

RELAÇÃO ENTRE DEPRESSÃO E ANSIEDADE E AS ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA INTESTINAL

Jadna da Silva de Oliveira¹; Heloisa Ghizoni²

RESUMO

A depressão e a ansiedade vêm se tornando cada vez mais frequentes em toda população mundial; com o crescimento destes transtornos mentais e o tratamento com medicamentos variados, juntamente com a relação destas patologias com o eixo cérebro-intestino, o objetivo deste estudo foi analisar a possível relação entre depressão e ansiedade e as alterações na microbiota intestinal. Trata-se de uma revisão de literatura apoiada em artigos publicados no período de 2015 a 2020, como forma de destacar a evolução do tema, porém, sem que informações antigas sejam utilizadas como base de conhecimentos. Os estudos avaliados apresentaram as possíveis relações de depressão e ansiedade com as alterações na microbiota intestinal. Além de relatar como os medicamentos antidepressivos impactam no intestino destes pacientes e como o possível auxílio de probióticos e algumas cepas específicas favorecem no tratamento destas patologias.

Palavras-chave: Ansiedade. Depressão. Microbiota. Probióticos.

ABSTRACT

Depression and anxiety are becoming more and more frequent in the entire world population, with the growth of these mental disorders and the treatment with various medications, together with the relationship of these pathologies with the brain-intestine axis, the aim of this study was defined as: to analyze the possible relationship between depression and anxiety and alterations in the intestinal microbiota. It is a literature review supported by articles published in the period from 2015 to 2020, as a way to highlight the evolution of the theme, however, without old information being used as a knowledge base. The evaluated studies showed the possible relationships of depression and anxiety with changes in the intestinal microbiota. In addition to reporting how antidepressant medications impact the intestines of these patients and how the possible help of probiotics and some specific strains favor the treatment of these pathologies.

Keywords: Anxiety. Depression. Microbiome. Probiotics.

1 INTRODUÇÃO

A depressão vem se tornando uma doença cada dia mais comum no mundo, de 20 a cada 100 pessoas vêm a desenvolver a patologia. Se tornando um

¹ Acadêmica do Curso de Pós-Graduação em Nutrição Clínica Funcional - UNESC

² Docente Curso de Pós-Graduação em Nutrição Clínica Funcional – UNESC

grave problema de saúde pública, e para a contribuição da doença, fatores ambientais, estilo de vida, alimentação, são essenciais¹.

A microbiota intestinal é conjunto de microrganismos presentes no trato gastrointestinal (TGI). Nosso corpo é composto por aproximadamente 100 trilhões de bactérias nos adultos, sendo que 80% habitam no intestino, apresentando dez vezes mais do que células do corpo humano. Em nosso microbioma encontram-se 100 espécies de bactérias diferentes que codificam 150 vezes genes do que nosso genoma humano¹⁵. Ela pode atuar sobre esta patologia relacionando-se com o sistema nervoso central, alterando nosso humor e função cognitiva. Logo, o eixo intestino-cérebro, ocorre via sinalização endócrina, metabólica e neural, afetando o intestino, sistema imune, nervoso autônomo². Esta ligação das duas vias não remete apenas a modulação das respostas hormonais, neurais e imunológicas; relaciona-se também a regulação do epitélio intestinal, degradação de compostos neuroativos e a permeabilidade da barreira hematoencefálica³. Já a depressão ou ansiedade por sua vez, se devem a redução dos neurotransmissores monoaminicos como: serotonina, dopamina e noradrenalina, que desempenham um papel humoral normal para o seu desenvolvimento ¹.

Devido ao número crescente de indivíduos diagnosticados com essa patologia, evidências só crescem associando a depressão com alteração na microbiota intestinal⁴, se tornando assim um alvo frequente de estudos favorecendo um grande potencial terapêutico por meio da mesma⁵.

A microbiota intestinal já vem sendo formada desde o desenvolvimento intrauterino e nascimento, e tem como função auxiliar na maturação do sistema imune, funcionamento do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal e sistema endócrino, tendo total relação com nosso funcionamento cerebral. Além disso, inúmeras bactérias residem no intestino humano e demonstram favorecer na comunicação deste eixo, com contribuições para todas estas vias. Estas bactérias presentes no intestino podem melhorar via dieta e suplementação de fibras prebióticas e bactérias probióticas, reduzindo ansiedade e melhorando humor em indivíduos saudáveis⁵. A incidência de casos de depressão é crescente e dentre um dos possíveis fatores apontados se deve principalmente ao uso frequente de antibióticos¹. Sejam eles usados para o tratamento de infecções de diversas formas, este consumo mata inclusive as bactérias simbiótica presentes em nossa microbiota, logo o desequilíbrio

nas bactérias, chamado de disbiose acontece e com ela as alterações neuropsiquiátricas também¹. Os sintomas de depressão estão presentes com muita frequência em pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais, associados a estresse e ansiedade. Logo alterações na microbiota intestinal podem sim influenciar no comportamento emocional ⁴.

Levando em conta a relação da depressão com a microbiota, apronta-se que os medicamentos antidepressivos que são utilizados para amenizar sintomas, alteram a composição da microbiota intestinal, levando a reduzirem a motilidade das bactérias, reduzindo a produção de iodo, tendo assim um efeito antimicrobiano³. Porém, por outro lado, a microbiota pode agir sobre o quadro depressivo, por meio da modulação dos neurotransmissores e outros tipos de moléculas. Sendo o intestino maior produtor de serotonina através das células enterocromafins, se subentende que os antidepressivos podem atuar parcialmente seus efeitos através da regulação da microbiota ⁶.

Haja visto que há uma relação entre microbiota, depressão e ansiedade, faz-se necessário compreender essa relação identificando as possíveis causas que levam às alterações na microbiota dentro do quadro de depressão e ansiedade, além de investigar o uso dos antidepressivos e como impactam na microbiota destes pacientes e por fim buscar os efeitos da suplementação de probióticos para os mesmos.

Este artigo trata-se de revisão bibliográfica realizada de acordo com os critérios PRISMA para revisões sistemática e metanálises.

2 POSSÍVEIS CAUSAS QUE LEVAM ÀS ALTERAÇÕES DE MICROBIOTA DENTRO DO QUADRO DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE.

De acordo com estudos revisados por WINTER e Colaboradores (2018), existem evidências científicas que demonstram que neurotransmissores estão reduzidos ou aumentados na depressão como: serotonina, noradrenalina e dopamina, além disso, o mau funcionamento do sistema glutamato - GABA. Desta forma, a microbiota pode contribuir para os níveis desses neurotransmissores, devido a variedade das atividades dos microorganismos e diversidade cultural presentes em nossa saúde intestinal. Esta contribuição ocorre de modo indireto, por meio de

mudanças em estados inflamatórios e estado imunológico, como já citado anteriormente em relação a ligação cérebro-intestino, que acontece devido a modulação das respostas hormonais, neurais e imunológicas. Logo, este caminho pode ser considerado uma das possíveis causas da depressão⁷.

Neste mesmo estudo de WINTER e colaboradores (2018), podemos encontrar as três possíveis causas da depressão entre microbiota estarem interligadas: a redução das populações da microbiota no intestino, reduzindo também dos níveis de neurotransmissores do cérebro, favorecendo assim à depressão; o modo depressivo que levaria à modificação da microbiota intestinal e consequentemente contribuir também para uma depressão ainda mais intensa; e as mudanças nos níveis dos neurotransmissores no cérebro e intestino ocorrendo de modo simultâneo, sendo esta relação apenas algo ocasional. Os dois primeiros citados possuem ligação clínica com o tratamento da depressão e/ou microbiota intestinal⁷.

Uma outra hipótese foi abordada no estudo de GASPARINI e Colaboradores (2019), em um estudo realizado com roedores saudáveis para análise da alteração da microbiota com a depressão. De acordo com o trabalho de Gasparini e cols (2019) demonstrou que o metabolismo do triptofano na via da serotonina, quinurenina e indol influenciam na microbiota intestinal. Já que a enzima triptofanase converte triptofano em indol, gerando uma série de moléculas neuroativa e por ser metabolizado em 5-HT, via aminaácido aromático atividade da descarboxilase (AAAD), ou quinurenina pela enzima triptofano-2,3-dioxigenase (IDO). Os LPS, induzem a expressão do IDO, aumentando a conversão de triptofano em quinurenina, o que favorece logo a redução da disponibilidade da via serotoninérgica central⁴.

Em um estudo realizado por PEIRCE & ALVINÃ (2019) avaliando os caminhos e mecanismos da microbiota intestinal para o desenvolvimento de transtornos mentais como depressão e ansiedade, verificou que existem no intestino humano mais de 1000 bactérias de espécies diferentes, sendo 70% Firmicutes e Bacteroidetes. Já os outros 30%, destacam-se entre Proteobactérias, Actinobactérias, Fusobactérias e Verrucomicrobia. E estes pacientes que apresentam depressão, possuem um microbioma fecal diferentes dos pacientes controle (saudáveis), com redução de firmicutes e aumento bacteriodes, protobacterias e actinobacterias⁸.

Além disso, cinco gêneros de bactérias produtoras de ácido graxo de cadeia curta (SCFA), responsável por essa produção reduzida de SCFA, que leva à disfunção da barreira intestinal, comprometendo a disfunção cerebral e respostas imunológicas, estas bactérias são: *Faecalibacterium*, *Eubacterium rectale*, *Lachnospira*, *Butyricoccus* e *Sutterella*⁸.

Com estudos ainda mais frequentes, as evidências de o caminho duas vias, eixo-intestino-cérebro, atuam impactando as funções cerebrais, emoções e comportamento, apenas crescem, sendo a microbiota um potencial ponto terapêutico em doenças do eixo-intestino-cérebro¹⁴.

3 ANTIDEPRESSIVOS E O IMPACTO SOBRE A MICROBIOTA INTESTINAL

A relação dos antidepressivos e intestino microbiota, vem crescendo constantemente. Entretanto, ainda não há estudos suficientes sobre o efeito dos medicamentos na microbiota intestinal. Os estudos publicados são análises *in vitro* da atividade antimicrobiana que os medicamentos possuem sobre cepas de bactérias específicas¹¹.

Um estudo realizado com 155 indivíduos com idades entre 19 e 88 anos, avaliando a biodiversidade e a composição da microbiota intestinal após o uso de medicamentos. Constatou-se também que os participantes mais velhos eram os que tinham uma propensão maior de usar mais medicamentos. Dentre os medicamentos utilizados nos últimos 30 dias se destacava 40% AINEs, 14,8% antibióticos, 13,5% antidepressivos e 16,8% não ingeriu nenhum medicamento⁹. O presente estudo apresentou uma proporção maior de *Bacteroides spp.* e uma bactéria da família Ruminococcaceae em indivíduos que utilizavam AINEs junto com antidepressivos e laxantes⁹. O mesmo relatou que os medicamentos que os indivíduos utilizam refletem nas bactérias presentes no trato gastrointestinal⁹, mostrando que combinações diferentes dos medicamentos também alteram mais essas bactérias⁹.

De acordo com Macedo e Colaboradores (2016) o medicamento iproniazida, um dos primeiros antidepressivos utilizados na década de 50, possui atividade bactericida, capaz de inibir a síntese bacteriana na parede celular, por meio da formação de radicais isonicorinoil, que agem com NAD e NADPH, tendo um efeito antimicrobiano, logo falasse que os medicamentos antidepressivos atuais também

possuem estes efeitos antimicrobiano, alguns deles são: sertalina, escitalopram, fluoxetina.

Um outro estudo realizado com 46 pacientes com depressão e 30 pacientes saudáveis, mostrou que os pacientes depressivos aumentaram Bacteroidetes, Proteobacterias e Actinobacterias e reduziram os Firmicutes quando comparados aos pacientes saudáveis, além de aumentar o Enterobacteriaceae e Alistipes e reduzir Faecalibacterium¹⁰.

De acordo com CUSSOTTO e Colaboradores (2019) que analisaram um estudo *in vitro* realizado para avaliar a classe dos antidepressivos tricíclicos em específico à atividade microbiana de cloridrato de amitriplina encontrou 253 cepas de bactérias sendo elas 73 Gram-positivas e 181 Gram-negativas e além disso, 5 linhagens de fungos¹¹.

Um estudo realizado *in vitro* com amitriptilina avaliando sua atividade microbiana em 253 tipos de cepas de bactérias e 5 linhagens de fungos, mostrou que dessas 185 das cepas foram capazes de inibir diferentes doses do medicamento com *Staphylococcus* spp., *Bacillus* spp. e *Vibrio cholerae* sendo as bactérias mais afetadas. Quanto aos fungos, a amitriptilina inibiu *Cryptococcus* spp. e *Candida albicans*. Outro estudo realizado com antidepressivo tricíclicos, prometazina e imipramina, mostrou que foram capazes de inibir o crescimento de *E. coli* e *Yersinia enterocolitica* por meio da replicação plasmídica, uma replicação do DNA, independente do DNA cromossômico. E a imipramina inibiu o parasita *Giardia lamblia*¹¹.

Por outro lado os foi avaliado a ação antimicrobiana dos Inibidores seletivos da recaptção de serotonina, contra a *E. Coli*, dentre quatro dos medicamentos escolhidos, a sertalina se mostrou o melhor antimicrobiano, além disso, também atua sobre *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa*¹¹.

Já a fluoxetina se mostrou antimicrobiana contra *L. rhamnosus* e *E. coli*. E o medicamento escitalopram, apresentou um efeito menor sobre a *E. coli* e não interferiu contra *L. rhamnosus*¹¹.

Os estudos quanto a ação dos antidepressivos agindo na microbiota ainda são poucos, mas as pesquisas já realizadas apontam alteração na composição de bactérias na microbiota, resta ser necessários fazer novos estudos para saber se essa

alteração deve pelos medicamentos ou pela patologia em si, que se fez o uso destes medicamentos⁹.

4 OS EFEITOS DO USO DE PROBIÓTICOS EM CASOS DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE

De acordo com estudos realizados por PEIRCE e ALVINÃ (2019), o uso de bactérias probióticas e fibras prebióticas diminuiu a resposta ao estresse em tarefas difíceis, melhorando também inflamação e integridade da barreira intestinal. Cepas específicas como *Lactobacillus rhamnosus*, foi capaz reduzir estresse em depressão e ansiedade e a cepa, *Bifidobacterium longum* reduziu o comportamento em ansiedade e depressão⁸.

O uso da cepa *Lactobacillus helveticus* de uma dieta mais inflamatória, com aumento de gordura e carboidratos refinados mostrou melhorar disfunções comportamentais semelhantes a ansiedade e depressão, diferente da dieta isolada que aumentaram este tipo de comportamento e também a déficits de memória⁸. O mesmo estudo relata a suplementação como tratamento e uma melhora significativa na ansiedade e depressão⁸.

Um outro estudo realizado com 66 pacientes com Síndrome do Intestino Irritável (SII) que apresentavam graus de leve à moderado de depressão e ansiedade. Participaram dos estudos 44, sendo que 16 deles apresentavam sintomas muito leves de SII, dos 44, eles dividiram em 2 grupos, placebo e suplementados com *Bifidobacterium longum* (BL), completando o estudo com 18 participantes no grupo BL e 22 no placebo eles não mudaram seus hábitos ou fizeram ingestão de fibras, o mesmo foi realizado durante 10 semanas (SANCHEZ, et al, 2017). Já na semana 6, os pacientes suplementados apresentaram resultados positivos reduzindo sintomas de depressão quando comparados com o grupo placebo, mas não apresentaram resultados para melhora de ansiedade¹².

Recentemente, um estudo realizado por COLOMEL e colaboradores (2019) verificou por meio de uma associação entre um questionário de qualidade de vida que avalia doenças mentais, uma concentração menor de bactérias das espécies *Faecalibacterium* e *Coprococcus* que são produtores de butirato, que nada mais é do que um ácido graxo de cadeia curta, que reduz a inflamação intestinal é responsável

por melhorar a barreira epitelial. Logo estas bactérias estavam em menor concentração em indivíduos com depressão e outras patologias mentais, bem como em indivíduos com doença inflamatória intestinal³. E estes mesmos pacientes depressivos com esta alteração na microbiota, independente de fazerem uso de antidepressivos ou não podem sim ter a deficiência do butirato e consequentemente de bactérias como *Coprococcus*³.

De acordo com MCKEAN e Colaboradores (2017) a suplementação de probióticos pode auxiliar na saúde mental, reduzindo sintomas de patologias como: depressão e ansiedade, melhorando as funções cognitivas, responsáveis por determinar os transtornos de humor. Ressaltando a importância do microbioma intestinal como tratamento destes distúrbios ¹³.

5 METODOLOGIA

Este artigo trata-se de revisão bibliográfica realizada de acordo com os critérios PRISMA para revisões sistemática e metanálises. Utilizaram-se as bases de dados Pubmed para realizar a pesquisa da literatura. Foi realizada pesquisa dos artigos em inglês que analisassem a alteração da microbiota na depressão e o uso de antidepressivos. Foi avaliado por meio de artigos levantados dos últimos 5 anos (2015 a 2020). Para isso, foi feita uma ampla busca usando os seguintes termos e operadores: (microbiome OR depression OR anxiety) OR (gut microbiome OR antidepressants). Por meio da leitura do título e dos resumos, foram selecionados todos os artigos originais que incluíam microbiota e depressão.

6 CONCLUSÃO

O eixo-intestino-cérebro se mostrou relevante perante à doenças mentais, emocionais, a via de sinalização endócrina, metabólica e neural, afeta o intestino, sistema imune e nervoso autônomo.

As bactérias presentes no microbioma se alteram, além disso, medicamentos antidepressivos utilizados por estes pacientes seriam também capazes de alterar essas bactérias presentes, quanto a isto, faz-se necessário novos estudos para avaliar se esta alteração deve pelos medicamentos ou pela própria patologia.

Por outro lado, os probióticos se mostraram benéficas, melhorando sintomas significativos nestes pacientes, principalmente que apresentavam depressão, sendo um importante coadjuvante no tratamento.

REFERÊNCIAS

1. EVERSEL, A; UNSALVER, B.O; CEYLAN, M.E. Neuroinflammation, gut-brain axis and depression. *Instalbul: Psychiatry Investig*, 2019. Link: <<http://www.psychiatryinvestigation.org/journal/view.php?doi=10.30773/pi.2019.08.09>> Acessado em: 26 out 2019.
2. HUMBEL, F. et al. Association of alterations in intestinal microbiota with impaired psychological function in patients with inflammatory bowel diseases in remission. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2019. Link: <[https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565\(19\)31028-6/fulltext](https://www.cghjournal.org/article/S1542-3565(19)31028-6/fulltext)> Acessado em: 26 out 2019.
3. COLOMER, M. et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nature Microbiology*, 2019. Link: <<https://www.nature.com/articles/s41564-018-0337-x>> Acessado em: 11 mar 2020.
4. GASPANI, G. et al. Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms. *Microbial Cell*, 2019. Link: <<http://microbialcell.com/researcharticles/2019a-caspani-microbial-cell/>> Acessado em: 26 out 2019.
5. BUTLER, M. I. et al. The gut microbiome and mental health: what should we tell our patients?. *Ireland: The Canadian Journal of Psychiatry*, 2019. Link: <<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0706743719874168>> Acessado em: 26 out 2019.
6. LUKIC, I. et al. Antidepressants affect gut microbiota and *Ruminococcus flavefaciens* is able to abolish their effects on depressive-like behavior. *Translational Psychiatry*, 2019. Link: <<https://www.nature.com/articles/s41398-019-0466-x>> Acessado em: 24 mar 2020.
7. WINTER, G. et al. Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Rev Neurosci*, 2018. Link: <<https://www.degruyter.com/view/journals/revneuro/29/6/article-p629.xml>> Acessado em: 20 abr 2020.
8. PEIRCE, J; ALVINÃ, K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *J Neuro Res*, 2019. Link: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jnr.24476>> Acessado em: 15 abr 2020.
9. ROGERS, M.A.M; ARONOFF, D.M. The Influence of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on the Gut Microbiome. *Clinical Microbiology and Infection*, 2015. Link: <[https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(15\)00902-7/abstract](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(15)00902-7/abstract)> Acessado em: 18 jun 2020.
10. MACEDO. D. et al. Antidepressants, antimicrobials or both? Gut microbiota dysbiosis in depression and possible implications of the antimicrobial effects of antidepressant drugs for antidepressant effectiveness. *Journal of Affective Disorders*, 2016. Link:

- <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032716308813?via%3Dihub>> Acessado em: 18 jun 2020.
11. CUSSOTTO, S. et al. Psychotropics and the Microbiome: a Chamber of Secrets... Springer, 2019. Link: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6598948/>> Acessado em: 16 jun 2020.
12. SANCHEZ, P; et al. This is a repository copy of Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC 3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: a Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology, 2017. Link: <[https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(17\)35557-9/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(17)35557-9/fulltext)> Acessado em: 16 mar 2020.
13. MCKEAN, J; et al. Probiotics and Subclinical Psychological Symptoms in Healthy Participants: A Systematic Review and Meta Analysis. The Journal Of Alternative And Complementary Medicine, 2017. Link: <liebertpub.com/doi/abs/10.1089/acm.2016.0023?journalCode=acm> Acessado em: 04 jun 2020.
14. BUROKAS, A; et al. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. Biological Psychiatry, 2017. Link: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28242013/>> Acessado em: 23 mar 2020.
15. WANG, H.X; WANG, Y.P. Gut Microbiota-brain Axis. Chinese Medical Journal, 2019. Disponível em: <https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2016/10050/Gut_Microbiota_brain_Axis.16.aspx> Acessado em: 16 jul 2020.