

ARTIGO CIENTÍFICO III

RELAÇÃO EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO NA DEPRESSÃO EM JOVENS

Autores:
Odair Casado Virtos Júnior¹,
Mátko Sugiyama²,
André Ribeiro Virtos¹,
Monica Marques Teles^{1,3}

¹NUTRIVS Educação - UNIFESP

²Fasttest Brasil

³Departamento de Fisiologia da UNIFESP-campus SÃO PAULO



Resumo

A depressão é um transtorno de saúde mental complexo e altamente prevalente, que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo. Por desencadear uma série de sintomas debilitantes que diminuem drasticamente a qualidade de vida, podendo inclusive culminar em suicídio, a depressão requer um olhar diferenciado e com atenção a todos os aspectos associados ao seu desenvolvimento. Nos últimos anos, surgiram evidências relevantes de que a disfunção da microbiota no trato gastrointestinal humano parece desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia da depressão maior, por meio de uma rede de comunicação bidirecional conhecida como eixo microbiota-intestino-cérebro. A comparação da composição da microbiota intestinal (MI) em indivíduos com depressão versus indivíduos saudáveis revelou que, em geral, a depressão está associada ao desenvolvimento de disbiose intestinal, resultando em reduções na diversidade e abundância bacteriana. Desta forma, a modulação da microbiota intestinal por meio do uso de pré-bióticos e probióticos passou a ter um grande interesse como potencial terapia complementar ao tratamento convencional da depressão. Contudo, mais estudos são necessários para melhor compreender os potenciais benefícios da modulação da MI.

Palavras-chaves: Depressão em jovens, microbiota intestinal, eixo microbiota-intestino-cérebro, disbiose.

Abstract

Depression is a complex and highly prevalent mental health disorder, affecting more than 300 million people worldwide. Because it triggers a series of debilitating symptoms that drastically reduce the quality of life, and can even culminate in suicide, depression requires a different look and attention to all aspects associated with its development. In recent years, relevant evidence has emerged that microbiota dysfunction in the human gastrointestinal tract appears to play a fundamental role in the pathophysiology of major depression, through a bidirectional communication network known as the gut-brain axis. Comparison of gut microbiota (GM) composition in individuals with depression versus healthy individuals revealed that, in general, depression is associated with the development of gut dysbiosis, resulting in reductions in bacterial diversity and abundance. In this context, the modulation of the intestinal microbiota through the use of prebiotics and probiotics has become of great interest as a potential complementary therapy to conventional therapy for depression. However, more studies are needed to better understand the potential benefits of MI modulation.

Keywords: Depression in young people, gut microbiota, gut-brain axis, dysbiosis.

Depressão

A depressão caracteriza-se por um estado de melancolia profunda, que resulta em perda de interesse e prazer por atividades em geral, incluindo aquelas que em outros momentos estavam associadas à sensação de bem-estar, podendo levar ao suicídio nos casos mais graves. Estima-se que aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo sofram de depressão^{1,2,3}, sendo que aproximadamente 40% das pessoas com depressão manifestam seu 1º episódio antes dos 20 anos³. Estudo com quase 10.000 americanos, estabeleceu que 75% dos Transtornos mentais começam aos 24 anos⁴, o que ilustra a importância da avaliação do desenvolvimento precoce, com ênfase na abordagem terapêutica.

No Brasil, a prevalência da depressão é de 10,9% para Mulheres e 3,9% para Homens, representando 23% dos atendimentos ambulatoriais e hospitalares em Saúde Mental no SUS⁴. Estes dados são especialmente alarmantes, se levarmos em conta o conjunto de comorbidades associadas à depressão, que podem prejudicar aspectos importantes da vida pessoal e profissional.

Dentre os diferentes padrões de transtornos de humor, os tipos de maior prevalência em indivíduos jovens são: I. Transtorno depressivo recorrente, no qual há a ocorrência de pelo menos dois episódios depressivos; faz parte deste grupo o Transtorno Depressivo Maior (TDM), principal causa de invalidez, com relatos de sintomas cognitivos, afetivos e físicos. Caracteriza-se por curso clínico crônico da doença, com relatos de episódios depressivos recorrentes em mais de 50% dos indivíduos acometidos; II. Transtorno bipolar, caracterizado por episódios depressivos se alternam com períodos de sintomas maníacos, que incluem euforia ou irritabilidade, aumento de atividade ou energia e outros sintomas, como aumento da loquacidade, pensamentos acelerados, aumento da autoestima, diminuição da necessidade de sono, distração e comportamento impulsivo e imprudente⁶. De uma forma geral, pacientes em quadro de depressão relatam dificuldades significativas no funcionamento pessoal, familiar, social, educacional, ocupacional e/ou em outras áreas

importantes. Ademais, um episódio depressivo pode ser categorizado como leve, moderado ou grave dependendo do número e da gravidade dos sintomas, bem como do impacto no funcionamento do indivíduo³.

Um aspecto relevante reside no fato de que 44% dos pacientes não respondem a dois tratamentos convencionais consecutivos, sendo que 30% dos pacientes com Depressão resistente tentam o suicídio⁷. É digno de nota que o suicídio é a quarta principal causa de morte entre jovens de 15 a 29 anos². Neste cenário, novas abordagens diagnósticas e terapêuticas tem sido propostas; dentre elas, destaca-se o "eixo microbiota-intestino-cérebro" (EMIC), o qual tem sido associado a diferentes transtornos neuropsiquiátricos⁸, dentre eles, a depressão.

Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro (EMIC) e a Depressão

O EMIC tem sido proposto como uma conexão bidirecional entre o microbioma intestinal e o Sistema Nervoso Central (SNC). Desta forma, alterações na abundância e/ou na composição do microbioma são capazes de modular a função central mediante as vias neurais vagal, toracolumbar ou lombossacral, ou mediadores solúveis como hormônios, neurotransmissores e citocinas⁹. Por sua vez, o cérebro se comunica com o trato digestivo de duas formas: Sistema Nervoso Autônomo (simpático e parassimpático) sobre o Sistema Nervoso Entérico (SNE) e, indiretamente, pelo Eixo Hipotalamo-hipófise adrenal (HPA)⁸. Tanto a fisiologia nervosa como a intestinal dependem dessa comunicação e, como resultado, há a regulação de funções fisiológicas

como a saciedade e o comportamento diante de estímulos adversos. Por outro lado, alterações no SNC podem repercutir no funcionamento do TGI, de forma que transtornos neurais podem se refletir em enfermidades gastrintestinais⁹.

Um dos fatores chave na regulação do EMIC é o neurotransmissor monoaminérgico Serotonina, que atua tanto no SNC quanto no sistema nervoso entérico (SNE) e sofre interferência direta do microbioma intestinal, desde que o triptofano, seu aminoácido precursor é utilizado no metabolismo de muitas espécies bacterianas¹⁰. Deficiência nos níveis deste neurotransmissor estão associadas à depressão, razão pela qual a terapia convencional utiliza, dentre outros fármacos, os inibidores seletivos da receptação de serotonina (do inglês: SSRIs).

No contexto da MI, os principais mecanismos pelos quais as bactérias intestinais se comunicam com o SNC e regulam a neuroquímica do SNC e o comportamento emocional estão descritos a seguir^{7,11}:

I. Produção de neurometabólitos: Síntese ou mimetização de Acetylcolina, Catecolaminas, GABA, Histamina, Melatonina e Serotonina pela Microbiota Intestinal.

II. Estimulação de mediadores imunológicos e inflamatórios: Um desequilíbrio na distribuição e na diversidade das bactérias do intestino (Disbiose) aumenta a permeabilidade intestinal (Leaky Gut) e promove a neuroinflamação, afetando a função cerebral e comportamento.

III. Sinalização direta para o SNC a partir das bactérias da microbiota intestinal, via nervo vago.

IV. Produção de Neurotoxinas: Algumas Bactérias intestinais (ex: Alguns gêneros de Clostridium sp.) produzem neurotoxinas que alcançam o SNC provocando danos cerebrais.

Emeran Mayer (2018), em seu Livro "The Mind-Gut Connection" cita 3 estudos controlados realizados com pacientes com diagnóstico de TDM que implicam claramente um papel dos micro-organismos intestinais alterados nos sintomas da Depressão. Neste contexto, tem sido proposto que os pacientes podem ser diagnosticados como sofrendo de depressão por meio da observação da composição de sua MI¹². De fato, o diagnóstico de depressão se associou com a maior prevalência de bactérias do filo Bacteroides, cuja a presença está relacionada a doenças inflamatórias intestinais como a Doença de Crohn⁸. Ademais, estudos sobre

o uso de probióticos em pacientes deprimidos tem demonstrado uma melhora significativa no sofrimento psicológico associado à depressão¹².

Um outro aspecto importante a ser considerado no tratamento da depressão refere-se à abordagem multidisciplinar. Um estudo randomizado e controlado realizado por Felice Jacka (2019) na Austrália, em pacientes com depressão moderada à grave, demonstrou que o apoio social associado ao aconselhamento nutricional baseado no padrão da dieta mediterrânea, rica em fibras e gorduras de boa qualidade, além do tratamento psicológico e farmacológico tradicional, contribuiu de forma importante para a melhora dos sintomas¹³.

A neuroinflamação tem sido proposta como um dos fenômenos que compõem a patogenia da depressão¹¹. Tem sido

proposto que alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que resultem tanto em hiper-cortisololemia quanto em alterações na regulação do eixo via feedback negativo, estariam associados aos efeitos do estresse sobre a composição da MI^{14,15}. Tem sido proposto ainda que alterações nos receptores de glicocorticoides estariam associadas ao estresse crônico, levando à disfunção do Eixo HPA e aumento da resposta de despertar cortical em pacientes com TDM^{16,17}.

A resposta inflamatória cerebral pode modificar a síntese de neurotransmissores, tais como Glutamato, Serotonina, Dopamina e Noradrenalina, através da influência sobre a via da quinurenina⁸. Por outro lado, a composição da Microbiota intestinal é capaz de modular tanto a produção de serotonina e melatonina, como a relação GABA/Glutamato⁸. Vale destacar que mais de 90% da Serotonina é produzida no epitélio intestinal⁹.

Diagnóstico e tratamento

A microbiota de indivíduos saudáveis é colonizada principalmente por bactérias dos filos Bacteroidetes e Firmicutes, seguida por outras variedades. Em pacientes com TDM, encontrou-se maior número do gênero Prevotella, bem como número elevado de Bacteroidetes e baixo de Lachnospiraceae¹⁸.

Uma das características das doenças do sistema gastrintestinal é a ocorrência de ansiedade e depressão, tais como verifica-se em Doença Celíaca, Doença de Crohn e Colite Ulcerativa^{9,18}. Neste contexto, vale destacar que os medicamentos antidepressivos constituem o tratamento mais comum para episódios de depressão e, assim, são os mais prescritos no mundo inteiro, sendo que aproximadamente 25% dos indivíduos que tomam antidepressivos o fazem há mais de uma década¹⁶.

Os antidepressivos constituem a principal ferramenta farmacológica para o tratamento da depressão. Contudo, possuem um efeito sutil em pacientes com depressão leve a moderada e um efeito um pouco mais relevante em pacientes com depressão severa¹⁹. De fato, menos de 50% dos indivíduos relatam estar livres dos sintomas de depressão após o tratamento. Além disso, aqueles que atingem a remissão muitas vezes não obtêm recuperação funcional completa¹⁹. Neste cenário, fica clara a necessidade de novas abordagens terapêuticas.

A maioria dos profissionais de saúde raramente prescreve exames laboratoriais específicos, tais como dosagem de neurotransmissores, como acompanhamento do sucesso da terapia medicamentosa adotada, nem tampouco investigam

a saúde intestinal do paciente deprimido. Um laboratório especializado em medir os níveis de neurotransmissores mostrou que aproximadamente 70% da população apresenta um desequilíbrio dos neurotransmissores²⁰. Contudo, tem sido proposto que a resposta diferencial de um tratamento pode ser testada por meio de Biomarcadores¹⁶. Assim, um biomarcador de diagnóstico (presença ou ausência de uma doença) ou um biomarcador de tratamento, que ajuda a determinar a resposta do tratamento, podem ser úteis para remodelar as abordagens terapêuticas e a tomada de decisões de tratamento¹⁶.

Apesar da ausência histórica de Biomarcadores em Psiquiatria, os Neurotransmissores urinários tem sido atualmente propos-

tos como biomarcadores preditivos e correlativos da função do Sistema Nervoso²¹. Abaixo, estão descritos marcadores laboratoriais de grande interesse para o diagnóstico da Disbiose¹⁶:

- Indigestão (Mal absorção): Calprotectina e Alfa 1 Antitripsina fecal
- Indigestão (Má digestão): Elastase Pancreática e Ácidos Biliares
- Imunidade da Mucosa Intestinal: IgA secretora
- Permeabilidade da Mucosa Intestinal: (Leaky Gut) – Zonulina
- Marcadores Inflamatórios: Calprotectina, Lactoferrina, Alfa 1 Antitripsina Fecal, Lisozima

Um outro aspecto importante a ser considerado na modulação da microbiota intestinal, em especial no contexto da depressão, envolve a melhora do padrão ali-

mentar como estratégia para atenuar sintomas e reduzir o risco de doenças associadas. De fato, o consumo de fibras alimentares, prebióticos, probióticos, polifenóis e componentes alimentares anti-inflamatórios devem ser considerados quando se trata de saúde mental⁷. Neste cenário, a alimentação saudável é a forma mais barata, agradável e fácil de modificar e melhorar as interações intestino-cérebro. A alimentação tipo mediterrânea, rica em fibras e gorduras de boa qualidade, é a mais estudada e indicada para a Depressão^{12,13,22}. Adicionalmente, a atividade física também é reconhecida como fundamental para perda de peso, minimizando a síndrome metabólica que está intimamente associada à inflamação do cérebro e do corpo²².

Conclusão

A importância do EMIC e o papel da MI na modulação morfológica e da função cerebral do nascimento à velhice, passando pela juventude já estão bem estabelecidos na literatura. Alterações psiquiátricas são iniciadas e/ou têm seu tratamento dificultado por alterações da MI e inflamação crônica ao nível do intestino e do SNC. Desta forma, a modulação da MI passou a ter um grande interesse como potencial terapia complementar. Contudo, os efeitos dos Probióticos no "Microbioma Depressivo" precisam de maiores ensaios clínicos terapêuticos. Neste cenário, a alimentação saudável ainda é a forma mais barata, agradável e fácil de modificar e melhorar as interações intestino-cérebro.

O Diagnóstico da microbiota por meio de um teste coprológico funcional pesquisando a disbiose do jovem deprimido,

bem como a utilização de Biomarcadores, tais como a dosagem de neurotransmissores na urina, são ferramentas interessantes para uma terapêutica assertiva associada à Neurosuplementação, por meio de Nutracêuticos específicos, além da Farmacoterapia convencional baseada no uso de antidepressivos.

Um outro aspecto de grande relevância no manejo da depressão, especialmente em jovens, envolve o desenvolvimento de estratégias preventivas, bem como tratamentos que atenuem rapidamente a sintomatologia da depressão. Assim, a capacidade de identificar mecanismos e biomarcadores que minimizem comorbidades secundárias tais como cognição prejudicada, anedonia e DCV, bem como reduzam ideações suicidas e limitem o número de efeitos adversos à saúde é de grande relevância clínica e de saúde pública.

Referências Bibliográficas:

1. INSTITUTE OF HEALTH METRICS AND EVALUATION. Global Health Data Exchange (GHDx). Disponível em: <<http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019permalink/d780dfbe8a381b25e1416884959e88b>>. Acesso em: 1º de maio 2021.
2. EVANS-LACKO, S. et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. "Psychol Med." v. 48, n. 9, p. 1560-1571, 2018.
3. OPAS/OMS. Depressão. Disponível em: <<https://www.paho.org/pf/topics/depressao>>. Acesso em: 18 de dezembro de 2023.
4. Kessler, R.C., et al. "Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication". Arch Gen Psychiatry 62 (6):593-602, 2015.
5. <<https://api.sudep.gov.br>>. Acesso em 18 de dezembro de 2023.
6. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. "DSM-5 – TR TM." American Psychiatric Association. 5ª edição. 2022.
7. KACHANI, Adriana T.; CORDAS, Tânia Athanásios. "Nutrição em Psiquiatria." Editora Manole. 2ª edição. 2021.
8. WITZBERG, Daniel L.; ROCHA, Rafael Malagoli; ALMEIDA, Alan Hiltner. "Microbiota Gastrointestinal - Da disbiose ao tratamento." Editora Atheneu. 1ª edição. 2021.
9. FAINTUCH, Joel. "Microbioma, Disbiose, probióticos e bacterioterapia." Editora Manole. 3ª edição. 2020
10. DUNKER, Christian. "Uma Biografia da Depressão." Editora Paidôs. 4ª edição. 2021.
11. CHRISTOFOLLETTI, Giulia S.F.; PINHEIRO, G. J.; FERREIRA, Túlio C. O microbioma intestinal e a interconexão com os neurotransmissores associados a ansiedade e depressão. Brazilian Journal of Health Review. v.5, n.1, p. 3382-3408. 2022.
12. MAYER, Emeran, MD. "The Mind-Gut Connection." Harper Wave, 1ª Edição. 2018.
13. JACKA, Felice. "Brain Changer." Pan Macmillan Australia, 1ª Edição. 2019.
14. LEMOS, Dr. Artur. "Gastroenterologia Funcional." Editora do próprio autor, 1ª edição. 2023.
15. LEMOS, Dr. Artur. "Psiquiatria – Evidências Biológicas e Tratamento Multi-Integrado." Editora do próprio autor, 1ª edição. 2019.
16. POMPILLI, Maurizio et al. "Novas Tendências em Psiquiatria - Reflexões e Desafios." Editora Aramed, 1ª edição, 2023
17. JURUENA Mario F; CLEAREA Anthony J.; PARIANTE Carmine M. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocortoides e sua importância na depressão. Revista Brasileira de Psiquiatria. v.26, n.3, p.189-201, 2004.
18. MACHADO, A. B. Ferreira et al. "Microbiota Gastrointestinal - Evidências de sua influência na saúde e na doença." Editora Rubio. 2ª edição. 2021.
19. ELISABETSKY, Elaine. "Descomplicando a psicofarmacologia - Psicofármacos de uso clínico e recreacional." Editora Blucher, 1ª edição. 2021.
20. OLSZEWER, Efraim. "Neurotransmissores." Editora Fapes Book, 2ª edição.
21. MARC, David T. et al. "Neurotransmitters excreted in the urine as biomarkers of nervous system activity: Validity and clinical applicability" Neuroscience & Biobehavioral Reviews, v. 35, n. 3, p. 635-644, 2011.
22. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NUTROLOGIA (ABRAN). "Congresso Brasileiro de Nutrologia." São Paulo. Anais XXVII, Número 27, Volume 1. 2023.