



Fundação Educacional
"Dr. Raul Bauab" - Jahu



Faculdades Integradas de Jaú

Recredenciada pelo MEC através da Portaria nº 504 de 12/06/2013

RAQUEL CASTANHASSI DE OLIVEIRA

MICROBIOTA INTESTINAL E A RELAÇÃO COM O DISTÚRBO DEPRESSIVO

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), apresentado ao curso de Biomedicina, das Faculdades Integradas de Jaú - FIJ, para a obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação do prof. André Luiz Ventura Sávio.

Jaú - SP

2021



Fundação Educacional
"Dr. Raul Bauab" - Jahu



Faculdades Integradas de Jaú

Recredenciada pelo MEC através da Portaria nº 504 de 12/06/2013

RAQUEL CASTANHASSI DE OLIVEIRA

MICROBIOTA INTESTINAL E A RELAÇÃO COM O DISTÚRBO DEPRESSIVO

Jaú - SP

2021



RESUMO

A depressão nos últimos anos, vem se tornando um problema de saúde pública mundial. A doença atinge 4,4% da população mundial, sendo o Brasil o segundo com maior número de depressivos nas Américas, com 5,8% da população. A depressão é uma doença de múltiplas causas sua etiopatogenia está relacionada desde o ambiente, a predisposição genética, alterações epigenéticas e eventos ao longo do desenvolvimento, que levam a alterações estruturais e neuroquímicas do sistema nervoso central com características relativamente estáveis.

Em relação aos fatores biológicos que podem estar envolvidos na patogênese do distúrbio depressivo a microbiota intestinal demonstrou uma relação importante com o desencadeamento desse distúrbio. Através da evolução tecnológica novos conhecimentos surgiram sobre a composição da microbiota humana por meio dessas tecnologias foi possível identificar biomarcadores presentes no intestino relacionados a uma variedade de doenças metabólicas incluindo distúrbios do sistema nervoso central. O distúrbio da homeostase da comunidade bacteriana intestinal, a disbiose, demonstrou exercer um impacto negativo na saúde mental do hospedeiro, podendo conduzir a patologias psiquiátricas como a depressão. Esse papel modulador que este ecossistema exerce proporciona uma comunicação de influência bidirecional no eixo denominado microbiota- intestino-cérebro, concretamente, essa relação é fundamental para a vida se revelando um novo potencial como terapêutica a favor da saúde mental. Nesta revisão, resumimos as descobertas sobre a relação da microbiota intestinal com o distúrbio depressivo, incluindo a importância de vários fatores relacionados à disbiose, desequilíbrio, determinar as substâncias produzidas pela microbiota envolvidas nesse processo e correlacionar com o desenvolvimento da depressão.

INTRODUÇÃO

Estudos epidemiológicos mostram o aumento de pacientes com depressão nos últimos anos, tornando um problema de saúde pública mundial (WHO, 2021). A depressão é definida como uma doença psiquiátrica, de origem crônica, que causa



alterações de humor, definida por uma tristeza intensa e permanente, agregada à dor, à desesperança, à culpa etc., com ou sem razão aparente (DEPRESSÃO.In: DICIO,2021).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o transtorno depressivo é caracterizado pelo sentimento de tristeza persistente e pela perda de interesse em realizar atividades normalmente prazerosas, acompanhada pela incapacidade de realizar atividades do dia a dia. A doença atinge 4,4% da população mundial, sendo o Brasil o segundo com maior número de depressivos nas Américas, com 5,8% da população. Essa doença é variável com níveis considerados desde leve, moderado e grave até o caso de morte por suicídio. Durante pandemias e momentos de crise, em situações que proporcionam o aumento de problemas sociais, financeiros, desemprego, e dificuldades gerais o número de depressivos tende a aumentar. Um estudo feito durante a pandemia da COVID19 constatou esse aumento em mães brasileiras que devido a política de distanciamento necessária muitas mães sofrem uma sobrecarga de tarefas. Foi constatado entre a pré-pandemia e a segunda onda de coleta de dados, um aumento de 10 vezes na prevalência de depressão nas mães (MOLA, 2021).

A depressão se refere a um conjunto de transtornos da saúde mental (COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH, 2010). Caracteriza-se por humor triste, variações de afeto relacionadas a mudanças comportamentais, cognitivas e neurovegetativas que comprometem a realização de atividades cotidianas, com diferentes tempos de duração e etiologia sugerida (MARES et Al.2019). A depressão é uma doença de múltiplas causas sua etiopatogenia está relacionada desde o ambiente, a predisposição genética, alterações epigenéticas e eventos ao longo do desenvolvimento, que levam a alterações estruturais e neuroquímicas do sistema nervoso central com características relativamente estáveis (Sampaio et al, 2014). Devido à relação com múltiplos fatores, os estudos da etiologia da depressão são separar em duas partes a avaliação dos fatores psicológicos e biológicos.

A microbiota é formada por um conjunto de microorganismos que habitam o trato gastrointestinal (TGI) humano, esse microorganismos em situações normais não nos causam doença e habitam nosso intestino como simbiotes. Estudos



mostram que a microbiota exerce papel fundamental para o bom funcionamento e homeostase intestinal e até sistêmica , pois auxilia desde a digestão (alguns polissacarídeos) produção de vitaminas, proteção impedindo a colonização de patógenos até na produção de neurotransmissores como Ácido gama-aminobutírico (GABA) e serotonina.(GUIDALE,2019)

Através da evolução tecnológica novos conhecimentos surgiram sobre a composição da microbiota humana por meio dessas tecnologias foi possível identificar biomarcadores presentes no intestino relacionados a uma variedade de doenças metabólicas, inflamação, doenças intestinais uma variedade de cânceres e até distúrbios do sistema nervoso central (ZHU, et al.,2020).

Estudos recentes demonstraram que no início da vida há a instalação da microbiota e essa sofre alterações por vários fatores, estes podem determinar a composição microbiana que influencia no surgimento e disposição para doenças alérgicas. Esse estudo também destacou a relação da disbiose com a falta de variedade de microorganismos, que permitiu observar que indivíduos com variedade menor da microbiota apresentaram maior disposição para desenvolver doença inflamatória intestinal , síndrome do intestino irritável , obesidade, alergia, doença autoimune, e distúrbios cerebrais (TANAKA;NAKAYAMA,2017)

Outro estudo demonstrou utilizando camundongo livre de germes que estes apresentavam comportamento deprimido semelhante a depressão e os com microbiota diversa se mostraram mais ativos, observaram também que no transplante de microbiota de pacientes depressivos para os camundongos livres de germes que demonstraram também um estado deprimido e em outro experimento houve a implantação de microbiota de não depressivos em camundongos livres de germes que demonstraram um estado ativo e animado (SUDO et al.,,2004).

Através desses estudos foi possível perceber essa relação microbiota e doenças neurológicas e a importância de se estudar essa relação, conhecer essa relação ajuda a entender o desencadeamento desses distúrbios e buscar conhecimentos direcionados para soluções que evitem e ajudem no tratamento adequado . Nesta revisão serão abordados conceitos importantes sobre os mecanismos envolvendo microbiota, TGI e SNC. Essa relação com a microbiota e distúrbios neurológicos é um tema promissor pois permite entender o funcionamento



da microbiota, suas funções e metabólitos que podem influenciar o desenvolvimento da depressão e outras doenças neurológicas.

OBJETIVOS

Geral

Avaliar a influência da microbiota intestinal na fisiopatologia da depressão por meio de revisão bibliográfica.

Específicos

Analisar as substâncias depressoras ou animadoras produzidas pela microbiota e correlacionar com o desenvolvimento da depressão.

Estabelecer a possível relação entre a disbiose da microbiota com a depressão.

MATERIAL E MÉTODOS

A revisão sistemática foi realizada no primeiro semestre de 2021, foram reunidos artigos em português e inglês, utilizando as bases de dados do Google Scholar, Scielo, Pubmed e a OMS para encontrar artigos publicados nos últimos 20 anos (2001 a 2021), utilizando o método descritivo com o intuito de englobar achados de pesquisas relacionadas com a microbiota intestinal e a depressão. Os artigos foram buscados fundamentados nos descritores: microbiota intestinal; eixo microbiota e cérebro; disbiose; probióticos e microbiota; sistema nervoso central; intestino; disbiose; depressão; sistema imune; ácidos graxos de cadeia curta; serotonina; intestino-cérebro; probióticos e desordens psiquiátricas.

O papel fisiológico da microbiota intestinal

A microbiota intestinal é um ecossistema simbiótico complexo e dinâmico que está em permanente interação com os seres humanos. A microbiota é composta por centenas de espécies bacterianas e um total de 10¹⁴ células colonizam o trato gastrointestinal (GI) humano, constituindo um ecossistema rico, em termos



qualitativos e quantitativos, com cerca de 500 espécies bacterianas, em uma relação mutualística com o hospedeiro e seu sistema imunológico (SILVESTRE,2015).

O intestino também é habitado por fungos que é a parte da microbiota conhecida como micobiota, os gênero mais comuns são Saccharomyces e a Candida albicans, sendo a Candida albicans a espécie mais associada a disbiose e patologias psiquiátricas e gastrointestinais (MUKHERJEE et Al.,2015)

A histologia da parede intestinal é formada por quatro camadas: mucosa, submucosa, camada muscular e serosa ou adventícia. Cada camada exerce papel importante no seu funcionamento a camada de muco,é constituída por um epitélio de revestimento, sustentado em uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo vascularizado e por uma camada fina de tecido muscular liso. A polimerização de mucinas , é responsável por manter a barreira intacta, a sua forma de gel se expande ao longo do lúmen e protege o epitélio impedindo a invasão de bactérias patogênicas (GEREMIA et al., 2014).

A camada submucosa por sua vez é formada por um tecido conjuntivo mais denso irregular, apresenta gânglios nervosos e numerosos vasos sanguíneos de médio calibre, linfáticos e nervos, que se ramificam pela mucosa e pela camada muscular permitindo assim a comunicação entre os sistemas. A muscular está organizada em duas camadas de músculo liso e a adventícia é formada de tecido conjuntivo em continuidade com os tecidos adjacentes coberta por um epitélio pavimentoso simples, formando a membrana serosa ou peritônio visceral (NASCIUTTI et al.,2016). A microbiota contribui para a regulação de inúmeras funções fisiológicas e metabólicas básicas, ,funções importantes, como metabolizar polissacarídeos de difícil digestão, desintoxicar produtos tóxicos, servir como uma barreira contra patógenos, e auxiliar no desenvolvimento do sistema imunológico do hospedeiro (SILVESTRE,2015). Além disso, as características do próprio intestino de executar o peristaltismo e a sua acidez gástrica controlam a variedade de microorganismos no tubo digestivo e a sua localização. (NEISH, 2009).

A microbiota intestinal coexiste em simbiose mutualística com o hospedeiro, para a regulação da homeostase do corpo, através do controle das vias e funções imunes, endócrinas e neurais (ROMANI-PEREZ et al., 2017).

Os avanços tecnológicos trouxeram novos conhecimento principalmente com o surgimento da tecnologia de sequenciamento que conduziu descobertas sobre o



metagenoma, que consiste na análise genômica da comunidade de microrganismos, esses avanços colaboraram para o conhecimento da flora intestinal elucidando informações que ajudam na compreensão da fisiologia humana. Os estudos realizados revelaram que cada indivíduo apresenta cerca de 160 espécies bacterianas distintas. Apesar de haver um grupo de espécie em comum prevalente, se constatou que cerca de 80% da microbiota é específica de cada indivíduo (NEISH, 2009).

Das funções atribuídas a nossa microbiota intestinal as três principais são função metabólicas, tróficas e protetoras (TUHOY et al.,2003). Em relação a função metabólica esta reflete a realização da fermentação de ácidos graxos de cadeia curta(AGCC) para produção de energia, além de realizar a fermentação também faz a síntese de vitaminas e absorção de minerais (NICHOLSON et Al.,2012)

Do metabolismo se resultam moléculas que possuem papel crucial no diálogo cérebro-intestino (PANG et Al., 2013). Da função trófica se destaca a diferenciação da proliferação das células intestinais e linfócitos intraepiteliais. A ação protetora pode ser observado em estudos realizados em animais que a colonização intestinal induz a formação do epitélio intestinal no modelo com microvilosidades e acelera a renovação epitelial, dá início a maturação dos tecidos linfóides.(IVANOV et Al,2012). Estudos demonstraram que a microbiota também age na imunidade do hospedeiro fazendo o direcionamento e desenvolvimento de subconjuntos de células imunes do hospedeiro, portanto, age nas respostas imunes ou adaptativas da mucosa e sistêmicas.(IVANOV et al.,2012).

Para Schroeder, et al.(2018), a camada de muco colônico é essencial pois faz uma barreira física de proteção que separa trilhões de bactérias intestinais do hospedeiro. Em seguida temos o epitélio intestinal que faz uma segunda linha de defesa à invasão bacteriana que está no interior da camada da mucosa. Essa barreira é constituída por enterócitos epiteliais e células especializadas, como células caliciformes e células de Paneth, e a sua integridade é mantida através de junções ocludentes, junções de adesão e desmossomas que formam o complexo de junção intercelular (SALIM, SÖDERHOLM, 2011).

Além disso biomarcadores presentes no intestino estão relacionados a uma variedade de doenças, incluindo distúrbios metabólicos, doenças inflamatórias



intestinais (DII), uma variedade de cânceres, e até distúrbios do sistema neural central (ZHU, et al., 2020).

Função neurológica da microbiota intestinal

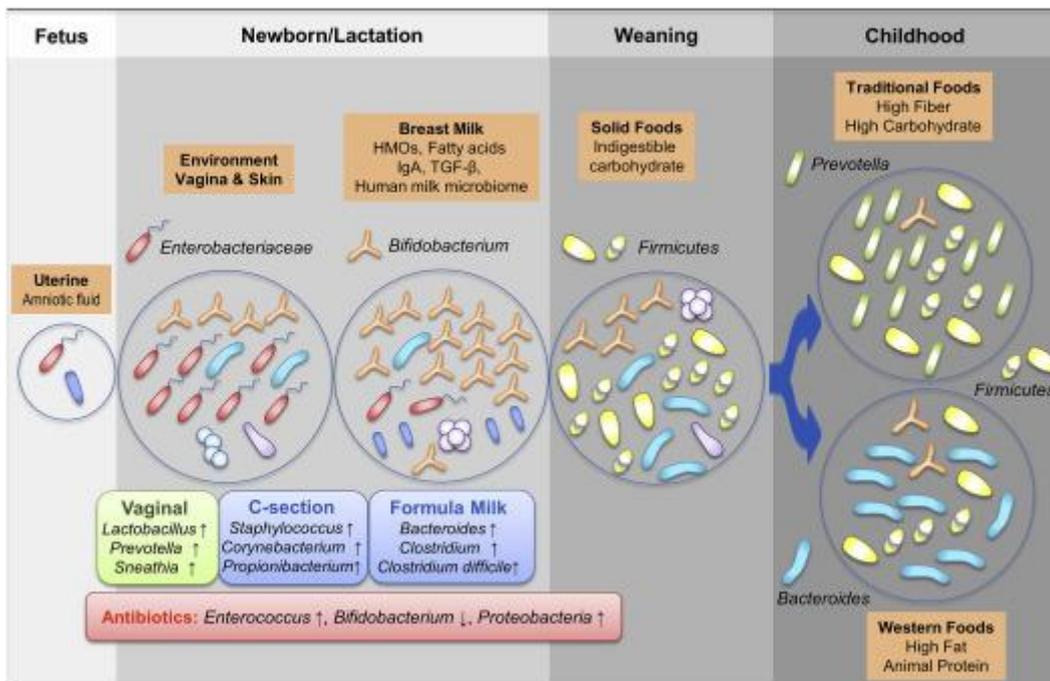
Até pouco tempo se sabia muito pouco sobre a composição e função das comunidades microbianas do intestino, graças aos avanços no sequenciamento de alto rendimento foi possível fazer a catalogação da microbiota humana (HMP, 2012). Devido aos avanços foi possível fazer a correlação entre a composição da microbiota com surgimento de doenças, além de permitir a identificação das espécies comensais, (ILIEV et al 2012, REYES et al 2012).

A literatura revela que a disbiose da microbiota está associada a alterações gastrointestinais ou metabólicas. Collins e os seus colaboradores identificaram que as interações entre os microrganismos intestinais e o hospedeiro podem desencadear desequilíbrio de funções neuroimunes. A desregulação entre as partes causa instabilidade da homeostase nos sistemas de comunicação efetuando assim um forte impacto no comportamento, propondo deste modo, a designação eixo microbiota-intestinal-cérebro (COLLINS et al., 2012).

Vários mecanismos propostos subjacentes à relação microbiota intestinal – cérebro inclui a comunicação através do nervo vago (FORSYTHE, KUNZE, 2013), do sistema imunológico (FUNG, OLSON e HSIAO, 2017), do sistema endócrino (NEUMAN et al., 2015), e de produtos químicos neuroativos de derivados microrganismos (LYTE, 2013).

Diferentes estudos revelaram que as bactérias probióticas são capazes de produzir substâncias neuroativas, as quais exercem influência sobre o eixo cérebro intestino (DINAN et al., 2011; LYTE et al., 2011).

A literatura expõe que a existência de três períodos que determinam o futuro e a suscetibilidade ao desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos os três principais períodos são a infância a adolescência e a velhice, esses períodos coincidem com a presença de momentos base para colonização bacteriana e para o neurodesenvolvimento, onde se observa os picos de alteração da microbiota intestinal (BORRE et al., 2014).



A função do sistema nervoso central sobre o intestino já é conhecida por exemplo; a de regular a motilidade, de regular a secreção de mucina, produção hormonal e agir como um componente imunológico revelando a produção de citocinas do sistema imune, já a atuação do sistema nervoso entérico sobre o sistema nervoso central é um conhecimento novo que vem ganhando bastante atenção dos pesquisadores, pois pode nos trazer benefícios e novos conhecimentos para conhecer o organismo humano. O sistema nervoso entérico é derivado da crista neural e possui em torno de 200 a 600 milhões de neurônios, sendo considerado a maior rede neural do sistema nervoso periférico e autônomo. Sendo assim, a comunicação de neurônios, microbiotas e seus metabólitos resulta na influência da regulação do sistema nervoso central (FORSYTHE et al., 2010).

A microbiota tem a capacidade de produzir neurotransmissores importantes para a execução de funções neurais produz neurotransmissores como serotonina, GABA, catecolaminas, a acetilcolina e a histamina.

Além disso as bactérias intestinais são capazes de modular a maturação e a função das células imunitárias do tecido no SNC e também podem influenciar a ativação de células imunes periféricas, que regulam respostas a neuroinflamação, lesão cerebral, autoimunidade e neurogênese. Assim, tanto a microbiota intestinal quanto o sistema imune estão implicados na etiopatogênese ou manifestação de



doenças neurodesenvolvimentais, psiquiátricas e neurodegenerativas, como o transtorno do espectro autista, depressão e doença de Alzheimer (SANTOS et al., 2013).

Se atestou que na via endócrina, a interação dos AGCC com seus receptores nos colonócitos promove a sinalização indireta ao cérebro pela circulação sistêmica ou das vias vagais, induzindo a secreção de hormônios intestinais, como o peptídeo do tipo glucagon (GLP1) e o peptídeo YY (PYY) das células enteroendócrinas. Esses hormônios podem influenciar aprendizagem, memória e humor. Os AGCC podem ativar diretamente aferentes vagais via FFARs, sinalizando deste modo ao cérebro (LARRAUFIE, et al., 2018)

Microbiota e produção de substâncias depressoras ou animadoras

O intestino é um local com interações intensas entre os micro-organismos como bactérias, vírus, fungos, as células unitárias e a rede neural (FORSYTHE.,2013). O cérebro e o intestino juntos formam o eixo de comunicação bidirecional, desse modo a informação pode vir tanto do sistema nervoso central quanto do sistema nervoso entérico (MAYER,2011).

São várias as espécies comensais que produzem neurotransmissores importantes como a Serotonina, GABA, Catecolaminas, Acetilcolina e Histamina (FORSYTHE et Al.,2010). A captação de um neurotransmissor fornece potencial para influenciar o

comportamento, as bactérias parecem ter um papel importante na ativação de precursores de dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina e histamina no intestino. A produção dessas moléculas aumenta a possibilidade de que neurotransmissores derivados de microrganismos possam se ligar diretamente aos receptores hospedeiros (WALL et al., 2014).

Indicadores recentes demonstraram que bactérias isoladas do intestino de mamíferos têm a capacidade de sintetizar compostos neuroativos incluindo neurotransmissores, dos quais resultam do catabolismo de aminoácidos. Esses compostos incluem GABA (produzido por *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. e *Lactococcus lactis*); noradrenalina (produzida por *Escherichia* spp. e *Bacillus* spp.); dopamina (produzida por *Bacillus* spp.); histamina (produzida por numerosos



gêneros bacterianos); e serotonina (produzida por *Streptococcus* sp., *Escherichia* spp. e *Enterococcus* spp.) (PAREDE et al., 2014).

A serotonina funciona como um neurotransmissor chave em ambos os terminais da rede que comunica SNC e SNE. A literatura aponta para uma função essencial do microbioma intestinal na regulação do funcionamento normal desse eixo. Pois, a influência microbiana no metabolismo do triptofano e no sistema serotoninérgico pode ser um nodo importante nessa regulação. São várias as espécies comensais que podem produzir neurotransmissores (FORSYTHE et Al., 2010).

O triptofano e seu metabólito serotonina possuem um repertório fisiológico expansivo, o que os torna fundamentais para a saúde e existem inúmeras associações entre alterações neste sistema e doenças. A microbiota intestinal pode recrutar direta ou indiretamente o metabolismo do triptofano e a sinalização serotoninérgica dentro da estrutura do eixo cérebro-intestino para modular o comportamento do hospedeiro. O papel fundamental da serotonina no eixo intestino-cérebro tem sido extensivamente revisto, indicando que periféricamente está envolvido na modulação do sistema imune do intestino, secreções gastrointestinais, motilidade, sensibilidade visceral e centralmente no humor e cognição (O'MAHONY et al., 2015).

A serotonina está ligada a numerosos processos, incluindo comportamento, aprendizagem, apetite e homeostase da glicose, é produzido no cérebro humano, mas também notavelmente em células intestinais enteroendócrinas (EI-MERAHBI et al., 2015).

A biossíntese de serotonina constitui outra via de comunicação humoral intestino –

cérebro que pode ser afetada por estes metabólitos. Serotonina (5-hidroxitriptamina (5-HT)) é derivado do triptofano e funciona como neurotransmissores no SNC e na periferia. Mais de 90% da 5-HT no corpo é sintetizada nas células enterocromafins do trato gastrointestinal, onde regula diversas funções gastrointestinais como motilidade e reflexos secretores (GERSHON, TACK, 2007).

Ambos estudos de Reigstad, (2015) e Yano, (2015) sugerem que os AGCC podem modular os níveis periféricos de serotonina, que podem, por sua vez, regular



função cerebral influenciando o sistema imunológico ou desenvolvimento cerebral fetal ou sinalização para o cérebro via receptores 5-HT nas fibras aferentes vagais.

Os AGCC exercem vários efeitos sobre o pequeno cérebro contribuindo para a saúde intestinal. Por exemplo, mantêm a integridade da barreira intestinal e protegem da inflamação intestinal (LEWIS et al., 2010). A barreira intestinal facilita a absorção de nutrientes e impede a passagem paracelular de substâncias intraluminais prejudiciais e patogênicas (DALY, SHIRAZI- BEECHEY, 2006).

Os ácidos graxos de cadeia curta mais numerosos são acetato, propionato e butirato (MACFARLANE, MACFARLANE, 2003). Após sua captação pelos colonócitos, os AGCC entram no ciclo do ácido cítrico na mitocôndria para gerar ATP e energia para as células (SCHONFELD, WOJTCZAK, 2016). O butirato é consumido especialmente pelas células intestinais, o propionato é secretado pelo fígado, enquanto o acetato é metabolizado principalmente nos músculos, rins, coração e cérebro (ROBERTFROID et al., 2010)

Para Pelaseyed, et al. (2014), os AGCC também afetam a produção de muco no trato gastrointestinal. Sendo este responsável por agir como lubrificante biológico diminuindo a interação entre as células epiteliais, microrganismo e agentes tóxicos protegendo essas células da acidez flutuante durante a digestão.

Utilizando um modelo de camundongo gnotobiótico (animais de laboratório), o estudo expõe que uma dieta deficiente em fibras vegetais complexas desencadeia uma microbiota intestinal sintética, patogênica sem diversidade que causa a diminuição da camada de muco colônico que atua como uma barreira primária contra patógenos invasores.

Os meios pelos quais as fibras alimentares e o butirato podem afetar o cérebro podem envolver fatores neurotróficos como fator de crescimento nervoso (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e células da glia. Essas proteínas regulam o crescimento, a sobrevivência e a diferenciação de neurônios e sinapses no sistema nervoso central e sistema nervoso periférico, desempenhando papéis importantes na aprendizagem, memória e de distúrbios cerebrais (SUN et al., 2016)

Estudos revelaram que a presença de fator neurotrófico derivado do cérebro é um fator essencial para sobrevivência neural para o crescimento e diferenciação de novos neurônios, o BDNF está envolvido na regulação do comportamento e



aspectos cognitivos sendo portanto a identificação de alteração no nível BDNF indica relação com doenças psiquiátricas e neurológicas (MITCHELMOR et Al., 2014).

A família das neurotrofinas consiste em 4 membros com funções importantes durante o desenvolvimento do sistema nervoso e plasticidade neuronal . Dos quatro membros a família de neurotrofinas do BDNF tem a expressão mais abundante e difundida no cérebro de mamíferos (Murer et al., 1999, Pruunsild et al., 2007). O BDNF é liberado pelos neurônios tanto pré quanto pós-sinápticos, tanto constitutivamente quanto de maneira dependente da atividade (Lessmann e Brigadski, 2009). Quando há interrupção da sinalização do BDNF no cérebro, principalmente devido a diminuição na expressão ou liberação, essa diminuição está sendo associada a vários distúrbios psiquiátricos e neurológicos (Balaratnasingam e Janca, 2012).

Estudos in vitro sugerem que o polimorfismo leva à diminuição da liberação de BDNF (Chen et al., 2004 , Egan et al., 2003). A busca pela terapia de reposição de BDNF vem sendo explorada em modelos humanos e animais de doenças, incluindo doença de Huntington, doença de Alzheimer e depressão (Nagahara e Tuszynski, 2011). Ademais, foi evidenciado que o tratamento com antidepressivos aumenta os níveis de BDNF sérico em pacientes deprimidos (Dwivedi, 2009).

Em pacientes deprimidos, dois estudos sugerem que os antidepressivos podem regular a expressão do BDNF por meio de alterações no estado de metilação do H3K27 no promotor IV: No tecido cerebral pós-morte, a metilação do H3K27 foi reduzida em pacientes que usaram antidepressivos, em comparação com pacientes sem antidepressivos (Chen et al ., 2011)

Evidências sugerem que os mecanismos epigenéticos estão envolvidos na ação de antidepressivos, estabilizadores de humor e psicoterapia no promotor do gene *BDNF* humano. Os inibidores de DNA metiltransferase e histona desacetilase , atualmente sendo testados em ensaios clínicos para tratamento de câncer, podem agora também ter aplicações no tratamento de transtornos psiquiátricos (Boulle et al., 2012 , Gavin et al., 2013)



O desregulamento epigenético ocorre devido à deficiência de ácido fólico ou vitamina B pode ser passível de terapia nutricional (Peedicayil, 2012). Ademais, estudos demonstraram que o delineamento epigenético do *BDNF* é aplicável tanto no diagnóstico quanto no prognóstico do resultado do tratamento em pacientes deprimidos (Fuchikami et al., 2011 , Tadic et al., 2013).

Estudos indicam que a deficiência de ácido fólico está ligada a sintomas de ansiedade e depressão porque o folato desempenha um papel importante na via metabólica de um carbono envolvido nos processos de mutilação na síntese de neurotransmissores do SNC. Considera se que os níveis elevados de homocisteína que é um marcador de deficiência de ácido fólico bem como na deficiência de vitamina B12 também pode ocasionar a oxidação gerando o estresse bem como pode resultar no dano vascular cerebral e na deficiência de neurotransmissores importantes (ZHAO et al., 2011).

A ingestão insuficiente de vitamina B12 é um fator de risco para o desenvolvimento de transtornos de ansiedade e depressão que pode causar uma queda na síntese de neurotransmissores ou gerando um aumento na concentração de homocisteína (ZHAO, 2011).

Segundo Dellani e seus colaboradores, os compostos de cobalamina, também designados como vitamina B12, possuem núcleo de corrina que apresenta como composto central o cobalto. Alimentos fontes de vitamina B12 são carnes, leites e ovos, mas podem ser sintetizados também pelas bactérias da flora intestinal. Algumas enzimas utilizam a vitamina B12 como cofator, são elas a metionina sintase e L-metilmalonil-coA mutase. A deficiência da vitamina B12 pode causar neuropatia periférica e sintomas psiquiátricos.(Dellani et al., 2020).

Ainda não há relatos que garantam que a suplementação de ácido fólico em longo prazo possa reduzir os níveis depressivos. Estudos mostram que a suplementação diária de ácido fólico, bem como de vitamina B6 e B12 em altas dose não podem reduzir o nível de estresse avançado , ou seja, depressão relacionadas a mulheres de meia idade e mais velhas (ZHOU et al., 2020). Apesar disso podemos observar que e o ácido fólico está intimamente interligado à síntese de neurotransmissores no sistema nervoso central como a serotonina (5-HT), a norepinefrina (NE) e a dopamina (DA), além disso os valores de fator neurotrófico



derivado do cérebro que são marcadores úteis para a resposta clínica ou melhora de sintomas depressivos.

O GABA é o principal neurotransmissor inibidor do SNC e está consideravelmente envolvido na regulação de muitos processos fisiológicos e psicológicos. Alterações na expressão do receptor GABA central estão implicadas na patogênese da ansiedade e da depressão, que são altamente comórbidas com distúrbios intestinais funcionais. Esse neurotransmissor inibitório do SNC, têm efeitos mediados por duas classes principais de receptores - os receptores ionotrópicos GABA A , são subtipos formados pela co-montagem de diferentes subunidades (α , β e γ subunidades), e os receptores GABA B , que são acoplados à proteína G e consistem em um heterodímero composto por duas subunidades (GABA B1 e GABA B2), ambos necessários para a funcionalidade do receptor GABA B. Esses receptores são alvos farmacológicos importantes para agentes ansiolíticos clinicamente relevantes (por exemplo, benzodiazepínicos atuando no GABA A receptores e alterações no sistema GABAérgico têm papéis importantes no desenvolvimento de condições psiquiátricas relacionadas ao estresse (BRAVO et al,2011).

Um estudo realizado para o tratamento crônico com *L. rhamnosus* (JB-1) induziu alterações dependentes da região em GABA B1b mRNA no cérebro com aumentos nas regiões corticais (cingulado e pré-límbico) e reduções concomitantes na expressão no hipocampo, amígdala e *locus coeruleus* , em comparação com camundongos alimentados com controle. Além disso, *L. rhamnosus* (JB-1) reduziu a expressão de mRNA GABA A α 2 no córtex pré-frontal e amígdala, mas aumentou GABA A α 2 no hipocampo. É importante *ressaltar que L. rhamnosus* (JB-1) reduziu a corticosterona induzida pelo estresse e o comportamento relacionado à ansiedade e à depressão. Além disso, os efeitos neuroquímicos e comportamentais não foram encontrados em camundongos vagotomizados, identificando o vago como uma importante via de comunicação constitutiva modulatória entre as bactérias expostas ao intestino e ao cérebro. Juntas, essas descobertas destacam o importante papel das bactérias na comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro e sugerem que certos organismos podem ser auxiliares terapêuticos úteis em transtornos relacionados ao estresse, como ansiedade e depressão (BRAVO et al,2011).



Fisiopatologia da depressão

A saúde mental não é tratada como destaque comparado a doenças consideradas mais graves como as áreas de oncologia e cardiovascular que possuem maior número de estudos e investimentos na área, apesar disso o número de perturbações psiquiátricas vem aumentando estando entre as principais causas de incapacidade no mundo, tendendo a se tornar a primeira ao longo dos anos. Dentre as perturbações psiquiátricas a depressão ganha destaque com 40% da totalidade seguida pela ansiedade (WHITEFORD et al., 2013).

À vista dessas previsões essa é uma área de estudo de interesse devido a sua importância para a saúde pública e economia mundial as pesquisas nessa área são de suma importância se destacando os contributos para descoberta dos mecanismos da doença e a busca de novas terapias.

De acordo com a Associação Americana de Psicologia (APA, 2019), os transtornos

depressivos podem ser classificados de diferentes formas de acordo com DSM-V (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), a depressão mais comum é classificada e chamada de transtorno depressivo maior.

Há evidências de que a presença de depressão aumenta o risco de várias doenças

cardiovasculares, incluindo infarto, acidente vascular cerebral hemorrágico e doença arterial periférica, podendo ser considerada um fator independente tão importante quanto os clássicos fatores de risco para doenças crônicas (DASKALOPOULOU et al., 2016).

De acordo com Agusti, et al. (2018), estudos epidemiológicos indicam que a obesidade está associada a um maior risco de desenvolver depressão e ansiedade e vice-versa. Essas associações entre patologias que presumivelmente tem etiologias diferentes sugerem mecanismos patológicos compartilhados. A microbiota intestinal é um fator mediador entre as pressões ambientais (por exemplo, dieta, estilo de vida) a fisiologia do hospedeiro, e sua alteração pode explicar parcialmente o vínculo entre essas patologias. Sabe-se que os padrões alimentares ocidentalizados são uma das principais causas da epidemia da obesidade, que também promove a disbiose na microbiota intestinal.



Estudos revelam que a inflamação crônica gastrointestinal ativa áreas cerebrais, que estão associadas à saúde mental como o hipotálamo e a amígdala (WHLCH et Al.,2005). Um experimento que procurava estudar o papel da inflamação nas doenças intestinais demonstrou que infecções induzidas por Citrobacter rodentium causaram alterações de comportamento indicando o estado de ansiedade (LYTE et Al ,.2006).

Um estudo pré-clínico que pretende avaliar os comportamentos relacionados com a depressão em ratos através de um método de separação materna demonstrou que animais tratados com Bifidobacterium infantis apresentavam números nulos nos déficits de comportamento, níveis normais de noradrenalina no tronco cerebral, foi possível observar também que houve a diminuição de citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 que estão associadas ao desenvolvimento da depressão (DESBONNET et Al.,2011). A patogênese de perturbações do humor estão relacionadas ao nível de expressão de receptores GABA, Bravo e seus colaboradores demonstraram que o Lactobacillus rhamnosus exerce um efeito semelhante com propriedades antidepressivas e ansiolíticas em ratos. Em um estudo foi demonstrado que o nervo vago é o principal nervo do sistema nervoso parassimpático está associado ao sistema neurotransmissor GABA na modulação do comportamento emocional (BRAVO et Al.,2011). Outro estudo conduzido por Bercik demonstrou que Bifidobacterium longum tem ação ansiolítica dependendo da integridade do nervo vago (BERCIK et al. 2011). A espécie de Lactobacillus reuteri possuem aptidão para alterar a expressão de RNA mensageiro do receptor GABA A e GABA B no sistema nervoso central a microbiota pode transmitir sinais para o sistema nervoso central utilizando o nervo vago, o qual é essencial para funções vitais.

Os efeitos dos ácidos graxos de cadeia curta também podem afetar o sistema imunológico periférico para modular a função cerebral. Pode-se observar que há uma diminuição sistemática da inflamação redução indiretamente, melhorando a barreira intestinal e prevenindo a migração de bactérias e produtos bacterianos ou por interação direta entre os AGCC e células imunes que por sua vez podem reduzir a neuroinflamação no cérebro (DALILE et al., 2019).

Kim, et al. (2014) evidenciaram que os AGCC são capazes de modular respostas imune adaptativas por modulação direta ou indireta da diferenciação e



proliferação de células T, impedindo a maturação de células dendríticas e modulando sua produção de mediadores imunes. Para Arpaia, et al. (2013), os AGCC podem alcançar a corrente sanguínea, pois têm a capacidade para modular a função das células imunes na circulação sistêmica e influenciar o cérebro e a função neuronal. Perifericamente, butirato, propionato e acetato influenciam na inflamação sistêmica, regulando a secreção de interleucinas. Podem também influenciar a neuroinflamação, afetando morfologia e função das células da microglia, afetando potencialmente a emoção, cognição e fisiopatologia de distúrbios (CORREA-OLIVEIRA, et al. 2016).

Pesquisas exploratórias específicas sobre o papel dos AGCC como potenciais mediadores dos efeitos de intervenções direcionadas à microbiota sobre o funcionamento afetivo e cognitivo é escasso em humanos, evidenciou Dalile, (2019).

Alterações bioquímicas associadas com a depressão

Há vários indícios que mostram alterações químicas no cérebro de um indivíduo deprimido, principalmente com relação aos neurotransmissores (serotonina, noradrenalina e, em menor proporção, dopamina), substâncias que transmitem impulsos nervosos entre as células. Ao contrário do que normalmente se pensa, os fatores psicológicos e sociais muitas vezes são consequências e não a causa da depressão (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Se constatou que há outras vias de sinalização que também são utilizadas para a comunicação, nomeadamente hormonal, metabólica e imunológica. (CRYAN et al., 2011). Se observou que as citocinas têm influência no metabolismo de vários neurotransmissores como a serotonina, a dopamina e glutamato; que são importantes na moldagem neural (MILLER et al., 2009; HAROON et al., 2012). A tetraidrobiopterina ou tetra-hidrobiopterina (BH4), administrada farmacologicamente como sapropterina, ou ainda dapropterina, é um cofator para síntese do óxido nítrico, é um cofator essencial para as enzimas envolvidas na síntese de neurotransmissores como a serotonina e a dopamina. No processo inflamatório se observou uma diminuição da BH4 com consequente diminuição dos neurotransmissores que derivam desta (HAROON et al., 2012). Se observou em animais que a redução do estado inflamatório intestinal proporciona uma diminuição do estado de ansiedade (NEUFELD et al., 2011). Com isso podemos observar que a



inflamação age de forma a favorecer a diminuição de serotonina, o neurotransmissor conhecido como neurotransmissor da felicidade , sendo assim a inflamação pode favorecer alterações no humor favorecendo o estado depressivo.

Um mecanismo inflamatório que pode causar a inflamação e prejudicar o desenvolvimento neural é a ativação da microglia por lipopolissacarídeos (LPS) . Tais efeitos resultam em comportamentos anormais do hospedeiro como dificuldades de aprendizagem na idade adulta. A microbiota pode facilitar o desenvolvimento das funções neurológicas do hospedeiro (ou seja, o desenvolvimento das funções cognitivas e da memória). Em um modelo de camundongo, a exposição por um longo período a dieta ocidental demonstrou não apenas provocar obesidade, mas também desencadear respostas inflamatórias sistêmicas por LPS e induzir ainda mais déficits cognitivos, como memória espacial pobre (WILLIAMSON et al 2011; ANDRÉ 2014)

A absorção de aminoácidos da dieta, inclui triptofano, por células epiteliais intestinais(IECs) com o transportador de aminoácidos B 0 AT1 complexado com a enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) é importante para a produção de peptídeos antimicrobianos e controle da ecologia microbiana intestinal (Hashimoto et al., 2012). Os filós Bacteroidetes e Clostridia contribuem com uma variedade de enzimas que exercem função importante pois são capazes de degradar polissacarídeos e oligossacarídeos em ácidos graxos de cadeia curta , como ácido acético, ácido propiônico e ácido butírico (Flint et al., 2008). Flint e seus colaboradores informam que os AGCC têm papel essencial no metabolismo do hospedeiro, englobando a motilidade intestinal e o desenvolvimento de colonócitos. Os AGCC agem como moléculas de sinalização extracelular que ativam receptores ligados à proteína G, como GPR41 e GPR43.

Disbiose da microbiota e sua relação com a depressão

O estado de disbiose é definido com o desequilíbrio da flora intestinal entre os microrganismos benéficos e patogênicos, originando uma situação prejudicial à saúde do indivíduo favorecido por um ambiente propício para o crescimento de patógenos. Esse processo consiste na modificação da composição da flora intestinal, redução da diversidade bacteriana, expansão de patobiontes e alteração



da capacidade funcional microbiana (WELLS et al., 2017). A disbiose desencadeia a disfunções da barreira intestinal, com alterações nas junções herméticas, camadas mucosas e secreção de imunoglobulina A e linfócitos intraepiteliais (KONIG et al., 2016).

As IECs constituem uma barreira celular única e eficaz que faz a divisão da microbiota, dos tecidos do hospedeiro e das células do sistema imunológico, são um tipo de célula que interage com as células da microbiota e do sistema imunológico simultaneamente, faz a intermediação têm acesso direto podendo assim, efetuar uma função importante de emitir os sinais imunomoduladores da microbiota. Os sinais da microbiota são constantemente processados por IECs para manter a função de barreira em equilíbrio (Hooper e Macpherson, 2010 ; Rakoff-Nahoum et al., 2004). Conforme ZHU e seus colaboradores alterações na microbiota intestinal “regula não apenas a síntese de metabólitos, mas também diferentes moléculas neuroativas e neurotransmissores centrais, como melatonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina, histamina e acetilcolina”.

Na literatura tem se que certos fatores podem influenciar de forma determinante a

colonização do hospedeiro principalmente nas primeiras fases da sua existência e no seu nascimento. Esses fatores incluem o comportamento natural das crianças nos primeiros 3 anos de vida que os expõem aos micróbios, como por exemplo, o tipo de parto (cesariana vs. vaginal), a transferência materna, a exploração oral (com introdução das mãos e de objectos na boca), o leite (materno vs. leite artificial), a introdução da diversidade alimentar, a genética e o ambiente (o uso de antibióticos, doenças, localização geográfica) vão influenciar todo o processo de estabelecimento da microbiota (MARQUESN et al 2014,.DORÉ et al 2013).

Quando ocorre o desequilíbrio este pode ser favorecido por vários fatores como fatores genéticos, estilos de vida (dieta ou stress), histórico de infecções, padrões de higiene, alergias e antibióticos (BUTTÓ et al., 2015).

Neufeld e os seus colaboradores reconheceram que na situação de ausência ou a presença da microbiota em ratos têm impacto determinante no desenvolvimento cerebral (NEUFELD et al., 2011). A ausência de microbiota em ratos germ-free demonstrou um agravamento na resposta neuroendócrina o aumento de corticosterona sérica e o stress, a qual se associou a uma diminuição



turnover dopaminérgico nas estruturas cerebrais associadas ao controle do estresse e ansiedade (CRUMEYROLLE-ARIASA et Al.,2014).

A imunidade também participa do processo de disbiose pois desempenha um papel crucial nas funções anti-infecção e na manutenção da homeostase da microbiota-hospedeiro, trabalhando evitando reação exagerada a antígenos inofensivos. A homeostase só é mantida com a regulação mútua entre as células T reguladoras e a lâmina própria intestinal TH17, sem essa regulação haveria respostas inflamatórias constantes causado um estado de disbiose também constante (HONDA et al., 2016).

Muitos patógenos intestinais manifestaram estratégias para conseguir colonizar à força o intestino, o que na maioria dos casos induz uma forte resposta imunológica destinada a eliminar o patógeno. As consequências imunológicas patológicas desta resposta inflamatória podem persistir por anos após a eliminação dos organismos transitórios, como na síndrome do intestino irritável pós-infeccioso (Player e Garsed, 2009).

Em estudos metagenômicos, demonstraram que há uma associação entre a menor diversidade bacteriana (baixo número de genes) e o risco de desenvolver doenças inflamatórias e, ainda, uma maior tendência do desenvolvimento de distúrbios alimentares como a obesidade com o excesso de peso (COTILLARD et al, .2013).

O padrão alimentar apresenta um papel importante para o estabelecimento das espécies comensais dominantes diretamente proporcionais, e portanto para a homeostase intestinal. Quando há alterações na dieta isso pode causar mudanças relevantes na comunidade entérica, portanto , a literatura apresenta que uma alimentação rica em gorduras animais e pobre em fibras conduz a disbiose intestinal favorecendo um ambiente adequado para o desenvolvimento de patobiontes (BROWN et al, .2012). O padrão dietético é caracterizado pelo predomínio do gênero Bacteroides e diminuição das bactérias pertencentes aos filos Bacteroidetes e Actinobacteria (do qual fazem parte as bifidobactérias), Já quando a dietas possui um baixo teor de gorduras e alto conteúdo em fibras, que está ligada à ingestão de vegetais e frutos, há dominância do gênero Prevotella. As alterações são importantes pois determinam a existência de um padrão anti ou pró-inflamatório no intestino . Assim, quando há diminuição das espécies importantes que agem



favorecendo a proteção da barreira intestinal, como as bifidobactérias, isso permite uma entrada facilitada de patógenos causadores de doenças (BROWN et al, .2012).

Usando um modelo de camundongo gnotobiótico (animais de laboratório), o estudo fornece um mecanismo pelo qual uma dieta deficiente em fibras vegetais complexas desencadeia uma microbiota intestinal sintética que se alimenta da camada de muco colônico, um fator importante que atua como uma barreira primária contra patógenos invasores. A importância das bactérias intestinais em atuar modulando a motilidade intestinal por meio de metabólitos, que são os principais resíduos produzidos por bactérias intestinais, incluindo ácidos graxos de cadeia curta como butirato, propionato e acetato (REIGSTAD et al., 2015 ; YANO et al., 2015).

Luczynski e seus colaboradores salientaram que a “composição da microbiota também está correlacionada com a morfologia do cérebro. Um modelo de camundongo livre de germes demonstrou que a microbiota é necessária para o desenvolvimento normal da morfologia hipocampal e microglial”

O estado de disbiose facilita a diminuição de bactérias benéficas como as produtoras de butirato que tem consequências diretas no meio ambiente intestinal, designadamente a diminuição da sobrevivência dos enterócitos, permitindo o aumento da produção de citocinas inflamatórias e a diminuição da eliminação de Proteobactérias (agente potencialmente patogénico) (OBERC, COOMBES, 2015).

O desequilíbrio da microbiota leva ao favorecimento do desenvolvimento de patobiontes, ou seja, espécies bacterianas que favorecem estados patológicos (SARTOR, .2010)]. Os patobiontes só são capazes de gerar doenças quando a microbiota está desequilibrada ou a imunidade do hospedeiro está baixa. Os patobiontes mais frequentes em situação de disbiose são as seguintes espécies Helicobacter hepaticus, Helicobacter pylori, Clostridium difficile, Prevotella spp. e Klebsiella spp. (CHOW et al, .2011; IVANOV et al 2012).

A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-supra renal está associada a situações de estresse, executando efeito ao nível GI, alterando a motilidade, a permeabilidade, a função imune e conduz a um aumento de cortisol. A literatura demonstra a habilidade que este eixo tem de influenciar o microbioma (BAILEY et al, .2011). Estudos em animais, que simulavam situações de estresse crônico, observaram



que houve uma diminuição de *Bacteroides* spp. e um aumento de *Clostridium* spp. ao nível do cego. Além de todas essas alterações há um aumento dos níveis de IL-6, uma citocina pró-inflamatória que tem relação com desencadeamento da depressão (GOSALBES et al, .2013). Identificou-se, também, que o estado de estresse por um longo tempo gera alterações na barreira intestinal (BAILEY et al, .2011).

A disbiose intestinal tem impacto importante na barreira hematoencefálica(BHE), que é uma barreira semipermeável composta por células endoteliais especializadas na microvasculatura, age fazendo a separação do SNC do sangue periférico. Foi analisado que a disfunção nessa barreira está relacionada à vários distúrbios que pode causar ansiedade, depressão, distúrbios do espectro do autismo , doença de Parkinson, doença de Alzheimer e até esquizofrenia (Holmqvist et al., 2014;Fiorentino et al 2016).O mecanismo exato pelo qual a microbiota afeta a fisiologia da BHE permanece desconhecido. Os possíveis mecanismos incluem a modulação da barreira por neurotransmissores derivados do intestino e metabólitos bacterianos. Modelos de roedores demonstraram que a perda da microbiota intestinal normal resulta no aumento da permeabilidade da BHE, já em modelos onde a microbiota intestinal passa a ser livre de patógenos há a restauração da funcionalidade da BHE (BRANISTE et al., 2014)

Constatou-se que, doenças como depressão maior ou autismo apresentavam alteração da sua microbiota entérica apresentando características próprias (LEDOCHOWSKI et al,. 2000; WANG et al,. 2011). Se notou nestes doentes um aumento da translocação bacteriana, por permeabilidade intestinal. A microbiota translocada ativa uma resposta marcada pelo aumento de Ig A e Ig M, causando o aumento das respostas imunológicas que terão uma participação fundamental para fisiopatologia da depressão (MAES et al,. 2012).Ultimamente muitas patologias neuropsiquiátricas têm sido associadas a um estado de inflamação crónica. Vários estudos denunciam que a Inflamação contribui com a patogênese da depressão (BERK et al,. 2013; MAES et al 2012).

Considerações finais



Como descrito pela Organização mundial da saúde os Transtornos depressivos pode ter sua origem relacionada a fatores não só extrínsecos. Os fatores psicológicos e sociais muitas vezes são consequência e não causa da depressão.

Após os dados compilados da literatura fica claro que o SNE desempenha papel essencial para o bom funcionamento do sistema como um todo, já que este demonstrou influenciar e atuar nos demais sistemas, podendo agir de maneira independente. Não pode ser ignorado o impacto que este exerce por outras vias de comunicação, além de manter a comunicação, por sinapses, com o SNC, sendo assim, ambos são capazes de influenciar a atividade um do outro através do "eixo intestino-cérebro".

O estado de disbiose parece causar uma mudança relevante na microbiota causando o desequilíbrio entre os microorganismos, esse desequilíbrio altera o ambiente que favorece a eliminação de bactérias benéficas ou permitindo o crescimento de patobiontes quando há perda da homeostase imunológica (Bloom et al., 2011).

A serotonina apresenta-se como um importante neurotransmissor envolvido na interação entre o SNC e o SNE, além de ser um dos neurotransmissores-chave dentro do trato gastrointestinal, atua na sensação de motilidade e secreção intestinal e principalmente atua na troca de informação com sistema nervoso central. Assim como a serotonina o BDNF é um fator importante que influencia no desenvolvimento neuronal e na neuroplasticidade, e o desequilíbrio deste pode ser associado a uma série de distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos.

O direcionamento terapêutico da microbiota intestinal pode ser uma estratégia de tratamento viável para distúrbios do eixo cérebro-intestino relacionados à serotonina.

A produção microbiana de neurotransmissores representa um mecanismo potencial para influenciar diretamente o cérebro e o comportamento. Porém a rota é limitada porque a maioria dos neurotransmissores, incluindo serotonina, dopamina e GABA, normalmente não são capazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica protetora (ABBOTT, RONNBACK e HANSSON, 2006). Outra maneira de ação alternativa inclui a possibilidade de os neurotransmissores derivados de microorganismos afetarem o cérebro através do nervo vago e de seus neurônios aferentes (FORSYTHE, KUNZE, 2013). Há também a opção de os precursores de



neurotransmissores atravessarem a barreira hematoencefálica e depois são convertidos em neurotransmissores ativos, como exemplo as bactérias intestinais que podem influenciar o metabolismo e a disponibilidade do triptofano precursor da serotonina. Isso pode afetar a sinalização serotoninérgica no sistema nervoso central, pois a concentração de triptofano no plasma sanguíneo demonstrou correlação com os níveis cerebrais de serotonina (O'MAHONY et al., 2015).

Estudos populacionais indicam uma relação entre a qualidade da dieta alimentar e a inflamação sistêmica que pode estar ligada à depressão. A maior ingestão de vegetais e frutas, grãos integrais, peixes e legumes, foi associada a concentrações plasmáticas reduzidas de marcadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa (PCR) e interleucina-6 (IL-6). Por outro lado, um padrão alimentar nocivo conhecido como dieta high fat diet ou dieta ocidental, rica em carnes vermelhas e processadas, carboidratos refinados e outros alimentos processados, foi associado ao aumento de marcadores inflamatórios, enquanto um padrão de dieta mediterrânea estava associado a marcadores inflamatórios diminuídos (LOPEZ-GARCIA et al., 2004).

Devido às conexões que a microbiota intestinal possui com muitas doenças neurológicas e sua composição levouse a iniciar um movimento que busca a melhoria da microbiota intestinal através de probióticos. Um crescente corpo de evidências apoia a ideia que certos probióticos podem impactar positivamente a patogênese de distúrbios neurológicos (KIM et al., 2018).



Referências bibliográficas (Precisa colocar em ordem alfabética)

FORSYTHE, P. Gut microbes as modulators of neuro-immuno-endocrine system. *PharmaNutrition* 1:115–122.03, de mai. de 2013. Disponível em:<https://www.researchgate.net/publication/236962572_Gut_Microbes_as_Modulators_of_the_Neuro-immuno-endocrine_System/citation/download>. Acesso em: 14, de Jul. de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION,2021. Página Depressão. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_1>. Acesso em: 14, de jul.de 2021.

Wells JM, Brummer RJ, Derrien M, MacDonald TT, Troost F, Cani PD, Theodorou V, Dekker J, Meheust A, de Vos WM, et al. Homeostase da barreira intestinal e potenciais biomarcadores. *Jornal americano de fisiologia gastrointestinal e fisiologia hepática*. 2017; 312 (3): G171–93.

DEPRESSÃO.In: DICIO, Dicionário Online de Português. Porto: 7Graus, 2021. Disponível em: < <https://www.dicio.com.br/depressao/>>. Acesso em: 14, de Jul. de 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, W.H.O. Depression and Other Common Mental Disorders (Global Health Estimates)Atribuição Creative Commons - Não comercial - Licença ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).WHO/MSD/MER/2017.

MOLA, C.L.et al. Increased depression and anxiety during the COVID-19 pandemic in Brazilian mothers: a longitudinal study. *SciELO Brasil*, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbp/a/3jqwWR6N78dfGkWLR5dysQt/?lang=en>>. Acesso em: 03, de ago. de 2021.



NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR MENTAL HEALTH. Depression. Nice guideline on the treatment and management of depression in adults. Updated edition. 2010.

MARISE,A.C.M.et Al. Principais mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da depressão.Fag Journal of Health,2019,v.1, n.3,p.232. Disponível em:<<https://fjh.fag.edu.br/index.php/fjh/article/view/40>> Acesso em: 20,de mar. de 2021.

ZHU.S.et al. O progresso da pesquisa do microbioma intestinal relacionada a distúrbios cerebrais.Journal of Neuroinflammation,2020,v.17. Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6969442/>>Acesso em: 18, set. de 2021.

SAMPAIO, D.et al. Manual de Psiquiatria Clínica. Lisboa, Lidel. P59-77; 402-405.

TANAKA,M.et al.Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life,Allergology International,Volume 66, Is2017. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1323893017301119?via%3Dihub>> Acesso em: 07, de jul. de 2021.

BRAVO, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., et al. (2011) Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. Proc Natl Acad Sci108:16050-16055.

Konig J, Wells J, Cani PD, Garcia-Rodenas CL, MacDonald T, Mercenier A, Whyte J, Troost F, Brummer RJ. Função da barreira intestinal humana na saúde e na doença. Gastroenterologia clínica e translacional. 2016; 7 (10): e196.

Honda K, Littman DR. A microbiota na homeostase imune adaptativa e na doença. Natureza. 2016; 535 (7610): 75–84.



Luczynski P, McVey Neufeld KA, Oriach CS, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Crescendo em uma bolha: usando animais livres de germes para avaliar a influência da microbiota intestinal no cérebro e no comportamento. O jornal internacional de neuropsicofarmacologia. 2016; 19 (8).

Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Bjorklund T, Wang ZY, Roybon L, Melki R, Li JY. Evidências diretas da patologia de Parkinson se espalharam do trato gastrointestinal para o cérebro em ratos. Acta neuropathologica. 2014; 128 (6): 805–20.

Fiorentino M, Sapone A, Senger S, Camhi SS, Kadzielski SM, Buie TM, Kelly DL, Cascella N, Fasano A. Alterações da barreira hematoencefálica e da barreira epitelial intestinal em transtornos do espectro do autismo. Autismo molecular. 2016; 7: 49.

.

Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Toth M, Korecka A, Bakocevic N, Ng LG, Kundu P, et al. A microbiota intestinal influencia a permeabilidade da barreira hematoencefálica em camundongos. Medicina translacional científica. 2014; 6 (263): 263ra158.

.

Williamson LL, Sholar PW, Mistry RS, Smith SH, Bilbo SD. Microglia e memória: modulação por infecção precoce. The Journal of neuroscience: o jornal oficial da Society for Neuroscience. 2011; 31 (43): 15511–21.

Andre C, Dinel AL, Ferreira G, Laye S, Castanon N. Obesidade induzida por dieta altera progressivamente cognição, comportamento semelhante à ansiedade e comportamento depressivo induzido por lipopolissacarídeo: foco na ativação da indoleamina 2,3-dioxigenase cerebral. Cérebro, comportamento e imunidade. 2014; 41: 10–21.