UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Biomedicina

Amanda Maria de Queiroz

COMUNICAÇÃO BIDIRECIONAL ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E O EIXO INTESTINO-CÉREBRO: MECANISMOS DE DESENVOLVIMENTO NA FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO E ANSIEDADE

São Paulo

2022

Amanda Maria de Queiroz

COMUNICAÇÃO BIDIRECIONAL ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E O EIXO INTESTINO-CÉREBRO: MECANISMOS DE DESENVOLVIMENTO NA FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO E ANSIEDADE

Trabalho Acadêmico apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para a obtenção do título Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof. Dra. Denise Yamamoto.

Coorientadora: Prof. Me. Priscila Paruci.

São Paulo

2022

Q42c Queiroz, Amanda Maria de.

Comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o eixo intestino–cérebro: mecanismos de desenvolvimento na fisiopatologia da depressão e ansiedade / Amanda Maria de Queiroz. — São Paulo, 2022.

64 p.: il., color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Biomedicina) — Universidade Santo Amaro, 2022.

Orientadora: Prof.ª Me. Dr.ª Denise Yamamoto.
Coorientador: Prof. Me. Priscila Paruci.

1. Microbiota intestinal. 2. Eixo intestino–encéfalo. 3. Transtornos mentais. I. Yamamoto, Denise, orient.. II. Paruci, Priscila, coorient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

Fernando Carvalho — CRB8/10122

Amanda Maria de Queiroz

COMUNICAÇÃO BIDIRECIONAL ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E O EIXO INTESTINO-CÉREBRO: MECANISMOS DE DESENVOLVIMENTO NA FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO E ANSIEDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para a obtenção do título Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof. Dra. Denise Yamamoto.

Coorientadora: Prof. Me. Priscila Paruci.

São Paulo, 28 de novembro de 2022.

Banca Examinadora

_____

Profa. Dra. Denise Yamamoto

_____

Profa. Me. Priscila Paruci

_____

Profa. Dra. Cláudia Polubriaginof

Conceito Final: _____

Dedico esse trabalho a todos aqueles cuja própria mente é seu maior inimigo, que todos os dias travam uma nova luta consigo mesmos, mas nem sempre vencem. Dedico esse trabalho a todos aqueles que tentaram conseguir apoio, ajuda e conforto naqueles que deveriam ser seu porto seguro, mas que só encontraram preconceito no lugar.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer os meus pais, pelo apoio ao longo de todo o curso. Gostaria de agradecer especialmente a minha mãe, que me ensinou a sonhar e acreditar nos meus sonhos e que esteve sempre ao meu lado apoiando minhas ideias, por mais estranhas que fossem.

Quero agradecer minha amiga Beatriz pelo apoio e por ter acompanhado muitos momentos de desespero com paciência e por ter aceitado ler um trabalho de uma área que não gosta.

Também agradeço principalmente a minha orientadora pelo empenho ao longo do trabalho, tendo disponibilizado de seu conhecimento e de seu tempo, pois sem ela a conclusão deste trabalho não seria possível.

Por fim, gostaria de agradecer a minha coorientadora, por ter aceitado representar este trabalho na universidade, bem como por auxiliar na conclusão do mesmo.

Os micróbios do intestino alteravam não apenas a saúde física, mas a saúde mental também.

(Alanna Collen)

RESUMO

A depressão e ansiedade são doenças comumente negligenciadas, frequentemente por preconceitos socialmente estabelecidos, o que torna o estudo dessas doenças sob várias óticas extremamente importante. Sendo assim, o objetivo desse trabalho é compreender a relação entre a microbiota intestinal, o eixo intestino-cérebro e o desenvolvimento de depressão e ansiedade. Para compreender essa relação foi realizada uma revisão bibliográfica, de caráter exploratório, através do uso de artigos científicos. Esse estudo permitiu concluir que o desequilíbrio na comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro, através de mecanismos como neurotransmissores, metabolismo do triptofano, inflamação e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), podem auxiliar no desenvolvimento de transtornos mentais como depressão e ansiedade.

Palavras-chave: Microbiota intestinal. Eixo intestino-cérebro. Depressão. Ansiedade.

ABSTRACT

Depression and anxiety are commonly neglected diseases, often due to socially established prejudices, which makes the study of these diseases from various perspectives extremely important. Therefore, the objective of this work is to understand the relationship between the gut microbiota, the gut-brain axis and the development of depression and anxiety. To understand this relationship, a bibliographic review was carried out, of an exploratory nature, through the use of scientific articles. This study allowed us to conclude that the imbalance in the bidirectional communication between the intestinal microbiota and the gut-brain axis, through mechanisms such as neurotransmitters, tryptophan metabolism, inflammation and the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, can help in the development of mental disorders such as depression and anxiety.

Keywords: Gut microbiota. Gut-brain axis. Depression. Anxiety.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Sistema límbico.....22

Figura 2 – Subdivisões do córtex pré-frontal.....23

Figura 3 – Matéria cinzenta periaquedutal.....26

Figura 4 – Microbiota do trato gastrointestinal humano.....31

Figura 5 – Sistema nervoso entérico.....35

Figura 6 – *Locus coeruleus*.....38

Figura 7 – Nervo vago e inervações.....39

Figura 8 – Metabolismo da quinurenina.....56

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
Adrb3	Adrenoceptor central β3
CID-10	Classificação Internacional de Doenças – décima edição
CLDN1	Claudina 1
CRH	Hormônio liberador de corticotrofina
DSM-IV-TR	*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fourth edition revised*
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais-quinta edição
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GF	*Germfree*
FST	*Forced-swim test*
HPA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
IDO	Indoleamina-2,3-dioxigenase
IL-6	Interleucina 6
KYNA	*Kynurenic acid*
L-DOPA	Levedopa
NMDA	N-metil-D-Aspartato
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAMP	Padrões moleculares associados ao patógeno
PRR	Receptor de reconhecimento de padrão
QUIN	*Quinolinic acid*
SadA	Aminoácidos aromáticos estafilocócicos

SCFA	Ácidos graxos de cadeia curta
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNC	Sistema nervoso central
SPF	*Specific Pathogen Free*
TDM	Transtorno depressivo maior
TNF-α	Fator de necrose tumoral alfa
TOD	Triptofano-2,3-dioxigenase
TGI	Trato gastrointestinal
TLR	*Toll like receptor*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....15

2 JUSTIFICATIVA.....18

3 OBJETIVOS.....19

3.1 Objetivo geral.....19

3.2 Objetivos específicos.....19

4 METODOLOGIA.....20

5 DESENVOLVIMENTO.....21

5.1 Depressão.....21

5.1.1 Fisiopatologia da depressão.....21

5.1.2 Sintomas.....24

5.1.3 Diagnóstico.....24

5.2 Transtornos de Ansiedade.....25

5.2.1 Fisiopatologia da ansiedade.....25

5.2.2 Classificação dos transtornos de ansiedade.....27

5.2.3 Sintomas.....28

5.2.4 Diagnóstico.....29

5.3 Microbiota Intestinal.....30

5.3.1 Composição da microbiota intestinal ao longo da vida.....31

5.3.2 Fatores que afetam a composição da microbiota intestinal.....32

5.3.3 Funções da microbiota intestinal.....33

5.4 Eixo intestino-cérebro e sua ligação com a microbiota intestinal.....35

5.4.1 Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA).....37

5.5 Vias de comunicação entre a microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro.....39

5.5.1 Nervo vago.....39

5.5.2 Sistema imunológico e componentes da parede celular.....40

5.5.3 Metabólitos.....40

5.5.4 Triptofano.....40

5.5.5 Neurotransmissores e neuropeptídeos.....41

5.5.5.1 Serotonina.....41

5.5.5.2 GABA.....41

5.6 A microbiota intestinal e a depressão.....42

5.7 A microbiota intestinal e a ansiedade.....45

5.8 Mecanismos de desenvolvimento na fisiopatologia da depressão e ansiedade.....48

5.8.1 Inflamação, microbiota intestinal e transtornos mentais.....48

5.8.2 Neurotransmissores, microbiota intestinal e transtornos mentais.....49

5.8.2.1 Dopamina.....50

5.8.2.2 Norepinefrina.....50

5.8.2.3 GABA.....51

5.8.3 Triptofano, serotonina e a relação com a microbiota e transtornos mentais.....52

5.8.3.1 Síntese de serotonina.....54

5.8.3.2 Via da quinurenina.....55

5.8.4 Influência da microbiota no eixo HPA e sua relação com transtornos mentais.....57

DISCUSSÃO.....59

CONCLUSÃO.....61

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....62

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais, como a depressão e ansiedade, são doenças que vem se tornando mais presentes na sociedade atual. Entretanto, apesar do crescimento desses transtornos e do avanço médico e científico, são doenças ainda pouco compreendidas, tendo em vista o preconceito e os estereótipos que permeiam os pacientes.

Sendo assim, o estudo do desenvolvimento da depressão e da ansiedade através da comunicação da microbiota intestinal e do eixo intestino-cérebro é de extrema importância para auxiliar tanto na compreensão profunda desses transtornos quanto no desenvolvimento de novas técnicas de tratamento.

A depressão é uma doença crônica que afeta cerca de 15% da população entre 24 e 35 anos e é mais prevalente em mulheres[1].São diversos os fatores causais da depressão, que se estendem desde fatores temperamentais e ambientais, como experiências traumáticas, até fatores genéticos e fisiológicos[2].

Apesar de não possuir uma fisiopatologia totalmente esclarecida, a teoria monoaminérgica é a mais aceita e difundida para explicar o desenvolvimento deste transtorno mental. Esta teoria é baseada no fato de que a diminuição nas concentrações de neurotransmissores, como a serotonina, por exemplo, podem promover a progressão de quadros depressivos[3].

Bem como a depressão, os transtornos de ansiedade possuem caráter crônico, podendo acometer desde adolescentes até adultos[1]. O comportamento ansioso pode ser divido em normal (ou primário) e patológico. A ansiedade primária é caracterizada como uma reação normal, de extrema relevância para a atuação dos mecanismos de luta e fuga[4,5].

A ansiedade patológica, entretanto, está relacionada com o desenvolvimento de respostas emocionais exageradas desenvolvidas contra estímulos externos, que podem promover alterações fisiológicas e de comportamento[1,2].

Os transtornos de ansiedade podem ainda ser subdivididos de acordo com os fatores causais do comportamento ansioso, dentre outros fatores, o que auxilia a direcionar o diagnóstico e tratamento corretos[2].

O conjunto de microrganismos que habita um organismo sem causar danos ao hospedeiro consiste no que é definido como microbiota. Nos seres humanos a microbiota pode estar presente em diversas regiões, habitualmente em locais que possuem interação com o meio externo, como as regiões mucosas e a pele[6].

Entretanto, a microbiota intestinal é voltada especificamente para microrganismos que habitam o trato gastrointestinal (TGI), seja ele de humanos ou de outros organismos[7].

De modo geral, a composição da microbiota intestinal é variável de acordo com o órgão do TGI que habita e também com as fases da vida, dentre outros fatores que afetam sua composição[6,8]. Além disso, a microbiota intestinal possui atuação fundamental na regulação da homeostase humana, podendo atuar no metabolismo, na imunidade, dentre outros[5,7].

O eixo intestino-cérebro, composto pelo sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso entérico (SNE) e TGI, possui comunicação bidirecional com a microbiota intestinal. Esta comunicação é possibilitada por microrganismos que se comunicam com o cérebro, que por sua vez se comunica com o intestino[9,10].

Tanto a depressão quanto a ansiedade, apesar de serem essencialmente transtornos mentais, podem ter seu desenvolvimento e progressão estimulados pela comunicação bidirecional entre a microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro, como através da produção de metabólitos bacterianos que podem provocar o desenvolvimento de inflamação, alterando a fisiologia cerebral e, consequentemente, o comportamento[11].

Além disso, tanto na ansiedade quanto na depressão, a produção de alguns metabólitos intestinais, como o triptofano, intimamente relacionada com a síntese de neurotransmissores (como a serotonina), tem papel fundamental na fisiopatologia de ambos os transtornos[12].

A serotonina não é o único neurotransmissor a ter um papel relevante no desenvolvimento de transtornos mentais, sendo também acompanhada por ácido gaba-aminobutírico (GABA), dopamina e norepinefrina[13]. Outro mecanismo relevante na fisiopatologia da depressão e da ansiedade envolve a interação da microbiota

intestinal com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), importante na modulação de respostas ao estresse[14].

2 JUSTIFICATIVA

Atualmente as discussões acerca de saúde mental tem ganhado cada vez mais destaque no âmbito social. Entretanto, essa problemática ainda é permeada por diversos tabus, fator que acaba por prejudicar o desenvolvimento de novas pesquisas e abordagens terapêuticas na área.

Segundo dados da OMS de 2018, os gastos médios com serviços de saúde mental no mundo representam apenas 2,8% dos gastos com saúde[15].

Além disso, o relatório da OMS indica que em 2018, no Brasil, 9,3% da população tinha depressão. Nos dados acerca da ansiedade, o país possuía 7,5% da população com o transtorno, ocupando o primeiro lugar dentre os países das Américas[15].

Desta forma, se faz urgente realizar mais pesquisas que visem abordar e compreender os transtornos mentais. Sendo assim, o presente estudo irá avaliar o impacto e a relação da microbiota intestinal em transtornos mentais como a depressão e a ansiedade.

Deste modo, este trabalho poderá vir a ser útil não só para a compreensão de mecanismos fisiopatológicos da depressão e ansiedade, mas também para o desenvolvimento de tratamentos e técnicas de prevenção.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Compreender a relação entre a microbiota intestinal, o eixo intestino-cérebro e o desenvolvimento da depressão e da ansiedade.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a importância da microbiota intestinal na manutenção da homeostase;
- Descrever como transtornos mentais estão relacionados com o eixo intestino-cérebro e a microbiota intestinal;
- Apresentar os mecanismos pelos quais a microbiota intestinal leva ao desenvolvimento de depressão e ansiedade.

4 METODOLOGIA

Esta pesquisa constitui-se de uma revisão bibliográfica, de caráter exploratório, realizada através de artigos científicos retirados dos banco de dados Google Acadêmico, PUBMED e em livros-texto, no ano de 2022.

Os seguintes descritores e suas respectivas traduções para o inglês foram utilizados para a realização deste estudo, sendo usados de forma isolada ou combinada: microbiota intestinal (*gut microbiota*), eixo intestino-cérebro (*gut-brain axis*), depressão (*depression*) e ansiedade (*anxiety*).

5 DESENVOLVIMENTO

5.1 Depressão

A depressão ou Transtorno Depressivo Maior (TDM) é caracterizada por ser uma doença comum e incapacitante, além de ser crônica e recorrente[1].

Ao longo da vida, a probabilidade de se desenvolver TDM é de 15% e o transtorno costuma afetar pessoas entre 24 e 35 anos. Apesar de afetar indivíduos do sexo masculino e feminino, o TDM tem maior prevalência (cerca de 1,6 a 3,1) em mulheres. Este dado pode estar associado com fatores como a gestação, parto, alterações hormonais, dentre outros[1].

Entretanto, também existem alguns fatores de risco que estão relacionados com o desenvolvimento do TDM. Dentre eles existem os fatores temperamentais, que estão relacionados com a afetividade negativa, também chamada de neuroticismo. Desse modo, a ocorrência de situações estressantes levam ao surgimento da depressão[2].

Os fatores ambientais são caracterizados por experiências traumáticas que o indivíduo vivencia ao longo da vida[2].

Os chamados modificadores de curso se referem a transtornos maiores que não possuem ligação com o humor, mas que aumentam as probabilidades de desenvolvimento da depressão. Ansiedade e transtorno de ansiedade *borderline* são exemplos de modificadores de curso[2].

Ademais, fatores fisiológicos e genéticos também podem contribuir para o desenvolvimento do TDM[2].

5.1.1 Fisiopatologia da depressão

A fisiopatologia da depressão ainda não está totalmente esclarecida. Entretanto, a teoria mais aceita para elucidar os quadros depressivos é a hipótese monoaminérgica. Esta teoria está relacionada com a diminuição dos níveis de neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina e dopamina[3].

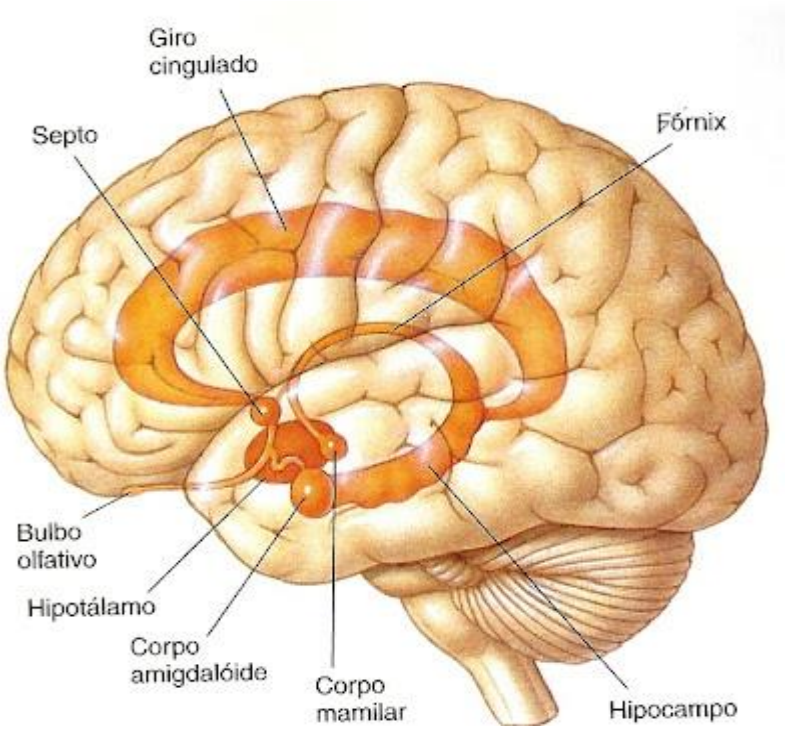
Além disso, o transtorno depressivo possui caráter neurobiológico e seu desenvolvimento tem por base tanto alterações genéticas quanto fatores ambientais.

A interação entre ambos os fatores podem levar ao aumento do risco (como o estresse, por exemplo) ou ao desenvolvimento de fatores protetivos[1].

Apesar do estresse ambiental induzir o desenvolvimento de TDM em indivíduos vulneráveis, após a geração de um padrão de vulnerabilidade o estresse ambiental deixa de ser fundamental no aparecimento de novas ocorrências[1].

O caráter neurobiológico da depressão está relacionado com cinco áreas cerebrais, sendo elas: amígdala e hipocampo (compõem o sistema límbico, que é melhor representado pela figura 1) e o córtex pré-frontal (composto por córtex orbifrontal, dorsolateral e cingulado anterior)[1].

Figura 1 – Sistema límbico

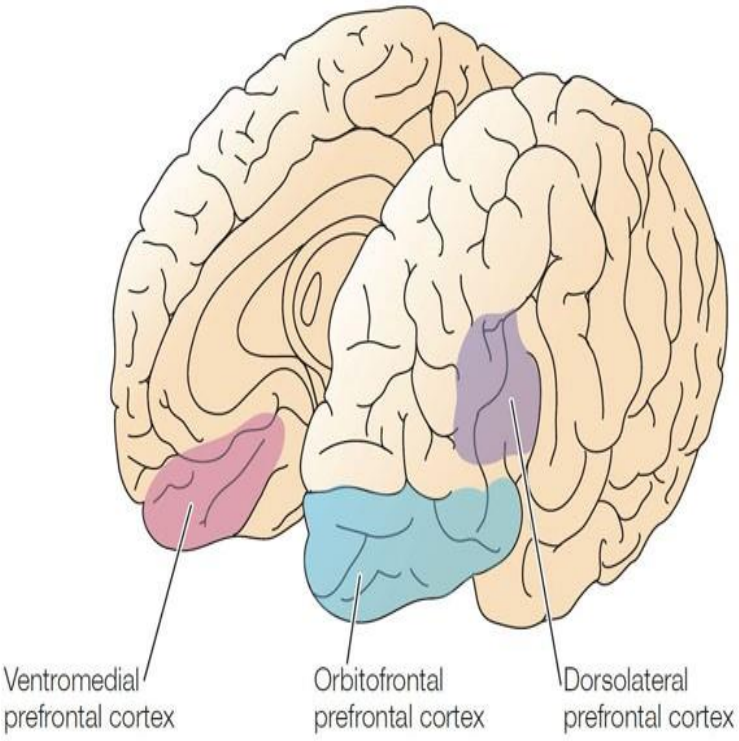


Fonte: (emoções biológicas, 2011).

A amígdala está relacionada com retransmissão, para que estímulos afetivos e positivos e negativos sejam processados. Por outro lado, o hipocampo está relacionado com a memória (armazenamento de novas memórias e recuperação), bem como com a inibição do *feedback* do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que por sua vez está ligado as respostas ao estresse[1].

Resolução de problemas, julgamento e planejamento são algumas das funções do córtex pré-frontal, representado anatomicamente na figura 2. Já o córtex orbifrontal possui atuação na regulação de compulsões, impulsos e motivação, que são fatores primordiais para a interação social e o desenvolvimento de vínculos[1].

Figura 2 – Subdivisões do córtex pré-frontal



Fonte: (tucuerpohumano.com, 2019).

O cingulado anterior, por outro lado, tem sua atuação principalmente nos sistemas de recompensas e no controle das emoções[1].

Além disso, o sistema imunológico desempenha um papel importante no desenvolvimento do TDM. O processo inflamatório não associado ao sistema nervoso, incluindo a elevação dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α)), e proteína C reativa e ativação da microglia podem agir sobre o comportamento e as emoções[3,10].

Ademais, as citocinas pró-inflamatórias podem levar a ativação das microglias, que por sua vez desencadeiam a neuroinflamação[3].

Uma nova ótica para o esclarecimento da fisiopatologia da depressão pode ser apresentada pelo eixo intestino-cérebro. Estudos indicam que existem alterações na microbiota intestinal de um paciente com quadro depressivo quando comparado com um paciente saudável. Além disso, a alteração na microbiota intestinal pode estar relacionada com a inflamação, alterações de comportamento, dentre outros[3].

5.1.2 Sintomas

Os aspectos nucleares (aspectos característicos utilizados para identificar transtornos psiquiátricos) do TDM são o humor depressivo (tristeza) e perda ou diminuição do prazer. Estes aspectos devem estar presentes por no mínimo duas semanas para serem relevantes para o diagnóstico[16].

Outros sintomas comuns à depressão incluem a dificuldade de concentração, alterações de apetite e sono, irritabilidade, dentre outros[3].

5.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da depressão é complexo, visto que por vezes é difícil diferenciar o estado de humor patológico de um estado de humor considerado normal[17].

Logo, o diagnóstico é realizado através da associação entre sintomas característicos do TDM e a análise de algumas características clínicas[17].

Dentre as características observadas, é possível destacar a cronicidade do estado depressivo (duração por semanas, meses ou anos), prejuízo funcional, que pode afetar vários campos da vida do indivíduo (como social e familiar, por exemplo), dentre outros[17].

Entretanto, visando a padronização do diagnóstico de transtornos mentais foram desenvolvidas algumas classificações. No Brasil, as mais utilizadas são a Classificação Internacional de Doenças – décima edição (CID – 10), elaborado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo que o CID-10 do TDM é F33, e o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – fourth edition revised* (DSM-IV-TR), desenvolvido pela Associação Psiquiátrica Americana[17].

5.2 Transtornos de ansiedade

Os transtornos de ansiedade são caracterizados pela cronicidade e costumam acometer adolescentes, adultos jovens, dentre outros[1].

A chamada ansiedade primária se constitui como uma reação normal diante de algumas situações rotineiras, sendo essencial ao comportamento humano, visto que está associado aos mecanismos de luta e fuga[4,5].

A diferença entre a ansiedade considerada normal e a patológica tem por base a intensidade. Dessa forma, a ansiedade patológica se desenvolve através de uma reação emocional exacerbada frente a um estímulo externo, como a antecipação a algum perigo contido no futuro, por exemplo[2,4]. Esta reação pode promover alterações de cunho comportamental e fisiológico[4].

Entretanto, a ansiedade patológica não é provocada apenas por derivações de humor, podendo ter sua origem ligada a substâncias tóxicas ou pelo estado físico geral[4].

Os fatores de risco para a ansiedade, que são habituais para todos os tipos de transtornos de ansiedade são: autoestima diminuída, abuso sexual durante a infância, raça branca, histórico familiar de depressão, baixa escolaridade e âmbito familiar conturbado[1].

Outro fator de risco importante está ligado ao gênero, visto que transtornos de ansiedade são mais prevalentes em mulheres[1]. Segundo dados da OMS de 2015, a prevalência em mulheres era de 4,6%, contra 2,5% em homens[4].

5.2.1 Fisiopatologia da ansiedade

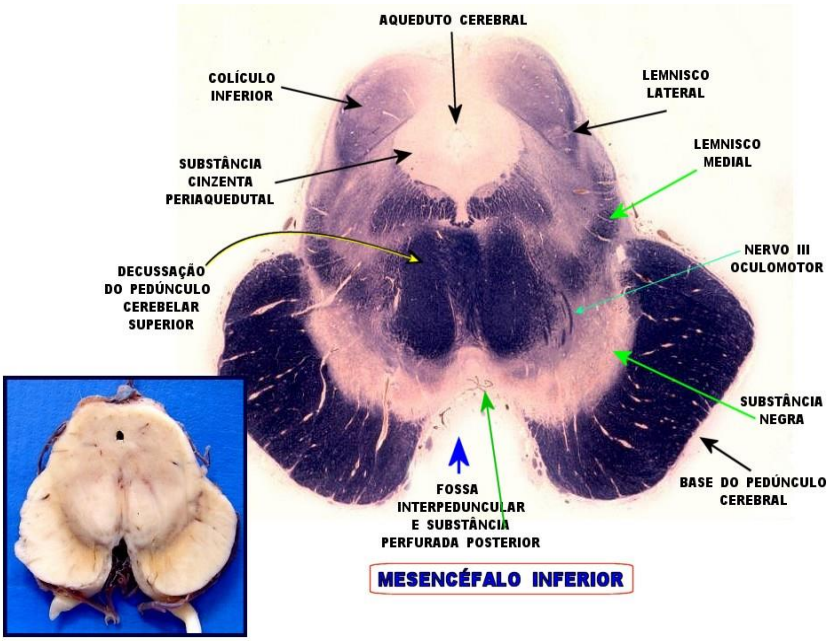
Os componentes do sistema nervoso relacionados com a ansiedade são estruturas cerebrais de defesa como a amígdala, hipotálamo medial e matéria cinzenta periaquedutal e sistema de inibição comportamental[4].

A amígdala funciona como uma conexão sensório-emocional entre o neocórtex e estruturas do sistema límbico. Dessa forma, é capaz de avaliar e classificar o tipo e o grau de algum estímulo[4].

A interpretação do estímulo é então transmitida ao hipotálamo medial e a matéria cinzenta periaquedutal. O hipotálamo medial é responsável por coordenar o funcionamento da hipófise. A hipófise, por sua vez, é responsável por estimular as glândulas suprarrenais (via hormônio adrenocorticotrófico), que secretam glicocorticoides (norepinefrina, epinefrina e cortisol)[4].

Representada na figura 3, a matéria cinzenta periaquedutal, por outro lado, é responsável por organizar reações de defesa, sejam elas fisiológicas ou comportamentais. Estas reações devem ser compatíveis ao resultado do estímulo[4].

Figura 3 – Matéria cinzenta periaquedutal



Fonte: (anatpat.unicamp.br)

Entre os neurotransmissores que regulam o sistema de defesa cerebral estão a serotonina, dopamina, epinefrina, noradrenalina, ácido gama-aminobutírico (GABA), além de peptídeos que promovem a liberação de corticotropina[4].

A serotonina, nos casos de ansiedade, age tanto de forma inibitória quanto estimulatória. Deste modo, quando ocorre estimulação do sistema cerebral de defesa através de sinais de perigo por parte da amígdala, neurônios serotoninérgicos são ativados[4]. Sendo assim, quando presente na amígdala, a serotonina induz a ansiedade[18].

O GABA possui ação inibitória sobre neurônios serotoninérgicos, que tem por função regular o sistema nervoso central, promovendo seu desempenho moderado[4]. Além disso, os receptores GABA (subdivididos em $GABA_1$ e $GABA_2$) são responsáveis por mediar os efeitos dos benzodiazepínicos (que intensificam a atuação dos neurotransmissores)[4,18].

A noradrenalina, por sua vez, age como uma espécie de defesa contra a ansiedade[4].

5.2.2 Classificação dos Transtornos de Ansiedade

Os transtornos de ansiedade podem ser diferenciados através da circunstância que provoca sentimentos de ansiedade, medo, comportamento de esquiva, dentre outros[2].

Dessa forma, os transtornos de ansiedade podem ser classificados como[2]:

1) Transtorno de ansiedade da separação

Este transtorno costuma ser desenvolvido frequentemente na infância. Entretanto, também pode se apresentar durante a fase adulta. Nestes casos, o sentimento de ansiedade ou medo é proveniente de uma possível exposição ao perigo de figuras de apego, levando à separação dos mesmos[2].

2) Mutismo seletivo

Caracterizado pela dificuldade em se expressar por meio da fala em situações sociais em que se espera que o indivíduo fale. Entretanto, a pessoa com este transtorno consegue se manifestar através da fala em outros momentos[2].

3) Fobia específica

Transtorno caracterizado pelos sentimentos de ansiedade e apreensão quanto à um objeto ou situação específica, fazendo com que o indivíduo evite a exposição ao agente causal da ansiedade[2].

4) Fobia social

Nesses casos, a ansiedade parte do receio de participar de atividades sociais em que o indivíduo pode vir a ser avaliado de alguma forma[2].

5) Transtorno de pânico

Caracterizado pelo surgimento de ataques de pânico que ocorrem de forma imprevisível e frequente. Os ataques de pânico tem como principais características o medo ou desconforto intensos e podem levar ao desenvolvimento de sintomas cognitivos ou físicos[2].

6) Agorafobia

A agorafobia leva ao sentimento de ansiedade quando o indivíduo se encontra em algum lugar ou situação onde a fuga seja de difícil acesso ou quando a pessoa não está acompanhada por alguém que possa servir de auxílio em momentos de pânico[2,18].

7) Transtorno de ansiedade generalizada

Nestes casos a ansiedade se manifesta de forma exacerbada devido a uma apreensão contínua, que pode ser provocada por diversos fatores, como preocupação com a performance escolar, por exemplo[2,18].

8) Transtorno de ansiedade induzido por substância ou medicamento

Este transtorno se desenvolve quando ocorre abstinência ou intoxicação promovida por algum medicamento ou substância, gerando ansiedade. Entre as substâncias que podem provocar o desenvolvimento deste transtorno estão a cocaína, cafeína, *cannabis*, álcool, dentro outros. Já os medicamentos incluem os opioides, sedativos, hipnóticos ou ansiolíticos[2].

5.2.3 Sintomas

De modo geral, os sintomas da ansiedade comumente envolvem o sentimento contínuo e excessivo de ansiedade, juntamente com outros sintomas psicológicos e físicos[19].

Dentre alguns dos sintomas gerais apresentados por pessoas com ansiedade está a dificuldade de concentração, palpitações, irritabilidade, sudorese, distúrbios do sono, tremores, boca seca, dentre outros[19].

Além disso, o grau de ansiedade pode ser avaliado pela pressão arterial e frequência cardíaca[18].

Ademais, além dos sintomas gerais indicados acima, cada transtorno de ansiedade possui sintomas e características próprias, o que auxilia no fechamento do diagnóstico[18].

5.2.4 Diagnóstico

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – quinta edição (DSM – 5), classifica os transtornos de ansiedade de acordo com suas características, como já descrito anteriormente. Desse modo, cada transtorno possui critérios diagnósticos diferentes e específicos, de modo a facilitar e promover um correto diagnóstico[1].

5.3 Microbiota intestinal

O conceito de microbiota consiste na existência de microrganismos que vivem de modo perene ou não em um organismo, sem provocar danos ao hospedeiro[6].

Nos seres humanos a microbiota está presente em regiões que interagem com o meio externo (pele e mucosas). Entretanto, a composição da microbiota não é igual em todos os sítios, variando de acordo com as características individuais de cada um[6].

A microbiota humana pode ser classificada de duas formas[6]:

1) Transitória/Alóctone: envolve microrganismos que residem por um breve período de tempo no organismo[6].

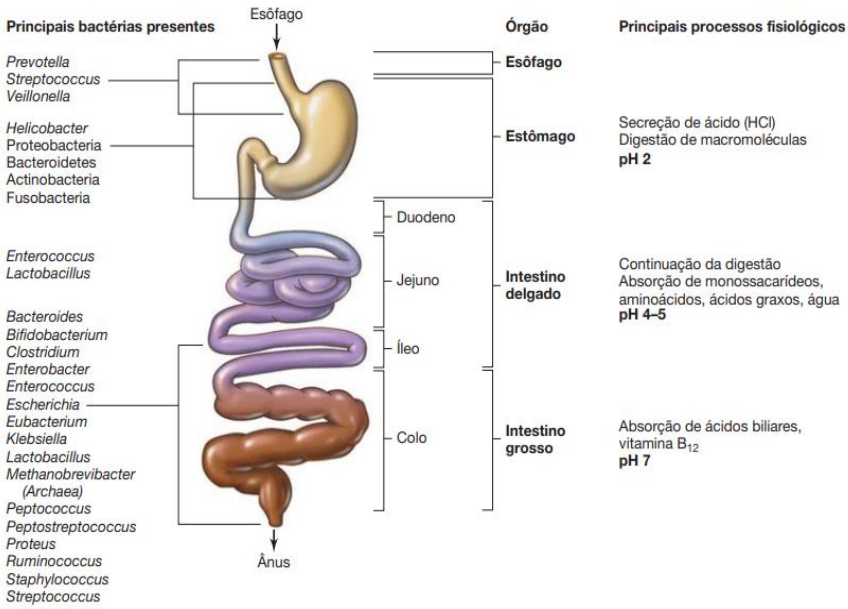
2) Residente/Autóctone: engloba microrganismos que estabelecem uma relação de simbiose com o organismo e podem permanecer por tempo indeterminado[6].

A microbiota intestinal, por outro lado, consiste em uma complexa comunidade de microrganismos que habitam o trato digestivo dos seres humanos, mas que também está presente em outros animais e também em insetos[7].

Existe uma enorme variedade de microrganismos presentes na microbiota intestinal, como bactérias, arqueas, alguns eucariotos e vírus[7]. Desse modo, existem mais de 1.500 espécies diferentes, distribuídas em mais de 50 filos[7,9]. Entretanto, as bactérias são os microrganismos predominantes no que tange a composição da microbiota intestinal[9].

Os principais filos a compor a microbiota intestinal são o *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Entretanto, *Proteobacteria, Fusobacterias, Tenericutes, Actinobacteria* e *Verrucomicrobia* também estão muito presentes. Algumas das espécies que compõem esses filos estão representadas na figura 6, como os *Lactobacillus*, que integram o filo *Firmicutes*[7].

Figura 4 – Microbiota do trato gastrointestinal humano



Fonte: (Madigan, 2016, p.710).

Ao nível de trato gastrointestinal (TGI), a população microbiana varia de acordo com o órgão, sendo que o cólon e o ceco possuem a maior quantidade de bactérias[6].

Com seu pH ácido, o estômago torna difícil a colonização microbiana. Entretanto, os principais componentes desse órgão são *Lactobacillus, Streptococcus* e *Candida albicans*[6].

O duodeno possui uma composição muito semelhante à do estômago, enquanto o jejuno alberga principalmente *Streptococcus, Lactobacillus, Haemophilus, Veilonella, Bacteroides, Corynebacterium* e *Actinomyces*[6].

Já o íleo é composto principalmente por anaeróbios facultativos e obrigatórios e enterobactérias. Por outro lado, a composição do cólon está mais atrelada aos gêneros *Bacteroides, Bifidobacterium,* a espécie *Escherichia coli*, dentre outros[6].

Apesar disso, a composição da microbiota depende de alguns fatores como predisposição genética, atividade física, nutrição, estresse, idade, uso de antibióticos, dentre outros[9].

5.3.1 Composição da microbiota intestinal ao longo da vida

A composição da microbiota intestinal varia bastante ao longo da vida e a composição inicial é definida pelo tipo de parto pelo qual o indivíduo nasceu[8].

A microbiota de bebês nascidos por via vaginal é composta principalmente por *Lactobacillus spp*, provenientes da microbiota vaginal e fecal maternas. Por outro lado, bebês nascidos por cesariana costumam apresentar maior predominância de *Staphylococcus, Corynebacterium* e *Propionibacterium*, sendo mais semelhante a microbiota da pele materna[8].

Bebês nascidos prematuramente apresentam domínio de *Proteobacteria* e falta de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*[8].

Durante o período de amamentação exclusiva, os bebês apresentam aumento de *Bifidobacterium spp*, que acabam por diminuir após a introdução de alimentos sólidos[8].

Entretanto, com a introdução de alimentos sólidos na dieta a diversidade da microbiota intestinal aumenta, inclusive de bactérias anaeróbias que compõem o filo *Firmicutes*. Aos três anos de idade, a microbiota da criança já é semelhante à de um adulto[9].

Além disso, como os recém-nascidos possuem alto nível de oxigênio, são inicialmente colonizados por bactérias anaeróbias facultativas. Dentre elas a *Escherichia coli, Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis*[6].

Conforme o nível de oxigênio diminui, devido ao consumo por parte das bactérias, o ambiente passa a ser colonizado por anaeróbios estritos, como *Bifidobacterium, Bacteroides* e *Clostridium*[6].

Já na fase adulta, apesar da variabilidade entre indivíduos, a microbiota costuma apresentar uma composição estável ao longo do tempo. Entretanto, ainda apresenta plasticidade e pode sofrer alterações frente aos fatores à que é exposta[8].

A microbiota intestinal de idosos possui muitas variações entre os indivíduos e tem maior predominância de *Bacteroides*[8].

5.3.2 Fatores que afetam a composição da microbiota intestinal

Existem diversos fatores que podem implicar na alteração da composição da microbiota e dentre elas está a alimentação. Como exemplo, indivíduos com dieta composta principalmente por gordura animal e proteínas possuem uma microbiota composta sobretudo por *Bacteroides*, enquanto pessoas que ingerem mais fibras costumam apresentar maior quantidade de *Prevotella*[9].

O uso de antibióticos, mesmo que a curto prazo, pode levar ao desenvolvimento de disbioses[3]. Ademais, o estresse, idade, fatores genéticos, fumo e a prática de exercícios também podem impactar na composição da microbiota[7,9].

5.3.3 Funções da microbiota intestinal

A microbiota intestinal tem papel essencial na manutenção do funcionamento do organismo hospedeiro, podendo afetar sua saúde positiva ou negativamente. Dentre as funções da microbiota intestinal é possível citar[7]:

1) Papel no metabolismo

De modo geral, a microbiota tem por função metabolizar componentes provenientes da alimentação, como carboidratos. Além disso, também possui atuação fundamental na síntese de vitaminas do complexo B e K, dentre outras[7].

Também possui a capacidade de alterar o pH e a motilidade intestinal, facilitando a absorção de água e de alguns íons[6].

Por fim, é capaz de sintetizar alguns neurotransmissores, como o GABA, que está relacionado com o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos[7].

2) Papel protetor

A microbiota intestinal, em condições de normalidade, é essencial para impedir a colonização de bactérias patogênicas no TGI. Esta característica pode ser chamada de efeito barreira, resistência à colonização e interferência microbiana[6].

3) Papel no crescimento e desenvolvimento ósseo

A ligação entre a microbiota intestinal e o desenvolvimento ósseo é muito complexa, envolvendo a atuação de diversos mecanismos. Entre eles está a absorção de nutrientes provenientes da dieta[7].

Além disso, a microbiota pode agir regulando osteoclastos e osteoblastos, essenciais na remodelação óssea[7].

4) Papel na imunidade

No que concerne ao sistema imunológico, a microbiota intestinal desenvolve diversas funções importantes, como abrigar células do sistema imune (por volta de 80%) e de realizar a produção de anticorpos[6].

Por se tratar de uma região mucosa, o anticorpo mais comumente produzido é a IgA. A IgA produzida nesta região está associada com um componente secretório, que juntos formam o complexo da IgA secretória (variação diferente da que circula no sangue). Esta imunoglobulina age interagindo com antígenos específicos e impedindo sua associação com a superfície da mucosa[6].

Outra característica importante da relação entre a microbiota intestinal e o sistema imune é a chamada tolerância oral, que permite que o sistema imune combata bactérias patogênicas da região ao mesmo tempo em que se mantém tolerante aos componentes da microbiota[6].

5.4 Eixo intestino-cérebro e sua ligação com a microbiota intestinal

Estudos iniciais sobre a relação entre o TGI e o cérebro indicavam que a principal função desta ligação estava relacionada com a digestão e a saciedade[9].

O eixo intestino-cérebro é composto pelo Sistema Nervoso Central (SNC) – principalmente o cérebro – Sistema Nervoso Entérico (SNE) e sistema digestivo. Suas funções envolvem a secreção de hormônios, motilidade intestinal, produção de ácidos, muco, dentre outros[9].

A comunicação entre o eixo intestino-cérebro e a microbiota intestinal é bidirecional e é realizada através de microrganismos que se comunicam com o cérebro, enquanto o cérebro se comunica com o intestino[10].

Apesar dos mecanismos de transmissão de sinal complexos e não totalmente esclarecidos que envolvem esta comunicação, ela demonstra ter relação com as vias neurais, imunes, endócrinas e metabólicas[10].

Como demonstrado na figura 5, a ligação entre o intestino e o cérebro ocorre através do SNE, que engloba parte do sistema parassimpático (nervo vago) e simpático (gânglios pré-vertebrais), além de envolver o eixo HPA[20].

Figura 5 – Sistema nervoso entérico

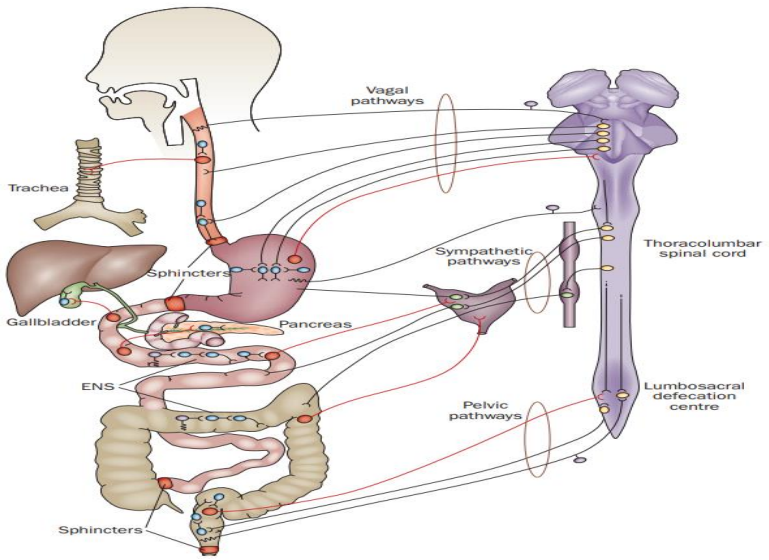


Figura 5 - A figura 5 exemplifica a inervação presente no TGI. O TGI possui uma rede de conexão completa com o SNE (demonstrada por neurônios motores e interneuronios em azul, bem como neurônios sensoriais em roxo). Através dos neurônios intestinofugais (em vermelho), as vias do

TGI se projetam para o exterior e se conectam com o SNC (neurônios em amarelo), assim como com gânglios simpáticos, vesícula biliar e pâncreas. Ademais, os neurônios presentes nos gânglios pré-vertebrais simpáticos (verde), recebem informações provenientes do SNC e SNE. Através dos neurônios aferentes primários intrínsecos (sensoriais, em roxo), a informação sensorial é transmitida ao SNE, enquanto os extrínsecos (também em roxo), transmitem informações para o SNC. Por outro lado, a comunicação do SNC com o SNE e o TGI é feita através do nervo vago e das vias pélvicas e simpáticas (Furness, 2012).

O SNE é comumente chamado de segundo cérebro do intestino e é composto por milhões de neurônios, que são subdivididos em dois tipos de gânglios: os do plexo mioentérico e do plexo submucoso[20].

A microbiota, por outro lado, pode controlar tanto o SNE quanto o SNC através da produção e expressão de neurotransmissores e fatores neurotrópicos, manutenção da barreira intestinal e por manter as junções de oclusão, manutenção imunológica (auxiliando em respostas inflamatórias e contra infecções), produção de metabólitos bacterianos, dentre outros[20,21].

O SNE é capaz de detectar muitos neurotransmissores que também estão presentes no SNC, como a dopamina e a serotonina, que estão relacionadas com a regulação de humor, prazer e resposta de luta ou fuga. A maior parte destes neurotransmissores está presente no intestino e são sintetizados através da microbiota intestinal[20].

Além disso, no que se refere a sinalização do eixo intestino-cérebro, a comunicação do SNE com o SNC é feita através de neurônios intestinofugais, que se comunicam com os gânglios simpáticos. A informação sensorial atravessa a via primária extrínseca e segue para rotas espinhais e vagais aferentes[22].

Tanto o SNE quanto o SNC são estruturalmente e neuroquimicamente semelhantes. Dessa forma, alterações nos mecanismos funcionais de um dos sistemas pode gerar disfunções no outro e vice versa[22].

Apesar do desenvolvimento do SNE ocorrer principalmente durante o período embrionário, parte do seu desenvolvimento continua durante o período pós-natal, ao mesmo tempo em que ocorre o desenvolvimento da microbiota intestinal. Sendo assim, a microbiota passa a ter um papel importante no neurodesenvolvimento do

SNE. Alguns dos mecanismos que se desenvolvem durante o período pós-natal são a proliferação de células progenitoras, formação de circuitos neurais, dentre outros[22].

Entre os mecanismos através dos quais a microbiota intestinal influencia o desenvolvimento do SNE está a ativação de receptores de reconhecimento de padrão (PRR), como os receptores do tipo Toll (*Toll like receptor* - TLR), em especial o TLR2 e o TLR4, que atuam na identificação de moléculas provenientes de microrganismos[22].

Estudos realizados com ratos que possuíam deficiência de TLR indicam que a ausência deste receptor pode afetar funções realizadas pelo SNE. Os ratos que possuíam deficiência de TLR2 possuíam alterações na motilidade intestinal. Por outro lado, ratos com deficiência de TLR4 apresentaram alterações nas porções de água contida em suas fezes, dentre outras alterações, por prováveis alterações nos plexos mioentéricos e submucosos[22].

Estudos indicam que disbioses que afetam a microbiota intestinal durante quadros de doenças gastrointestinais podem levar ao desenvolvimento de transtornos mentais[20].

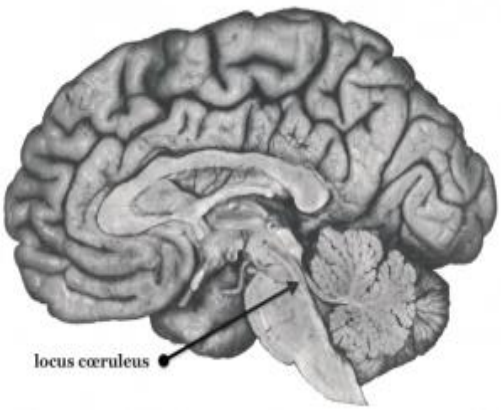
5.4.1 Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA)

O eixo HPA, assim como o intestino e o cérebro, compõe o eixo intestino-cérebro e sua função está relacionada principalmente com o desenvolvimento de respostas à estímulos de estresse[23].

O funcionamento do eixo HPA tem início no hipotálamo, com a síntese do hormônio liberador de corticotrofina (CRH)[23].

O hormônio CRH tem atuação na hipófise, estimulando a síntese do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Ademais, o CRH pode aumentar a atividade cerebral ao estimular o *locus coeruleus*, estrutura demonstrada na figura 6[23].

Figura 6 – *Locus coeruleus*



Fonte: (www.neuromedia.ca, 2016).

Por outro lado, o ACTH estimula a produção de glicocorticoides através das glândulas suprarrenais[23].

De modo geral, a síntese de hormônios produzidos pelo eixo HPA é regulado por um *feedback* negativo. O cortisol, ao diminuir sua própria secreção, emite um *feedback* que leva a diminuição da síntese de CRH e ACTH pelo hipotálamo e pela hipófise, respectivamente[23].

5.5 Vias de comunicação entre a microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro

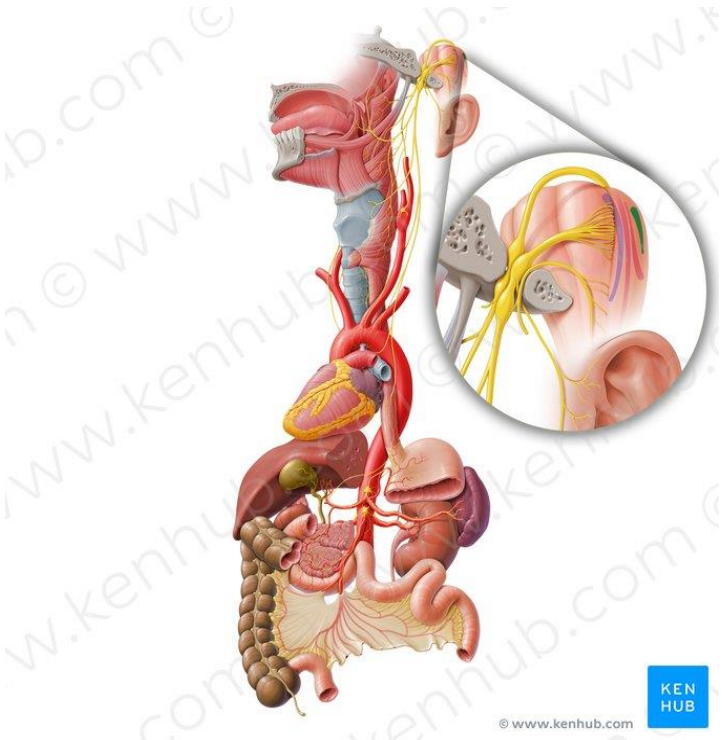
Através da comunicação entre a microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro, os microrganismos presentes na microbiota podem influenciar no funcionamento cerebral, seja no âmbito comportamental ou químico. Uma das formas de interação se dá através do sistema nervoso autônomo (SNA) e seus ramos simpáticos e parassimpáticos[21].

Entre as principais vias de comunicação e mecanismos neurobiológicos é possível evidenciar o nervo vago, componentes da parede celular de bactérias e sua associação com o sistema imunológico, metabólitos e neurotransmissores[21].

5.5.1 Nervo vago

O nervo vago, também conhecido como décimo par de nervos cranianos, é um nervo misto, que possui fibras aferentes e sensitivas e fibras eferentes, possuindo uma ligação que conduz do intestino ao cérebro, sendo que parte de sua anatomia e inervações são representadas na figura 7[21].

Figura 7 – Nervo vago e inervações



Fonte: (www.kenhub.com, 2022).

Estudos indicam que as fibras aferentes do nervo vago podem ser as responsáveis pela comunicação entre os microrganismos da microbiota intestinal e o SNC. Esta interação ocorre pela expressão do gene c-FOS em neurônios sensoriais do nervo vago, bem como em casos pós vagotomia[21].

5.5.2 Sistema imunológico e componentes da parede celular

A parede celular de bactérias, sejam elas Gram positivas ou Gram negativas, tem em sua composição peptideoglicanos. O peptideoglicano é capaz de ativar mecanismos da imunidade inata e adaptativa contidos em mucosas[21].

Na imunidade inata o reconhecimento desse antígeno ocorre através da associação de padrões moleculares associados ao patógeno (PAMP's) – neste caso, o próprio peptideoglicano - aos PRR's. Esta associação gera a produção de citocinas pró-inflamatórias que podem influenciar a atividade cerebral (funcional ou comportamental), de modo indireto (via nervo vago) ou diretamente (através da permeabilidade da barreira hematoencefálica)[21].

5.5.3 Metabólitos

Os metabólitos podem ser provenientes tanto da própria digestão quanto da fermentação de componentes da alimentação, realizada por microrganismos. A depender da composição da microbiota intestinal, por exemplo, um indivíduo pode vir a ter uma maior disponibilidade de triptofano, por exemplo[21].

Desse modo, devido a importância dos metabólitos para a manutenção da homeostase, podem agir como mediadores relevantes para o eixo intestino-cérebro, atuando em processos cerebrais e também auxiliando no desenvolvimento de respostas imunológicas[21].

5.5.4 Triptofano

O triptofano é um aminoácido classificado como essencial, além de ser o precursor de diversas moléculas, como a serotonina, que é comumente associada com o desenvolvimento da depressão[21].

A síntese da serotonina ocorre no TGI (sendo encontrada principalmente no intestino), em células enterocromafins, a partir do triptofano[21].

5.5.5 Neurotransmissores e neuropeptídeos

Diversas bactérias como *Escherichia*, *Bifidobacterium, Lactobacillus*, dentre outras, são capazes de produzir neuropeptídeos e neurotransmissores[21].

Neurotransmissores são mensageiros químicos que realizam o transporte de sinais via sinapse. Já os neuropeptídeos são proteínas pequenas que tem por função ativar receptores, de modo a viabilizar a comunicação entre neurônios. Como ambos atuam na sinalização neural, alterações nestas moléculas podem promover alterações comportamentais e cerebrais[21].

5.5.5.1 Serotonina

A serotonina é um neurotransmissor que está relacionado com diversas atividades cerebrais, dentre elas a regulação da dor, sono, humor etc[21].

A maior parte da serotonina (cerca de 90%), é sintetizada por células enterocromafins, localizadas no TGI. Além disso, sua síntese também pode ser proveniente de microrganismos que compõe a microbiota intestinal, como *Escherichia* e *Enterococcus*[21].

Alterações no sistema serotoninérgico são comumente relacionadas com o desenvolvimento de transtornos mentais, como depressão e ansiedade[21].

5.5.5.2 GABA

O GABA é um neurotransmissor que age de forma inibitória no SNC e sua produção se dá através do metabolismo do glutamato. Além disso, alguns microrganismos, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são capazes de sintetizar o GABA[21].

Distúrbios associados ao GABA são comumente relacionados com doenças crônicas, como ansiedade e depressão[21].

5.6 A microbiota intestinal e a depressão

Apesar da depressão se constituir principalmente como um transtorno mental, diversos estudos apontam que existe uma relação entre o TDM e a microbiota intestinal[9].

Um dos fatores que estabelece essa relação é a alteração da composição da microbiota intestinal. Adultos saudáveis geralmente possuem uma microbiota composta principalmente pelos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*[24].

Entretanto, estudos indicam que pacientes com depressão demonstraram um aumento nas populações dos filos *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*, enquanto o filo *Firmicutes* se apresentou diminuído[25]. Algumas famílias que também apresentaram diminuição foram *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae* e os gêneros *Faecalibacterium* e *Ruminococcus*[11].

Além disso, a produção de metabólitos bacterianos pode levar ao desenvolvimento de processos inflamatórios na região cerebral, promovendo alterações comportamentais e de humor[11]. Alterações na permeabilidade intestinal, juntamente com a perda da integridade da barreira deste órgão são fatores que também podem desencadear processos inflamatórios, visto que algumas bactérias Gram negativas, como as da família *Enterobacteriaceae*, são capazes de atravessar a barreira intestinal e gerar processos inflamatórios[7].

Por outro lado, o aumento de citocinas pró-inflamatórias estimulam a hiperativação do eixo HPA, mecanismo comumente associado a comportamentos depressivos[22].

Para além do desenvolvimento de processos inflamatórios, os metabólitos produzidos por bactérias que compõe a microbiota intestinal podem ter potencial neuroativo[22]. Estudos realizados em camundongos expostos ao estresse demonstraram um aumento da população de microrganismos do gênero *Clostridium*, que é compatível com o perfil da microbiota intestinal de roedores separados da figura materna[12].

As bactérias do gênero *Clostridium* estão associadas com alterações de alguns metabólitos intestinais como o triptofano, fenilalanina e tirosina. Alguns desses

metabólitos, como o triptofano (importante na síntese de serotonina), são essenciais ao metabolismo dos neurotransmissores. Logo, variações nas concentrações dos metabólitos e, consequentemente, na síntese de neurotransmissores podem promover disfunções no SNC e SNE[12]. Ademais, algumas das bactérias na microbiota possuem a capacidade de sintetizar o neurotransmissor GABA e alterações em sua síntese também são frequentemente associas com alterações de comportamento e do funcionamento cerebral[22].

Os principais estudos que visam avaliar a relação entre a microbiota intestinal, o eixo intestino-cérebro e a depressão são realizados em modelos pré-clínicos[22]. As alterações comportamentais representam alguns dos principais sintomas da depressão e esta característica pode ser avaliada em roedores através do teste de natação forçada (*Forced-swin test* - FST). O FST consiste em inserir os camundongos em cilindros contendo água e na posterior avaliação do tempo em que permanecem imóveis[11].

O tempo em que os camundongos permanecem imóveis é um importante critério para mensurar o comportamento de desespero. Logo, a quantidade de tempo de imobilidade é diretamente proporcional ao comportamento de desespero[11].

Desse modo, o FST foi utilizado para avaliar o papel da microbiota intestinal no comportamento de desespero. Camundongos livres de germes (*germfree* – GF), tiveram um menor tempo de imobilidade quando comparados com camundongos livres de germes patogênicos específicos (*Specific Pathogen Free* – SPF) e de controles saudáveis[11].

Entretanto, quando camundongos GF são colonizados com a microbiota de pacientes com depressão, passam a apresentar um maior tempo de imobilidade no FST[11]. Além disso, estudos que avaliaram o transplante de microbiota fecal de pacientes com depressão para camundongos demonstraram a ocorrência de alterações no metabolismo do triptofano, anedonia e comportamento ansioso[7].

Um estudo realizado pelo *Belgium's Flemish Gut Flora Project* demonstrou que que indivíduos com depressão tiveram uma diminuição da qualidade de vida, ao mesmo tempo em que ocorreu uma diminuição dos componentes do gênero *Faecalibacterium*, além de diminuição dos componentes da microbiota no geral[22].

Em uma análise mais detalhada, foi descoberta uma associação entre bactérias produtoras de butirato (como as do gênero *Faecalibacterium* e *Coprococcus*, ambas diminuídas em pacientes com depressão), um tipo de ácido graxo de cadeia curta (SCFA), e o aumento da qualidade de vida[22].

5.7 A microbiota intestinal e a ansiedade

A relação entre a ansiedade, a microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro costuma ser avaliada através de estudos pré-clínicos. O fenótipo característico de um indivíduo ansioso pode ser estudado por meio da avaliação do comportamento de animais (como roedores, por exemplo) em algumas situações/testes, como: teste de campo aberto, teste de labirinto em cruz elevado, dentre outros[22].

Estudos demonstraram que pacientes com ansiedade apresentaram redução de *Firmicutes spp* (principalmente de *Butyricicicoccus*, *Lachnospira*, dentre outros). Por outro lado, *Bacteroidetes* e *Fusobacteria* se mostraram elevados. Um estudo chinês demonstrou que pacientes com ansiedade apresentavam aumento das bactérias dos gêneros *Escherichia* e *Shigella,* que foram relacionadas com casos mais graves do transtorno[26].

Disbioses intestinais provocadas por bactérias patogênicas são comumente associadas ao desenvolvimento de comportamento ansioso. A conexão com o transtorno mental costuma ser mediada através de vias imunológicas, metabólicas e de neurotransmissores. Segundo estudos de Goehler *et al*, onde camundongos foram infectados por *C.jejuni*, ocorreu o aumento da expressão da proteína c-FOS (proteína importante para avaliar a atividade neural de gânglios sensoriais do nervo vago). Além da elevação da expressão da proteína, houve aumento da atividade neural dos camundongos sem que houvesse elevação da expressão de citocinas pró-inflamatórias. Deste modo, o estudo demonstrou que as bactérias possuíam a capacidade de afetar diretamente o comportamento através do nervo vago[9].

Assim como *C. jejuni*, infecções por *Citrobacter rodentium* também levaram ao aumento da ansiedade, através de neurônios sensoriais do nervo vago e sem desencadear o aumento de mediadores da inflamação. Entretanto, infecções via *Trichuris muris* provocaram o aumento da ansiedade através de mecanismos metabólicos e de vias imunológicas[9].

Ademais, a microbiota tem um papel importante no desenvolvimento do eixo HPA durante a infância. Camundongos que passaram por estresse no período pré-natal demonstram alterações na microbiota, bem como das concentrações de citocinas. Esses dados indicam que pode existir uma relação entre a formação da

microbiota durante os primeiros anos de vida e alterações comportamentais que podem vir a surgir no adulto[26].

Além disso, o estresse é responsável por reduzir proteínas que compõe as junções de adesão do epitélio intestinal, como a claudina 1 (CLDN1). Essas alterações promovem a redução da motilidade intestinal, assim como danifica sua integridade e altera sua permeabilidade. Desse modo, bactérias que fazem parte da microbiota intestinal (especialmente as Gram negativas), juntamente com alérgenos, se tornam capazes de atravessar o epitélio intestinal e de serem transportados para a corrente sanguínea[26].

A presença destes componentes na circulação irá promover a ativação de mecanismos inflamatórios, que posteriormente podem evoluir para processos neuroinflamatórios. Isso ocorre porque citocinas se tornam capazes de atravessar a barreira hematoencefálica (também com a permeabilidade alterada), e alcançam regiões cerebrais. Com isso, alterações na microbiota intestinal podem potencializar transtornos menatais, como a ansiedade[26].

Apesar de alguns microrganismos patogênicos serem frequentemente associados ao desenvolvimento de transtornos mentais, estudos também avaliaram a influência de componentes não patogênicos da microbiota intestinal no desenvolvimento da ansiedade. Através dos testes de teste caixa claro-escuro e do teste de labirinto em cruz elevado foi observado que camundongos GF apresentaram um aumento da atividade motora e diminuição do comportamento ansioso[27].

Para a realização dos testes foram usados tanto camundongos GF quanto SPF contendo microbiota intestinal normal. No teste da caixa, os camundongos GF passaram uma maior quantidade de tempo no compartimento de luz da caixa do que os camundongos SPF. Já no teste de labirinto em cruz elevado os camundongos GF passaram uma maior quantidade de tempo no braço aberto do que os camundongos SPF, indicando que eles se envolvem em mais comportamentos arriscados do que os SPF, visto que foram mais vezes até as extremidades dos braços abertos[27].

Ademais, também foi realizada a análise de neurotransmissores (como adrenalina, dopamina, serotonina, dentre outros) no córtex frontal, hipocampo e no corpo estriado de camundongos GF e SPF. Adrenalina, dopamina e serotonina se

mostraram elevadas em camundongos GF quando comparados com camundongos SPF[3]. De modo geral, a análise de todos esses fatores sustenta a hipótese de que até mesmo a microbiota intestinal normal pode afetar tanto o desenvolvimento quanto as funções comportamentais cerebrais[28].

Estudos onde a microbiota intestinal de camundongos submetidos ao estresse crônico imprevisível foi transplantada em camundongos GF (através do transplante de microbiota fecal), demonstraram que estes camundongos apresentaram aumento tanto de comportamento ansioso quanto de depressão[28].

Entretanto, a microbiota também pode ter efeitos atenuantes na redução de sintomas de ansiedade e depressão. Quando o transplante de microbiota fecal de camundongos não estressados era realizado para camundongos expostos ao estresse crônico, os receptores apresentaram diminuição da sintomatologia dos transtornos mentais[28].

5.8 Mecanismos de desenvolvimento na fisiopatologia da depressão e ansiedade

5.8.1 Inflamação, microbiota intestinal e transtornos mentais

Existe comunicação entre a microbiota intestinal, sistema imunológico e sistema neuroendócrino. Essa comunicação é realizada através de células epiteliais, células imunológicas e também de neurônios periféricos[29].

Em condições normais, a microbiota intestinal mantém uma relação de equilíbrio com seu hospedeiro, sem apresentar contato direto com as células intestinais[29].

Entretanto, em casos de perda do estado homeostático, como em disbioses, por exemplo, bactérias patogênicas podem invadir o tecido intestinal, ativar células imunológicas e gerar alterações no funcionamento do SNC ao promover a neuroinflamação[3,29].

Os principais mecanismos através dos quais a inflamação periférica pode levar ao desenvolvimento da neuroinflamação são a ação conjunta de citocinas periféricas e o reconhecimento de PAMP's que enviam sinais inflamatórios para o cérebro através de nervos aferentes, a passagem de citocinas através da barreira hematoencefálica e a ativação de células do sistema imune, que migram para a região cerebral[25].

A desregulação das atividades cerebrais durante a neuroinflamação é desencadeada principalmente pela liberação de citocinas, que podem alterar os padrões de sinais cerebrais, além de integrarem a fisiopatologia de transtornos mentais como a depressão[3].

A perda da interação simbiótica entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico pode levar ao reconhecimento de PAMP's, como LPS, por parte dos PRR's. Uma importante família dos PRR's são os receptores do tipo Toll. Estes receptores estão presentes principalmente em células da imunidade inata, mas também podem ser expressos em células residentes do SNC, como neurônios e microglias[3].

Os TLR's são subdivididos em vários tipos e cada um reconhece uma variedade diferente de PAMP's. Após o reconhecimento dos antígenos, as células imunológicas

são ativadas e desencadeiam a produção de citocinas pró-inflamatórias, visando iniciar uma resposta inflamatória. A produção excessiva de citocinas em áreas periféricas pode fazer com que elas atravessem a barreira hematoencefálica, seguida de desenvolvimento da neuroinflamação[3].

Em condições normais as citocinas são hidrofílicas e tem elevado peso molecular, o que impede sua passagem pela barreira hematoencefálica. Entretanto, em condições patológicas, incluindo a depressão, estas moléculas são capazes de atravessar a barreira[3].

Além disso, condições de estresse psicológico podem levar ao aumento da permeabilidade intestinal. Isso ocorre porque os hormônios do estresse, além de estimular as células do sistema imunológico a desenvolver respostas inflamatórias, também são capazes de aumentar a permeabilidade intestinal visando aumentar a disponibilidade de sódio e potássio[25].

Com o aumento da permeabilidade intestinal, é possível que lipopolissacarídeos bacterianos, como o LPS (que são endotoxinas e, por tanto, também se constituem como moléculas pró-inflamatórias), atravessem a barreira intestinal, alcancem a corrente sanguínea e ativem a resposta imunológica, além de se tornarem capazes de alterar as funções da barreira hematoencefálica devido a presença de receptores TLR4 na superfície de células endoteliais cerebrais[25,30]. Logo, uma inflamação periférica pode se propagar para o SNC e afetar a saúde mental através da atuação de neurotoxinas e de alterações na atividade regular de neurotransmissores[25].

Ademais, estudos realizados com pacientes ansiosos relataram aumento de citocinas pró-inflamatórias quando comparados com indivíduos saudáveis. Também existem estudos que indicam que a ativação da resposta imune tem aumentado o comportamento ansioso tanto em ratos quanto em seres humanos[25].

O aumento de citocinas pró-inflamatórias também está associado ao risco aumentado de desenvolver depressão, bem como de apresentar comportamentos ou sintomas depressivos[25].

5.8.2 Neurotransmissores, microbiota intestinal e transtornos mentais

A desregulação dos níveis de alguns neurotransmissores, como serotonina, GABA, norepinefrina e dopamina são frequentemente associados com o desenvolvimento de transtornos mentais como depressão e ansiedade[13]. Entretanto, desequilíbrios entre os componentes da microbiota intestinal podem levar a alterações nas concentrações de neurotransmissores, visto que muitos deles são sintetizados através da microbiota[31].

5.8.2.1 Dopamina

A dopamina, neurotransmissor responsável por atuar sobre as emoções, memória, comportamento motivado por recompensa, pressão arterial, dentre outros, é frequentemente associado com a fisiopatologia de transtornos mentais. Além disso, é o principal neurotransmissor catecolaminérgico, podendo ser sintetizado central ou perifericamente e está relacionado com a síntese de outras catecolaminas como norepinefrina e epinefrina[32,33].

Cerca de mais de 50% da dopamina presente no organismo é produzida no intestino. A síntese pode ser realizada através de *Staphylococcus*, que possuem a capacidade de converter o precursor levedopa (L-DOPA), em dopamina. Esse processo é concretizado mediante a descarboxilação de aminoácidos aromáticos estafilocócicos (SadA), que são expelidos pelas bactérias[13].

A relação entre ansiedade, depressão, microbiota intestinal e dopamina pode ser estabelecida através do desequilíbrio no sistema da dopamina. Em um estudo que visava avaliar os impactos de probióticos em camundongos GF foi demonstrado que *L.plantarum* PS128 possuía efeito ansiolítico e foi capaz de induzir a elevação dos níveis de dopamina, bem como de ácido homovanílico no corpo estriado. Entretanto, o aumento não foi notado em regiões encefálicas como o hipocampo e o córtex pré-frontal. Logo, a microbiota seria capaz de amenizar sintomas depressivos e ansiosos ao realizar a regulação da dopamina[32].

Além disso, ao analisar os benefícios da microbiota intestinal no sistema da dopamina através do uso de modelos de depressão, um estudo verificou que a microbiota era capaz de reduzir tanto comportamentos ansiosos quanto depressivos[32].

5.8.2.2 Norepinefrina

A norepinefrina, também associada com o desenvolvimento da depressão e ansiedade, é responsável pela regulação de diversas funções fisiológicas. Entre elas está o comportamento, memória, humor, resposta de luta ou fuga etc[31,33].

Um estudo utilizando camundongos GF livres de bactérias constatou que eles apresentaram redução nos níveis de norepinefrina tanto no lúmen cecal quanto nos tecidos. Entretanto, era possível restaurar as concentrações de norepinefrina no ceco ao colonizar os camundongos com microbiota ou com a mistura de 46 espécies de *Clostridia*[33].

A liberação da noradrenalina é realizada através da ativação do adrenoceptor central β3 (Adrb3). O tratamento de camundongos machos com *Enterococcus fecalis* (EC-12) mortos (através de calor), demonstrou que eles apresentaram maior expressão do receptor Adrb3 no córtex pré-frontal quando comparados com camundongos do grupo controle[32].

Além disso, em modelos de estresse induzido no início da vida ocorreu a diminuição dos níveis de noradrenalina no hipotálamo de camundongos machos através de *Bifidobacterium* CECT 7765[32].

Algumas bactérias têm a capacidade de sintetizar catecolaminas. A bactéria patogênica *E.coli* O157:H7 (EHEC) levou ao aumento das concentrações de norepinefrina e de dopamina[33].

Outras bactérias também são capazes de sintetizar esses neurotransmissores. Através de estudos *in vitro* foi constatado que *Proteus vulgaris, Serratia marcescens*, *E.coli*, dentre outras, apresentaram altas concentrações de noradrenalina em sua biomassa[33].

5.8.2.3 GABA

O GABA é um neurotransmissor que está relacionado principalmente com a inibição do SNC, mas também com a regulação do sono e relaxamento[31,33].

Assim como a dopamina e a norepinefrina, o GABA também está associado com o desenvolvimento de transtornos de comportamento, além de alterar funções do SNE, como a motilidade intestinal[33].

As bactérias da microbiota intestinal possuem a capacidade de consumir e de produzir GABA. Alguns dos gêneros conhecidos pela síntese desse neurotransmissor envolvem o gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Inclusive, camundongos tratados com *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 apresentaram redução de comportamentos ansiosos e depressivos[33].

L.rhamnosus também foi capaz de promover a modulação RNAm correspondente as subunidades $GABA_{B1b}$ e $GABA_{A\alpha2}$ na amígdala, hipocampo e córtex de camundongos. Essas alterações levaram a redução de comportamentos depressivos e ansiosos[13].

Além disso, ao analisar fatores de crescimento essenciais para a sobrevivência de bactérias, um estudo demonstrou que *Bacteroides fragilis* apresentou a síntese de GABA como seu principal fator de crescimento[32].

Dentre outras bactérias capazes de sintetizar GABA estão os gêneros *Eubacterium* e *Parabacteroides*[32].

Apesar da extensa produção de GABA pelos componentes da microbiota intestinal, quando produzido a nível intestinal o neurotransmissor não possui a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Desse modo, sua atuação fica restrita ao SNE e ao nervo vago[32].

5.8.3 Triptofano, serotonina e a relação com a microbiota e transtornos mentais

O triptofano é um aminoácido essencial e por isso é proveniente da dieta. Pode ser encontrado em diversos alimentos proteicos como o leite, atum, queijo, nozes, dentre outros[34,35].

O triptofano é um precursor de neurotransmissores, como a serotonina, e de alguns metabólitos, como a quinurenina. Entretanto, também pode atuar na síntese de proteínas[34].

Por ser proveniente da dieta, ao chegar ao intestino é absorvido através do epitélio intestinal e entra na corrente sanguínea, onde é transportado em associação com a albumina. Entretanto, cerca de 10 a 20% de todo triptofano circula em sua forma livre[36].

Apesar da absorção do triptofano ocorrer no intestino delgado, certa quantidade deste aminoácido alcança o intestino grosso, onde pode ser degradado por microrganismos que compõe a microbiota intestinal[36].

A microbiota intestinal é capaz de regular direta e indiretamente o triptofano e a serotonina no intestino. A regulação indireta é realizada através da via da quinurenina[34].

Comprovações da regulação direta foram observadas em camundongos GF. Estes animais apresentaram redução das concentrações de serotonina e aumento das concentrações de triptofano circulantes. Além disso, ocorreu a diminuição de triptofano circulante e camundongos GF machos apresentaram aumento nas concentrações de serotonina no hipocampo após a introdução de bactérias capazes de metabolizar triptofano em seu intestino[34].

Ademais, os animais também apresentaram redução do comportamento semelhante a ansiedade, demonstrando a atuação da microbiota intestinal na modulação do comportamento[34].

Bactérias que fazem parte da microbiota podem converter o triptofano em triptamina (que possui estrutura semelhante à da serotonina), através da descarboxilação do triptofano pela enzima triptofano descarboxilase[36].

Clostridium sporogenes realiza a descarboxilação do triptofano. Entretanto, a produção de indol e seus derivados também fazem parte do processo de metabolização do triptofano no intestino e *C.sporogenes* produz ácido indolacético e ácido indolepropiônico. Estes metabólitos podem afetar tanto a permeabilidade intestinal quanto a imunidade[36,37].

Além disso, a enzima triptofanase (responsável por converter triptofano em indol), é produzida em *Escherichia coli* e em lactobacilos. O indol é uma molécula que integra diversos elementos da fisiologia das bactérias, como esporulação, formação de biofilme e resistência aos antibióticos[37].

O excesso de triptofano em camundongos GF foi associado com o desenvolvimento de comportamento ansioso, o que demonstra que não só a depleção deste aminoácido pode estar envolvida com a modulação de transtornos mentais[35].

5.8.3.1 Síntese de serotonina

A serotonina é um neurotransmissor monoaminérgico que está envolvido com diversos processos fisiológicos, como humor, comportamento, peristaltismo e secreção gastrointestinal[32].

A síntese de serotonina pode ser realizada tanto em regiões periféricas, como no intestino ou em regiões centrais, no SNC[34]. Independentemente do local de síntese, este processo é dependente da enzima triptofano hidroxilase, tendo apenas a mudança de isoforma da enzima de acordo com a região em que a síntese ocorre[36].

No SNC a serotonina é sintetizada através de neurônios pertencentes aos núcleos da rafe, no tronco cerebral. Antes do início da síntese é necessário que o triptofano atravesse a barreira hematoencefálica para chegar ao SNC[34].

Quando presente no SNC, a enzima triptofano hidroxilase tipo 2 converte o L-triptofano em 5-hidroxitriptofano. A isso se segue a descarboxilação pela enzima descarboxilase L-aminoácidos aromáticos, que culmina na formação de serotonina[34].

Em regiões periféricas a síntese de serotonina ocorre através de neurônios intestinais e de células enterocromafins. O processo de síntese realizado em regiões periféricas é muito semelhante ao realizado no SNC, sendo a única diferença o uso da enzima triptofano hidroxilase do tipo 1, ao invés do tipo 2[34].

A serotonina é um componente essencial para o eixo intestino-cérebro, visto que atua como neurotransmissor no SNC e SNE. Além disso, sua síntese por células endócrinas permite que tenha atuação hormonal parácrina no intestino e endócrina, realizando a conexão entre SNC e SNE[34].

Cerca de 90% da síntese de serotonina ocorre no epitélio intestinal, através das células enterocromafins, que liberam serotonina no interstício da lâmina própria[34,35]. Através disso a serotonina é capaz de se associar com as terminações nervosas dos neurônios sensoriais intrínsecos[35].

A desregulação de serotonina no cérebro é associada com o desenvolvimento de transtornos mentais como depressão e ansiedade. Bactérias formadoras de esporos que compõe a microbiota intestinal, principalmente as do gênero *Clostridia*, são capazes de realizar a biossíntese de serotonina através do aumento da expressão

gênica da enzima triptofano hidroxilase do tipo 1 em células enterocromafins presentes no cólon[13].

Diversas bactérias pertencentes aos gêneros *Klebsiella, Streptococcus, Lactobacillus, Lactococcus* e a bactéria *E.coli* são capazes de realizar a síntese de serotonina através da enzima triptofano sintetase[36].

Bifidobacterium longum, Lactobacillus helveticus e Lactobacillus rhamnosus foram capazes de aumentar as concentrações de serotonina no hipocampo[32]. Além disso, camundongos GF possuem redução das concentrações de serotonina no sangue e no cólon quando comparados com camundongos do grupo controle. Estes níveis foram recuperados após a recolonização com microbiota ou com microrganismos formadores de esporos[32].

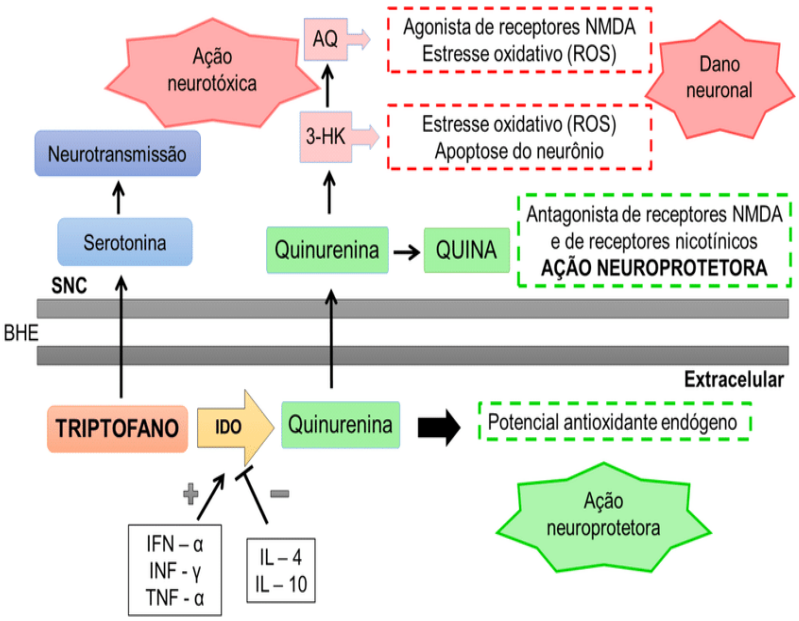
5.8.3.2 Via da quinurenina

Mais de 90% do triptofano é oxidado através da via da quinurenina. O metabolismo do triptofano nesta via é mediado pelas enzimas indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) e triptofano-2,3-dioxigenase (TDO)[36].

A IDO está presente no cérebro, TGI e fígado e sua regulação é feita através de estímulos provenientes do sistema imunológico (IFN-γ é um dos principais). No trato gastrointestinal, a via da quinurenina é modulada por células do sistema imunológico através da ativação da enzima IDO[4]. Já a TOD está presente apenas no fígado e sua regulação é realizada através da disponibilidade de triptofano. Além disso, a TOD também pode ser ativada em respostas ao estresse através do eixo HPA, via glicocorticóides[36].

Após a produção de quinurenina, esta ainda pode ser metabolizada em ácido quinurênico (*kynurenic acid* – KYNA) e em ácido quinolínico (*quinolic acid* – QUIN). Estes metabólitos são chamados de quinureninas e possuem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Dessa forma, constituem importantes neuromoduladores fisiológicos e patológicos de regiões cerebrais[36]. A figura 8, abaixo, é uma representação esquemática da via da quinurenina a partir do triptofano, bem como dos metabólitos produzidos e enzimas envolvidas.

Figura 8 – Metabolismo da quinurenina



Fonte: (Carvalho MS, *et al*, 2017).

Enquanto a KYNA possui papel neuroprotetor ao atuar como antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), o QUIN possui ação neurotóxica, visto que age como agonista de NMDA[36].

KYNA e QUIN possuem um papel importante no desenvolvimento de transtornos mentais como depressão e ansiedade através do desequilíbrio entre suas funções neuroprotetoras e neurotóxicas[36].

Camundongos apresentaram piora do quadro ansioso ao receberem o transplante da microbiota fecal de pacientes depressivos. Além disso, demonstraram elevação das concentrações de quinurenina e de triptofano e quinurenina circulantes[35].

Além disso, ocorreu o aumento de triptofano e cortisol circulantes em camundongos expostos ao estresse crônico. Isso promoveu o desvio do triptofano da via da serotonina para a via da quinurenina, visto que ocorreu o aumento de ativação de IDO pelos glicocorticóides[35]. A superativação da IDO também pode ocorrer em casos de doenças crônicas inflamatórias ou em pacientes com hepatite C tratados com interferon. Estes fenômenos geram uma escassez de triptofano na região cerebral, o que impacta negativamente na síntese de serotonina[37].

Animais submetidos a diferentes fatores de estresse demonstraram aumento da ativação da enzima IDO, além de elevação nas concentrações de quinurenina e de triptofano no cérebro e no intestino, juntamente de alterações na microbiota intestinal[38].

A exposição ao estresse crônico também foi capaz de reduzir as populações de *Lactobacillus* na microbiota intestinal, fator que promoveu o aumento da quinurenina no soro. Com a restauração de *Lactobacillus* na microbiota, as mudanças no comportamento e no metabolismo retornaram ao estado de homeostase[39].

5.8.4 Influência da microbiota intestinal no eixo HPA e sua relação com transtornos mentais

Alterações na microbiota intestinal, como disbioses, estão associadas com o modo como o estresse pode provocar alterações no desenvolvimento do eixo HPA. Como consequência, ocorre o desenvolvimento de mudanças comportamentais que podem levar ao surgimento de transtornos mentais[14].

Pacientes com depressão geralmente apresentam as seguintes alterações no eixo HPA: níveis elevados de CRH no líquido cefalorraquidiano, aumento da secreção do cortisol e aumento do volume e atuação das glândulas adrenais e pituitária[23].

Entretanto, a relação entre a microbiota intestinal, o eixo HPA e a depressão ainda não está totalmente esclarecida e as evidências obtidas têm por base a pesquisa em modelos animais[23].

Um estudo que realizou o transplante de microbiota intestinal de pacientes com depressão para camundongos GF constatou que eles desenvolveram comportamentos ansiosos e depressivos. Além disso, ocorreu a desregulação do gene *Stat5a* na região do hipocampo. Este gene está associado com a regulação das respostas do eixo HPA[23].

Uma das formas de analisar como a microbiota modula as respostas ao estresse e o eixo HPA é através da administração de probióticos em animais estressados. Para este tipo de análise é comum utilizar modelos de separação materna[14].

A administração de *Bifidobacterium pseudocatenulatum* CECT7765 em modelos de camundongos de separação materna levaram a uma redução da síntese de corticosterona em resposta ao estresse agudo na idade adulta[2]. Entretanto, *B.pseudocatenulatum* demonstraram ter efeitos benéficos sobre as atividades neuroendócrinas de ratos obesos que apresentavam anedonia[23].

Camundongos tratados com *Bifidobacterium bifidum* G9-1 apresentaram alterações estruturais na microbiota intestinal, elevação das concentrações de corticosterona no sangue e aumento da permeabilidade intestinal[14].

Elevação dos níveis de corticosterona, comportamento ansioso e elevação da ativação do fator de transcrição NF-kB foram observadas em camundongos submetidos ao estresse de imobilização. Além da ativação de NF-kB, o estresse levou ao recrutamento de monócitos para o cólon, além de terem sido detectadas elevações nas populações de *Proteobacteria* e *E.coli* na microbiota intestinal[14].

Camundongos SPF tratados com a microbiota fecal expostos ao estresse de imobilização ou com *E.coli* apresentaram aumento da ativação de NF-kB e de monócitos no cólon. Estes achados sugerem que a exposição ao estresse pode desencadear o aumento das concentrações de LPS fecal, desenvolvimento de inflamação gastrointestinal e provocar ansiedade através da ativação de NF-kB via ativação do eixo HPA[14].

A microbiota intestinal é importante na regulação de respostas normais ao estresse, sociabilidade, comportamento ansioso, dentre outros. Logo, alterações no eixo HPA desencadeadas pela microbiota intestinal podem alterar o funcionamento do sistema neuroendócrino, promovendo o desenvolvimento de comportamentos ansiosos[14].

DISCUSSÃO

Esta revisão bibliográfica encontrou evidências que indicam que a microbiota intestinal, juntamente com sua comunicação bidirecional com o eixo intestino-cérebro (que permite que os microrganismos da microbiota se comuniquem com o cérebro, que por sua vez se comunica com o intestino), podem influenciar o desenvolvimento de transtornos mentais como a depressão e ansiedade. Estes transtornos podem ser desenvolvidos através de alterações na microbiota que podem causar impactos e alterações não apenas no modo como ela se comunica com o eixo intestino-cérebro, mas também nas funções fisiológicas do SNC[7,11,12].

Os principais mecanismos pelos quais a microbiota intestinal demonstrou a capacidade de modular a fisiologia cerebral, principalmente no que tange as emoções e o comportamento são a produção de metabólitos pelas bactérias que integram a microbiota, bem como a síntese de neurotransmissores, inflamação e através da interação com o eixo HPA[7,11,12,22,27].

Microrganismos que compõe a microbiota intestinal são capazes de promover a neuroinflamação através do reconhecimento de PAMP´s, que inicialmente ocorrem em regiões periféricas. Com a ativação do sistema imune ocorre a secreção de citocinas que, quando produzidas em excesso, podem atravessar a barreira hematoencefálica e alterar a fisiologia cerebral. Através desse mecanismo, comportamentos depressivos e ansiosos podem ser desenvolvidos[3,28].

O principal fator que influencia a modulação da microbiota sobre o eixo intestino-cérebro e no desenvolvimento de transtornos mentais através dos neurotransmissores está relacionado com os mesmos. Dopamina, norepinefrina, GABA e serotonina são neurotransmissores cuja síntese ocorre principalmente no intestino, seja através de células enterocromafins ou de bactérias que integram a microbiota. Desse modo, alterações na composição da microbiota humana podem interferir no suprimento de neurotransmissores essenciais para a regulação do comportamento e das emoções[13,31,32,35].

O triptofano, aminoácido importante para o metabolismo bacteriano, também é um importante fator no desenvolvimento de transtornos mentais mediados pela microbiota intestinal. Camundongos GF apresentam aumento das concentrações de

triptofano e consequente diminuição da síntese de serotonina. Essa elevação nas concentrações deste aminoácido promove o aumento de comportamentos semelhantes a ansiedade. Entretanto, com a introdução de bactérias capazes de metabolizar o triptofano houve aumento da síntese de serotonina e a promoção de efeitos ansiolíticos, o que demonstra o papel relevante da microbiota na modulação do comportamento[33,34].

Os mecanismos pelos quais a microbiota influencia no funcionamento do eixo HPA ainda não estão totalmente esclarecidos. Apesar disso, a microbiota exerce papel essencial na regulação de respostas normais ao estresse, bem como o eixo HPA. Logo, a microbiota pode influenciar no modo como o eixo HPA irá responder ao estresse[14,23]. Além disso, a exposição ao estresse pode promover o aumento da permeabilidade intestinal, permitindo a passagem de LPS bacteriano para a corrente sanguínea. Como consequência, pode ocorrer a ativação de mecanismos inflamatórios[14,25].

CONCLUSÃO

A microbiota intestinal está envolvida em diversos processos fisiológicos importantes, como no metabolismo, síntese de neurotransmissores (como o GABA) e atuação com o sistema imune, impedindo a colonização de bactérias patogênicas no TGI. Entretanto, alguns fatores, como dieta e prática de exercícios, podem alterar a composição da microbiota, gerando desequilíbrios homeostáticos.

Pacientes com depressão, por exemplo, costumam apresentar alterações na composição de sua microbiota, com aumento dos componentes do filo *Bacteroidetes* e redução do filo *Firmicutes*. Tanto a depressão quanto a ansiedade podem ser desenvolvidas pela desregulação na comunicação entre a microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro através de mecanismos como neurotransmissores, inflamação, eixo HPA e metabolismo do triptofano.

Com a redução da síntese de neurotransmissores e alteração no metabolismo do triptofano por parte da microbiota, o comportamento e o humor podem ser afetados. Além disso, processos inflamatórios gerados por disbioses podem se propagar para o SNC e alterar sua fisiologia. Por fim, alterações na microbiota podem alterar as respostas ao estresse que, em conjunto com o eixo HPA, contribuem para o desenvolvimento de transtornos mentais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paraventi F, Chaves AC. Manual de Psiquiatria Clínica. Rio de Janeiro: Roca; 2016;

2. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5. 5 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014;

3. Carlessi AS, Borba LA, Zugno AI, Quevedo J, Réus GZ. Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation. Eur J Neurosci. 2019; 00: 1-14;

4. Andrade JV, et al. Ansiedade, um dos problemas do século XXI. Revista de Saúde da ReAGES. 2019 jan-jun; 4 (2): 34-39;

5. Braga JEF, Pordeus LC, Silva ATMC, Diniz MFFM, Almeida RN. Ansiedade patológica: bases neurais e avanços na abordagem psicofarmacológica. R bras ci Saúde. 2010; 14 (2): 93-100;

6. Trabulsi LR, Alterthum F. Microbiologia. 6 ed. São Paulo: editora Atheneu, 2015;

7. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. Antonie van Leeuwenhoek. 2020 nov; 113: 2019-2040;

8. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. Behavioural Brain Research. 2015; 277: 32-48;

9. Kim YK, Shin C. The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: pathophysiological mechanisms and novel treatments. Current Neuropharmacology. 2018; 16: 559-573;

10. Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. Gastroenterol Clin N Am. 2017 mar; 46 (1): 77-89;

11. Du Y, Gao XR, Peng L, Ge JF. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. Heliyon. 2020 jun; 6 (6): 2-8;

12. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides. Neurotherapeutics. 2018 jan; 15: 36-59;

13. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. Nutrients. 2021 jun; 13 (6): 2-21;

14. Frankiensztajn LM, Elliot E, Koren O. The microbiota and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, implications for anxiety and stress disorders. Curr Opin Neurobiol. 2020 jun; 62: 76-82;

15. Pan American Health Organization. The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas, 2018. Washington, D.C.: PAHO; 2018;

16. Mansur CG. Psiquiatria para o médico generalista. Porto Alegre: Grupo A; 2013;

17. Alvarenga PG, Andrade AG. Fundamentos em Psiquiatria. São Paulo: Manole; 2008;

18. Pinto ARCR. Tratamento farmacológico da ansiedade. [Monografia]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2014;

19. Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder. Lancet. 2006; 368: 2156-2166.

20. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. Cellular and Molecular Life Sciences. 2019; 76: 473-493;

21. Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC. Microbes and mental health: A review. Brain, Behavior and Immunity. 2017 nov; 66: 9-17;

22. Cryan JF, et al. The microbiota-gut-brain axis. Physiol Rev. 2019 out; 99: 1877-2013;

23. Misiak B, et al. The HPA axis dysregulation in severe mental illnes: can we shift the blame to gut microbiota?. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2020 ago; 102: 2-9;

24. Winter G, Hart RA, Charlesworth RPG, Sharpley CF. Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. Rev Neurosci. 2018; 29 (6): 629-643;

25. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. J Neuro Res. 2019 out; 97 (10): 1-19;

26. Navarro-Tapia E, Almeida-Toledano L, Sebastiani G, Serra-Delgado M, García-Algar Ó, Andreu-Fernández V. Effects of microbiota imbalance in anxiety and eating disorders: probiotics as novel therapeutic approaches. Int.J.Mol.Sci. 2021 fev; 2: 1-43;

27. Heijtz RD, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. 2011 fev; 108 (7): 3047-3052;

28. Socala K, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. 2021 out; 172: 2-38;

29. Daniels JK, Koopman M, El Aidy S. Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation trialogue in depression. Current Opinion in Psychiatry. 2017 set; 30 (5): 369-377;

30. Schachter J, et al. Effects of obesity on depression: a role for inflammation and the gut microbiota. Brain, Behavior, and Immunity. 2018 mar; 69: 1-8;

31. Christofoletti GSF, Paiva NLC, Pinheiro GJ, Ferreira C. O microbioma intestinal e a interconexão com os neurotransmissores associados a ansiedade e depressão. Brazilian Journal of Health Review. 2022 jan-fev; 5 (1): 3382-3408;

32. Huang F, Wu X. Brain neurotransmitter modulation by gut microbiota in anxiety and depression. Front. Cell Dev. 2021 mar; 9: 1-6;

33. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. Brain Res. 2018 ago; 1693 (Pt B): 128-133;

34. Jenkins TA, Nguyen JCD, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the gut-brain axis. Nutrients. 2016 jan; 8 (1): 2-15;

35. Roth W, Zadeh K, Vekariya R, Ge Y, Mohamadzadeh M. Tryptophan metabolismo and gut-brain homeostasis. Int.J.Mol.Sci. 2021 mar; 22 (6): 2-23;

36. Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain. Adv Nutr. 2020 maio; 11(3): 709-723;

37. Agus A, Planchais J, Sokol H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. Cell Host Microbe. 2018 jun; 23 (6): 716-724;

38. Chen LM,et al. Tryptophan-kynurenine metabolism: a link between the gut and brain for depression in inflammatory bowel disease. J Neuroinflammation. 2021 jun; 18 (1): 2-13;

39. Wiedlocha M, Marcinowicz P, Janoska-Jazdzik M, Szulc A. Gut microbiota, kynurenine pathway and mental disorders – review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2021 mar; 106: 2-31.