

## **Disfunções da microbiota gastrointestinal e o desenvolvimento de transtornos comportamentais**

## **Dysfunctions of the gastrointestinal microbiota and the development of behavioral disorders**

DOI:10.34119/bjhrv5n2-060

Recebimento dos originais: 15/02/2022

Aceitação para publicação: 21/03/2022

### **Lívia Lima Teixeira**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Av. Rio de Janeiro, 1585, St. Central - Gurupi/TO, CEP: 77403-090

E-mail: livialimat92@gmail.com

### **Bianca Izabel Amaral de Oliveira**

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Atenas de Sete Lagoas

Endereço: Avenida Prefeito Alberto Moura, 6000, Bairro Distrito Industrial - Sete

Lagoas/MG, CEP: 35701-383

E-mail: bianca-izabel@live.com

### **Camila Morais Oliveira e Silva**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário de Belo Horizonte

Endereço: Av. Professor Mário Werneck, 1685, Bairro Buritis - Belo Horizonte/MG

CEP: 30575-180

E-mail: camilamos30@gmail.com

### **Gabriel Braga de Paula Caçado**

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Uberaba

Endereço: Av. Nenê Sabino, 1801, Bairro Universitário - Uberaba/MG, CEP: 38055-500

E-mail: gabriel-bpc@hotmail.com

### **Gustavo Mota Vargas Veloso**

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Atenas de Sete Lagoas

Endereço: Avenida Prefeito Alberto Moura, 6000, Bairro Distrito Industrial - Sete

Lagoas/MG, CEP: 35701-383

E-mail: gustavomvvpj@hotmail.com

### **Mariana Martins de Mello Paula**

Médica Residente de Clínica Médica

Instituição: Hospital Márcio Cunha - Ipatinga/MG

Endereço: Av. Kiyoshi Tsunawaki, 41, Bairro das Águas - Ipatinga/MG, CEP: 35160-158

E-mail: marimello\_96@hotmail.com

**Taynara Santos de Souza**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Gurupi

Endereço: Av. Rio de Janeiro, 1585, St. Central - Gurupi/TO, CEP: 77403-090

E-mail: taysantos200422@gmail.com

**Nestor Augusto Avelino Leite**Médico graduado pela Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes  
RJ

Instituição: Centro Universitário de Caratinga

Endereço: R. Niterói, s/n, Nossa Sra. das Graças – Caratinga, MG, CEP: 35300-345

E-mail: nestor.leite@unec.edu.br

**RESUMO**

A microbiota intestinal é composta por variados tipos de bactérias e desenvolve papel essencial no funcionamento do organismo humano, como modulação do sistema imune e absorção de nutrientes, sendo considerada essencial para o estado de homeostase no organismo, assim parte importante na operação do eixo bilateral cérebro-intestino. No passado seria um equívoco dizer que o microbiota intestinal viria a ser explicação do humor dos indivíduos, mas atualmente sabe-se que tem papel importante mesmo que ainda pouco compreendido. Este artigo buscou investigar a influência e relação da microbiota intestinal com o desenvolvimento dos transtornos comportamentais, uma vez que compreender esse processo é essencial para o estabelecimento de alternativas diagnósticas e terapêuticas. Foram analisados dados de 20 artigos publicados entre 2010 e 2021 quanto aos mecanismos que impactam na disbiose intestinal e o potencial terapêutico de terapias alternativas com pré e probióticos. Como comprovam alguns estudos, indivíduos que sofrem de disbiose intestinal e são acometidos por transtornos comportamentais podem ser abordados por estratégias nutricionais para minimizar os impactos desse desequilíbrio. Apesar da ainda atual necessidade de mais ensaios clínicos em humanos, conclui-se que a inter-relação entre a ocorrência e fisiopatologia de disbioses e transtornos comportamentais é expressiva.

**Palavras-chave:** disbiose, microbioma gastrointestinal, transtornos de humor, comunicação interdisciplinar.

**ABSTRACT**

The intestinal microbiota is composed by different kinds of bacteria and plays an essential role in the functioning of the human organism, such as modulation of the immune system and nutrients absorption, being considered essential for the organism homeostasis, and being part of the bilateral brain-gut axis operation. In the past it would be a mistake to say that this microbioma would come to explain human moods, but currently it is known that it has a crucial role even if still poorly understood. Some studies show that individuals who suffer from dysbiosis and are affected by behavioral disorders could be approached by nutritional strategies to minimize the impacts of this imbalance. This article sought to investigate the influence and relationship between the gut microbiome and the development of behavioral disorders, since understanding this process is essential for the establishment of diagnostic and therapeutic alternatives. Data from 20 articles published between 2010 and 2021 were analyzed regarding the mechanisms that impact intestinal dysbiosis and the therapeutic potential of pre and probiotic therapies. Despite the current need for clinical trials in humans, it is concluded that there is a relevant interrelationship between the incidence and pathophysiology of dysbiosis and behavioral dysfunctions.

**Keywords:** dysbiosis, gastrointestinal microbiome, mood disorders, interdisciplinary communication.

## 1 INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é composta por variados tipos de bactérias e desenvolve um papel essencial no funcionamento do organismo humano, como proteção contra patógenos, modulação do sistema imune e absorção de nutrientes sendo considerada essencial para o estado de homeostase no organismo. Como é bastante diversificada, esses microrganismos interferem diretamente em transtornos comportamentais, a exemplo da ansiedade, uma vez que ela possui fisiopatologia nervosa, endócrina e imunológica (MORAES et al, 2014; SILVA et al, 2021).

Atualmente, estudos mostram que a microbiota intestinal desempenha importante papel na comunicação cérebro-intestino. Julgando assim, as bactérias, vírus e fungos presentes em nosso intestino possuem alto impacto no Sistema Nervoso Central (SNC) e no Sistema Nervoso Entérico (SNE), sendo que esse fato varia de acordo com fatores como, idade, sexo, genética, estresse e o uso indiscriminado de medicamentos - como antibióticos e laxantes -, que eliminam microrganismos residentes do intestino, levando a disbiose intestinal (SILVA et al, 2020).

Portanto, quando o paciente monitora e se atenta aos cuidados que favorecem uma boa composição da microbiota intestinal, isso influi diretamente nos mecanismos ligados ao sistema límbico, que é a área do cérebro responsável pelas emoções e comportamentos sociais. Além disso, o conjunto de microrganismos que compõem a microbiota intestinal possui uma ligação direta com a maturação do sistema imune e do sistema endócrino, refletido diretamente no comportamento e nas respostas do hospedeiro humano (SILVA et al, 2021).

Como comprovam alguns estudos, indivíduos que sofrem de disbiose intestinal são acometidos por transtornos comportamentais podem ser abordados por estratégias nutricionais para minimizar os impactos desse desequilíbrio. O somatório de dieta, boa qualidade de sono e prática regular de atividade física, além de serem peças essenciais no tratamento da ansiedade e depressão, são fundamentais para aliviar o estresse físico e psicológico, o qual está diretamente relacionado com a integridade da microbiota intestinal (MARESE et al, 2019).

Dessa forma, faz-se necessário investigar os estudos relacionados com o eixo cérebro-intestino, fazendo com que seja possível esclarecer sobre os mecanismos que impactam na disbiose intestinal. Portanto, o objetivo deste estudo é investigar a influência e relação da microbiota intestinal com o desenvolvimento dos transtornos comportamentais, uma vez que compreender esse processo é essencial para o estabelecimento de alternativas diagnósticas e terapêuticas.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA

A depressão afeta mais de 300 milhões de pessoas no mundo e pode estar associada à morbidade (MARESE et al, 2019). Os transtornos mentais acometem 25% das pessoas em alguma fase da vida, e os distúrbios mais comuns são transtornos depressivos, uso de substâncias químicas e esquizofrenia (ROMBALDI et al, 2010).

A estimativa é que 4,4% da população mundial que equivale a 320 milhões de pessoas sofrem de depressão, já a ansiedade tem prevalência de 260 milhões de pessoas. Nos países onde a renda é de média para baixa, a ansiedade e depressão estão crescendo (MINAYO; MIRANDA; TELHADO, 2021).

Nos Estados Unidos, a prevalência de ansiedade e depressão ao longo da vida, são 28,8% e 16,6% respectivamente (LIU; WALSH; SHEEHAN, 2019). O Brasil é o país que apresenta o maior número de transtornos de ansiedade, acometendo 9,3% dos brasileiros, e fica em quinto lugar quando se trata de transtornos depressivos, acometendo 5,8% da população (MINAYO; MIRANDA; TELHADO, 2021).

A microbiota do intestino é composta por mais de 100 espécies de poucos filos (JANG; LEE; KIM, 2019). O TGI humano é habitado por aproximadamente 100 trilhões de microorganismos que formam a microbiota intestinal (MINAYO; MIRANDA; TELHADO, 2021). Existem mais de 90% de células microbianas e 10 milhões de genes microbianos no corpo humano. Um estudo realizado por uma Pesquisa de Saúde Mental da Holanda e Estudo de Incidência (NEMESIS), relatou que 50% dos pacientes que apresentaram depressão, estavam recuperados em 3 meses e 20% não se recuperaram em 24 meses, e o restante levou mais tempo de recuperação, mostrando a eficácia de intervenções farmacológicas (KELLY et al, 2016).

### 2.2 MICROBIOTA INTESTINAL

O trato gastrointestinal é constituído de um número muito grande de micro-organismos comensais e simbióticos, sendo eles bactérias, vírus, protozoários e fungos. Cada pessoa tem sua composição particular, definida geneticamente e de acordo com o ambiente em que vive, alimentos que ingere e idade (MORAES et al, 2014). Este sítio orgânico apresenta suas funções essenciais como digestão alimentar, controle de patógenos e produção de vitaminas (LATALOVA; HAJDA; PRASKO, 2017).

No passado seria um equívoco dizer que o microbiota intestinal viria a ser explicação do humor dos indivíduos, mas atualmente sabe-se que tem papel importante mesmo que ainda pouco compreendido (LATALOVA; HAJDA; PRASKO, 2017). Existem muitas pesquisas com

ênfase na passível relação entre o intestino e o Sistema Nervoso Central (SNC), que consiste na existência de uma rede de comunicação bidirecional, denominado de eixo cérebro-intestino (SILVA et al, 2021). Este mostrou um potencial alvo terapêutico para o tratamento de transtornos como depressão, Parkinson e demência (HO et al, 2021).

### 2.3 DISTÚRBIOS MENTAIS: SINAIS E SINTOMAS

A depressão e a ansiedade são alguns dos transtornos mentais que afetam milhões de pessoas globalmente, sendo os mais prevalentes. Estão fortemente relacionados às alterações da composição da microbiota intestinal e da comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro, possibilitando a desregulação de sistemas serotoninérgicos, intrinsecamente associados à regulação do humor, apetite, comportamento, ciclo circadiano e movimentos intestinais. Distúrbios como o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e a doença de Alzheimer também estão vinculados a esses desequilíbrios, ainda que em menor incidência (HO et al, 2021; MARESE et al, 2019).

O processo de disbiose intestinal pode resultar no quadro clínico da depressão, a qual é caracterizada por um estado de humor marcadamente triste, perda de motivação e interesse em atividades antes consideradas prazerosas, alterações nítidas no afeto e afastamento social. Consequentemente, pode haver comprometimento de funções cognitivas, somáticas e neurovegetativas e impactar significativamente na qualidade de vida do indivíduo (MARESE et al, 2019; RATTO et al, 2020).

A ansiedade também pode ser resultado da perturbação da homeostase causada pela disbiose intestinal. Descreve-se como uma emoção associada a pensamentos preocupados, sentimentos de tensão e angústia, mudanças físicas como aumento da pressão arterial, sudorese, tremores, nervosismo, náuseas e diarreia. A expressão clínica do transtorno de ansiedade possui relação direta com as fases da vida, tendo maior gravidade do quadro em adultos mais jovens em comparação com o grupo de idosos (HO et al, 2021; SOUZA; ROCHA, 2020).

### 2.4 TRATAMENTO

Atualmente, não existem dados publicados na literatura acerca da utilização de probióticos, prebióticos e Transplante de Microbiota Intestinal (TMI) em pacientes clinicamente deprimidos e não existem protocolos de tratamento estabelecidos para a sua administração. Contudo, estudos realizados em modelos animais denotam uma boa perspectiva futura para o tratamento desses pacientes com os psicobióticos, os quais são definidos como microrganismos vivos que apresentam efeitos que vão além do trato intestinal, atingindo o

Sistema Nervoso Central (SNC) e promovendo alívio de diversos sintomas como estresse e ansiedade. Dessa forma, a utilização dos psicobióticos exerce um efeito positivo no humor e na ansiedade de indivíduos saudáveis e podem oferecer uma nova abordagem terapêutica de transtornos psiquiátricos (MARESE et al, 2019; LACH et al, 2018; SARKAR et al, 2016; DINAN; STANTON; CRYAN, 2013).

#### **2.4.1 Probióticos**

Os probióticos são definidos como microrganismos vivos que proporcionam benefícios à saúde de humanos ou animais quando consumidos. As espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são responsáveis pela maioria dos probióticos. Eles podem ser encontrados em alguns alimentos, como no iogurte e também estão disponíveis na forma de suplementos dietéticos. O mecanismo de ação dos probióticos não é amplamente difundido, no entanto, sugere-se que existam vários mecanismos associados. Atualmente, existem estudos mostrando que os probióticos possuem uma ação moduladora, na qual quando são ingeridos por via oral inibem a fixação epitelial de bactérias patogênicas (KIM; SHIN, 2018; SOUZA; ROCHA, 2020).

#### **2.4.2 Prebióticos**

O termo prebióticos refere-se a fibras não digeríveis que são metabolizadas seletivamente no intestino delgado e promovem o crescimento da microbiota intestinal benéfica, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* - este atua beneficiando o eixo microbiano-intestino-cérebro. Eles atuam melhorando os perfis inflamatórios e aliviam o sofrimento psicológico (KAZEMI et al, 2019; MARESE et al, 2019).

Um estudo feito com ratos mostrou que a administração crônica de prebióticos melhora os níveis de neurotrofinas, como o Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) - a redução dos níveis plasmáticos de BDNF tem sido associada à depressão e sintomas depressivos. Logo, intervenções capazes de aumentar o BDNF podem ser úteis para as alterações neurológicas e consequentemente terem um efeito benéfico na depressão e ansiedade (PESENTI; MACAN; MAGENIS, 2020).

#### **2.4.3 Transplante de Microbiota Intestinal**

O Transplante de Microbiota Fecal (TMF) refere-se ao transplante de fezes humanas saudáveis para um paciente com suspeita de disbiose intestinal para regular a microbiota intestinal. Quando a microbiota normal do intestino é destruída pelo tratamento com

antibióticos e ocorre enterite por *C. difficile*, a recuperação da flora bacteriana normal por TMF pode ser notável. Recentemente, um estudo foi feito para avaliar o impacto do TMF nos sintomas gastrointestinais e Transtorno de Espectro Autista e em ambos foram significativamente reduzidos. As melhorias nos sintomas gastrointestinais e do transtorno de espectro autista persistiram oito semanas após o tratamento (PEIRCE; ALVIÑA, 2019; COHEN et al, 2016).

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão realizada constatou que disfunções da microbiota intestinal de fato se relacionam com o desenvolvimento de transtornos comportamentais, devido à ligação direta dos microrganismos com a maturação dos sistemas imune e endócrino, assim como com mecanismos do sistema límbico. Verificou-se, portanto, a relevância de fomentar ensaios clínicos nesta área, tendo em vista o limitado, mas promissor, entendimento do potencial terapêutico dos microrganismos no tratamento desses distúrbios. Diante do exposto, evidencia-se a importância de uma abordagem multidisciplinar no manejo do paciente acometido, trazendo à discussão a inclusão de terapia nutricional no tratamento de transtornos de humor; a latência dos prebióticos e probióticos na aplicação psiquiátrica clínica; e a complexidade do eixo cérebro-intestino, com sua comunicação bilateral. Assim, possibilita-se indubitáveis avanços na perspectiva atual de intervenção em quadros de disbiose e disfunções comportamentais, destacando o protagonismo da regulação neuro-endócrina e imune nesse processo.

## REFERÊNCIAS

1. COHEN, N. et al. A retrospective comparison of fecal microbial transplantation methods for recurrent *Clostridium difficile* infection. **The Israel Medical Association Journal**. v. 18, n. 10, p. 594-599, 2016.
2. DINAN, T.; STANTON, C.; CRYAN, J. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. **Biol Psychiatry**. v. 74, p. 720-726, 2013.
3. HO, Y.-T. et al. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Depressive Symptoms and Sleep Quality in Self-Reported Insomniacs: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. **Nutrients**. v. 13, n. 8, 2021.
4. JANG, H.-M.; LEE, K.-E.; KIM, D.-H. The Preventive and Curative Effects of *Lactobacillus reuteri* NK33 and *Bifidobacterium adolescentis* NK98 on Immobilization Stress-Induced Anxiety/Depression and Colitis in Mice. **Nutrients**. v. 11, n. 4, p. 819, 2019.
5. KAZEMI, A. et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. **Clin Nutr**. v. 38, n. 2, p. 522-528, 2019.
6. KELLY, J. R. et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. **J Psychiatr Res**. v. 82, p. 109-118, 2016.
7. KIM, Y.-K.; SHIN, C. The microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders: pathophysiological mechanisms and novel treatments. **Current Neuropharmacology**. v. 16, n. 5, p. 559-573, 2018.
8. LACH, G. et al. Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides. **Neurotherapeutics**. v. 15, n. 1, p. 36-59, 2018.
9. LATALOVA, K.; HAJDA, M.; PRASKO, J. Can gut microbes play a role in mental disorders and their treatment?. **Psychiatria Danubina**. v. 29, n. 1, p. 28-30, 2017.
10. LIU, R. T.; WALSH R. F. L.; SHEEHAN, A. E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a review systematic and meta-analysis of controlled clinical trials. **Neurosci Biobehav Rev**. v. 102, p. 13-23, 2019.
11. MARESE, A. C. M. et al. Principais mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da depressão. **FAG Journal of Health**. v. 1, n. 3, p. 232-239, 2019.
12. MORAES, A. C. F. et al. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 58, n. 4, 2014.
13. MINAYO, M. S.; MIRANDA, I.; TELHADO, R.S. Revisão sistemática sobre os efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: Terapêutica alternativa?. **Ciência Saúde Coletiva**. v. 26, n. 09, p. 4087-4099, 2021.
14. PEIRCE, J. M.; ALVIÑA, K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. **Journal of Neuroscience Research**. v. 97, n. 10, p. 1223-1241, 2019.



15. PESENTI, M. C.; MACAN, T. P.; MAGENIS, M. L. Modulação da microbiota intestinal no tratamento de doenças neurológicas. **Revista Inova Saúde**. v. 9, n. 2, p. 190-202, 2020.
16. RATTO, R. S. et al. Relationship between intestinal microbiotes and depression. **Research, Society and Development**. v. 9, n. 12, e42191211158, 2020.
17. ROMBALDI, A. J. et al. Prevalence of depressive symptoms and associated factors among Southern Brazilian adults: cross-sectional population-based study. **Revista Brasileira Epidemiol.** v. 13, n. 4, p. 620-629, 2010.
18. SARKAR, A. et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. **Trends Neurosci**. v. 39, p. 763-781, 2016.
19. SILVA, B. M. F. et al. Associação da microbiota intestinal com o transtorno da ansiedade e depressão. **Research, Society and Development**. v. 10, n. 4, e45210414316, 2021.
20. SOUZA, D. A.; ROCHA, N. R. **Impacto da microbiota intestinal nos sintomas de ansiedade e depressão**. Orientadora: Paloma Popov Custódio Garcia. 2020. 20 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020. Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/handle/prefix/14775>>. Acesso em: 1 mar. 2022.