efeitos a longo prazo (ZHU *et al.*, 2022).

Além disso, a complexidade do eixo intestino-cérebro exige que a modulação da microbiota seja parte de uma abordagem interdisciplinar, envolvendo psiquiatria, nutrição, gastroenterologia e neurociência para otimizar os resultados (CLARKE *et al.*, 2014).

O crescente corpo de evidências demonstra que o intestino, via microbiota, é um potencial alvo terapêutico para intervenções na saúde mental. A disbiose intestinal apresenta-se como um fator importante na fisiopatologia de transtornos como depressão, ansiedade e transtornos do espectro autista, atuando por mecanismos inflamatórios, neuroquímicos e imunológicos.

No entanto, apesar dos avanços, ainda são necessários estudos clínicos robustos, com amostras maiores e desenho randomizado e controlado, para estabelecer protocolos terapêuticos eficazes e seguros, incluindo o uso de

probióticos, prebióticos e transplante fecal (LIU *et al.*, 2023; KANG *et al.*, 2019).

A complexidade do eixo intestino-cérebro reforça a necessidade de uma abordagem interdisciplinar que envolva psiquiatras, nutricionistas, gastroenterologistas e neurocientistas, visando um tratamento personalizado e integral do paciente (CLARKE *et al.*, 2014; ZMORA *et al.*, 2019).

Em perspectiva, novas tecnologias, como a metagenômica e a metabolômica, prometem aprimorar o entendimento dos perfis microbianos específicos associados a diferentes transtornos mentais, facilitando a personalização das terapias e o desenvolvimento de novos psicobióticos (SANDHU *et al.*, 2017; CARABOTTI *et al.*, 2015).

Por fim, a integração do conhecimento sobre microbiota e saúde mental pode transformar paradigmas clínicos, ampliando o escopo do cuidado e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BAZIN, T. *et al.* The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in Neuroscience*, v. 12, 2018. doi: 10.3389/fnins.2018.00049.
- BERCIK, P. *et al.* The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, v. 141, p. 599, 2011. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.052.
- CAPUCO, A. *et al.* Gut microbiome dysbiosis and depression: a comprehensive review. *Current Pain and Headache Reports*, v. 27, p. 129, 2023. doi: 10.1007/s11916-023-01106-5.
- CARABOTTI, M. *et al.* The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, v. 28, p. 203, 2015.
- CLARKE, G. *et al.* Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Molecular Endocrinology*, v. 28, p. 1221, 2014. doi: 10.1210/me.2014-1108.
- CRYAN, J.F. & DINAN, T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 13, p. 701, 2012. doi: 10.1038/nrn3346.
- CRYAN, J.F. & DINAN, T.G. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 48, p. 77, 2019. doi: 10.1016/j.gtc.2018.09.007.
- DEL TORO-BARBOSA, M. *et al.* Psychobiotics: mechanisms of action, evaluation methods and effectiveness in applications with food products. *Nutrients*, v. 12, 2020. doi: 10.3390/nu12061523.
- DINAN, T.G. & CRYAN, J.F. Gut microbiota: a missing link in psychiatry. *World Psychiatry*, v. 16, 2017. doi: 10.1002/wps.20313.
- DINAN, T.G. *et al.* Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry*, v. 74, p. 720, 2013. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.
- FOSTER, J.A. & NEUFELD, K.A.M. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, v. 36, p. 305, 2013. doi: 10.1016/j.tins.2013.01.005.
- GUPTA, S. *et al.* The role of fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases*, v. 62, p. 891, 2016. doi: 10.1093/cid/CIV972.
- HAROON, E. *et al.* Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenine. *Psychopharmacology*, v. 235, p. 2475, 2018. doi: 10.1007/s00213-018-4913-0.
- HSIAO, E.Y. *et al.* Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, v. 155, p. 1451, 2013. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024.
- JANDHYALA, S.M. *et al.* Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, v. 21, p. 8787, 2015. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- KANG, D.-W. *et al.* Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*, v. 5, 2017. doi: 10.1186/s40168-017-0250-1.
- KANG, D.-W. *et al.* Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota. *Scientific Reports*, v. 9, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-42183-0.
- KELLY, J.R. *et al.* The role of the gut microbiome in the pathophysiology of depression. *Current Psychiatry Reports*, v. 18, 2016. doi: 10.1007/s11920-016-0693-x.
- LIU, R.T. *et al.* Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 147, 2023. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105066.
- MAKKI, K. *et al.* The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host & Microbe*, v. 23, p. 705, 2018. doi: 10.1016/j.chom.2018.05.012.
- MARCO, M.L. *et al.* Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Current Opinion in Biotechnology*, v. 44, p. 94, 2017. doi: 10.1016/j.copbio.2016.11.010.
- MAYER, E.A. *et al.* Gut/brain axis and the microbiota. *Journal of Clinical Investigation*, v. 124, p. 4162, 2014. doi: 10.1172/JCI72333.
- MILANESCHI, Y. *et al.* The gut-brain axis in depression: the role of inflammation and metabolites. *Journal of Affective Disorders*, v. 285, p. 92, 2021. doi: 10.1016/j.jad.2021.01.053.
- MULLE, J.G. *et al.* The gut microbiome as a target for autism spectrum disorder: emerging evidence and therapeutic implications. *Microbial Ecology in Health and Disease*, v. 24, 2013. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20164.

- NG, Q.X. *et al.* A systematic review of the role of probiotics in managing depression and anxiety. *Annals of General Psychiatry*, v. 17, 2018. doi: 10.1186/s12991-018-0192-0.
- O'MAHONY, S.M. *et al.* Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, v. 277, p. 32, 2015. doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.
- SÁNCHEZ-VILLEGAS, A. *et al.* Diet and depression: recent updates and future perspectives. *Current Opinions in Psychiatry*, v. 32, p. 324, 2019. doi: 10.1097/YCO.0000000000000511.
- SANDHU, K.V. *et al.* Feeding the microbiota-gut-brain axis: diet, microbiome, and neuropsychiatry. *Translational Psychiatry*, v. 7, e1113, 2017. doi: 10.1038/tp.2017.35.
- SARKAR, A. *et al.* The microbiome in psychology and cognitive neuroscience. *Trends in Cognitive Sciences*, v. 20, p. 494, 2016. doi: 10.1016/j.tics.2016.04.005.
- SHREINER, A.B. *et al.* The gut microbiome in health and disease. *Gastroenterology*, v. 146, p. 1489, 2015. doi: 10.1053/j.gastro.2014.12.035.
- SIMPSON, C.A. *et al.* The gut microbiota in anxiety and depression: a systematic review. *Clinical Psychology Review*, v. 83, 2021. doi: 10.1016/j.cpr.2020.101943.
- SUDO, N. *et al.* The microbiota-gut-brain axis in health and disease. *Neuroscience Research*, v. 156, 2020. doi: 10.1016/j.neures.2020.04.004.
- WALLACE, C.J.K. & MILEV, R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of General Psychiatry*, v. 16, 2017. doi: 10.1186/s12991-017-0138-2.
- ZHU, Y. *et al.* Gut microbiota modulation and fecal microbiota transplantation in neuropsychiatric disorders: current status and future perspectives. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 12, 2022. doi: 10.3389/fcimb.2022.851405.
- ZMORA, N. *et al.* Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*, v. 174, p. 1388, 2018. doi: 10.1016/j.cell.2018.08.041.