

A influência da microbiota intestinal na modulação de doenças psiquiátricas

Carolina Bragança e Silva¹, Esther Cardoso dos Santos Souza¹, Larissa Guerra Fernandes¹, Layne Mendonça Schmitt¹, Valéria Menezes de Souza¹, Jalsi Tacon Arruda².

1. Discente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.
2. Docente do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.

RESUMO: A microbiota do trato gastrointestinal (TGI) é um ecossistema complexo, formada predominantemente por bactérias que habitam sobretudo as porções inferiores do trato digestivo e participam de uma relação mutualística com o hospedeiro. No que se refere a psiquiatria, há uma comunicação entre Sistema Nervoso Central (SNC) e TGI. Essa integração é realizada através de estímulos hormonais, nervosos e/ou imunológicos além de ser modulada pela microbiota intestinal. Desse modo, um desequilíbrio dos microrganismos pode causar um distúrbio nessa interação e conseqüentemente desenvolver doenças psiquiátricas. Esse estudo se trata de uma revisão integrativa da literatura e tem o objetivo de estabelecer uma relação entre os efeitos do desequilíbrio da microbiota intestinal e o desenvolvimento de doenças psiquiátricas. A microbiota intestinal está diretamente relacionada com diversas funções do organismo, dentre eles o sistema nervoso central. Essa comunicação se dá como uma relação conhecida como eixo intestino-cérebro e está sujeita a inúmeras patologias. Os principais fatores responsáveis pela alteração da microbiota são o uso recorrente de antibióticos, a alimentação, as interações neuroendócrinas, os efeitos neuromodulatórios e os desequilíbrios imunorregulatórios. Tais modificações modulam respostas que podem ocasionar distúrbios psíquicos, como o autismo, a depressão, a ansiedade e a perda de memória. Diante disso, foi possível concluir que a microbiota intestinal está diretamente relacionada com diversas funções do organismo, possuindo grande potencial de alterar a fisiologia, em especial o eixo cérebro-intestino.

Palavras-chave:
Microbiota.
Psiquiatria.
Saúde mental.

INTRODUÇÃO

A microbiota do trato gastrointestinal (TGI) é um ecossistema complexo, formada predominantemente por bactérias que habitam as porções inferiores do TGI numa relação mutualística com o hospedeiro. Esses microrganismos colonizam o TGI logo após o nascimento, proliferam e permanecem relativamente constantes ao longo da vida. Dessa forma, indivíduos apresentam variabilidade microbiana intra e interindividual devido a fatores genéticos e ambientais como tipo de parto, idade e os hábitos alimentares (HUTTENHOWER, et al., 2012; MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2017).

Esse ecossistema apresenta funções que podem ser divididas em três esferas: escudo biológico, atividade trófica e atividades metabólicas. Essas esferas englobam ações como: barreira ativa contra bactérias patogênicas, estímulo a angiogênese do sistema imune, produção de vitaminas e a fermentação de alimentos. Nesse sentido, o equilíbrio dessas funções proporciona o desempenho normal das funções fisiológicas e assegura melhor qualidade de vida ao indivíduo. Contudo, o desequilíbrio desse ecossistema pode causar infecções oportunistas, produção de substâncias carcinogênicas e até mesmo propiciar doenças psiquiátricas (SAAD, 2006; PEREZ; MENEZES; D'ACÂMPORA, 2014).

No que se refere a psiquiatria, há uma comunicação entre Sistema Nervoso Central (SNC) e TGI. Essa integração é realizada através de estímulos hormonais, nervosos e/ou imunológicos além de ser modulada pela microbiota intestinal. Assim, um desequilíbrio na microbiota pode causar distúrbios nessa interação e, conseqüentemente, facilitar o desenvolvimento de doenças psiquiátricas como: ansiedade, depressão e autismo (LANDEIRO, 2016).

Essa revisão integrativa da literatura foi realizada a fim de informar sobre a importância da microbiota intestinal correlacionada ao SNC, além de evidenciar possíveis formas de prevenção de doenças psiquiátricas com o equilíbrio do ecossistema intestinal. Nesse sentido, a presente revisão esclarece a relação entre os efeitos do desequilíbrio da microbiota intestinal e o desenvolvimento de doenças psiquiátricas.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Os dados foram coletados dos acervos nas plataformas eletrônicas: Us National Library of Medicine (PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico. As buscas foram realizadas utilizando os descritores: microbiota, saúde mental e doenças psiquiátricas, além de operadores Booleanos. Como critérios de inclusão foram selecionados os estudos publicados entre 2006 e 2019, em inglês ou português, e relevância sobre a temática relacionados a microbiota e doenças psiquiátricas. As buscas foram realizadas no dia 25/09/2019 e foram encontrados 37 artigos nas bases de dados, sendo selecionados 20 utilizados no desenvolvimento da presente revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os microrganismos que habitam o TGI são denominados de microbiota intestinal (MI), e o microbioma compreende a composição genética dessa microbiota. A MI é formada por uma grande variedade de espécies de bactérias, embora haja também outros microrganismos como fungos e vírus. A disbiose é o desequilíbrio da microbiota e podem ocorrer alterações quantitativas e qualitativas da MI. Alterações na MI do hospedeiro podem contribuir para um estado de doença resultando em inflamação (LACH et al., 2017).

A microbiota intestinal está diretamente relacionada a diversas funções do organismo, incluindo o sistema nervoso central. Essa comunicação se dá pela relação conhecida como eixo intestino-cérebro e está sujeita a inúmeras patologias. (CLAPP et al, 2017; VERAS, NUNES, 2019) Qualquer mecanismo que provoque disbiose pode desencadear alterações nesse ambiente, permitindo a proliferação de organismos patogênicos ou o extermínio de organismos protetores do epitélio intestinal (DIAS, 2016). No entanto, o tipo de microbiota é responsável pelo metabolismo humano e possíveis disfunções deste.

Os principais fatores responsáveis pela alteração da microbiota são o uso recorrente de antibióticos, a alimentação, as interações neuroendócrinas, os efeitos neuromodulatórios e os desequilíbrios imunorregulatórios. Tais modificações modulam respostas que podem ocasionar distúrbios psíquicos como o autismo, a depressão, a ansiedade e a perda de memória (THAKUR et al., 2014; WANG; KASPER, 2014; DIAS, 2016; ROGERS et al., 2016; LACH et al., 2017; HERMAN, 2019).

O efeito produzido pelo uso frequente e prolongado de antibióticos manifesta-se como um fator preponderante para o desequilíbrio da microbiota e, conseqüentemente, a prevalência de doenças neuropsíquicas como a síndrome do pânico, depressão e ansiedade, dada a relação estabelecida entre cérebro e intestino (ROGERS et al., 2016). Em consonância, estudos demonstraram que os antibióticos são capazes de alterar a harmonia desse ecossistema em questão, relacionado a disfunção cerebral, visto que essas alterações modificam a concentração de corticosterona, a qual em grande e constante quantidade prejudica a função cognitiva. Além disso, influencia na redução dos níveis de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), responsável pela modulação do hipocampo e comunicação sináptica. Diante dessa importante função do BDNF e dos efeitos ocasionados pelo uso de antibiótico, tornaram-se notórias as conseqüências ao SNC derivado do efeito desses fármacos na microbiota. (FROHLICH, et al., 2016).

A composição e funcionalidade da MI está intimamente relacionada com a alimentação e resoluções psicopatológicas. Uma dieta hiperlipídica reduz a plasticidade sináptica, com maiores marcadores comportamentais semelhantes a ansiedade e intensifica efeitos imunológicos inflamatórios. Uma ingesta rica em sacarose afeta de modo especial a memória a longo e curto prazo e treinamento de reversão (SELHUB; LOGAN; BESTED, 2014; WANG; KASPER, 2014; ROGERS et al., 2016).

Destaca-se entre os lipídeos os ácidos graxos de cadeia curta, cuja presença ocorre pela fermentação proporcionada pela microbiota, responsáveis por nutrir energeticamente as células nervosas, e a deficiência está diretamente relacionada a ocorrência de doenças psiquiátricas. O propionato um ácido graxo de cadeia curta volátil gluconeogênico (formador de glicose), pode estabelecer sintomas neurológicos patológicos devido intervenção no nível intracelular de potássio que se liga com a sinalização celular e por regular a atividade do sistema nervoso simpático através de receptores deste ácido graxo encontrados em terminações nervosas do sistema nervoso entérico (LACH et al., 2017). A MI o produzem utilizando as reservas de glicosídeos hidrolases degradando anaerobicamente em moléculas complexas de proteínas e polissacarídeos. Representantes da MI que atuam nessa produção são: Archaea, Bacteroides, Bifidobacterium, Butyrivibrio, Clostridium, Collinsella, Coprococcus, Desulfovibrio, Eubacterium, Lactobacillus, Prevotella, Propionibacterium e Roseburia (OLESKIN; SHENDEROV, 2016).

Uma alimentação restrita, com redução de alimentos potencialmente alergênicos, como glúten, caseína, cevada, aveia e seus derivados; proporcionam uma melhora no quadro clínico psíquico, principalmente no que tange ao Transtorno do Espectro Autista (TEA), devido a capacidade destes elementos de formar ligantes que provocam falhas na neuroregulação do desenvolvimento cerebral (VERAS, NUNES, 2019; DIAS, 2016; OLESKIN; SHENDEROV, 2016; ROGERS et al., 2016; LACH et al., 2017).

No que diz respeito as interações neuroendócrinas, dentre as formas de comunicação do eixo encéfalo-intestinal é a mais significativa, visto que, hormônios se movimentam pela corrente sanguínea alcançando órgãos distantes do seu local de origem de produção. O principal mecanismo envolvido ocorre por meio do nervo vago, que possui terminações compostas por receptores de peptídeos intestinais e de outros neurotransmissores, como a serotonina e a colecistoquinina que são produzidos por células enteroendócrinas. Esse mecanismo demonstra grande relação entre a microbiota e os comportamentos humanos, visto que, a serotonina, que apresenta uma ênfase especial, atua na modulação do neurodesenvolvimento e nas ações e comportamentos sociais. No entanto, a serotonina não age diretamente no SNC, uma vez que ela não atravessa a barreira hematoencefálica. Para tanto, ela atua de forma indireta, agindo sobre o sistema nervoso entérico que, a partir da conexão do eixo intestino-cérebro, desencadeia as alterações fisiológicas (VERAS, NUNES, 2019; LACH et al., 2017; WANG; KASPER, 2014).

Em indivíduos com TEA ocorre um aumento de algumas espécies de bactérias na MI que interferem no metabolismo de neurotransmissores, dentre eles a serotonina, contribuindo para a instalação dos principais sintomas do TEA, tais como alterações de comunicação, cognição e relacionamento social (DIAS, 2016).

Gasotransmissores são moléculas gasosas solúveis em lipídeos produzidas endogenamente e atuam como neurotransmissores e mediadores de sinais direcionados aos canais iônicos e transportadores celulares. São gases produzidos pelo metabolismo humano, principalmente pela fermentação realizada pela MI que utiliza enzimas catalisadoras específicas, atuando como

neuromediadores nas células locais, adjacentes e até mesmo nas periféricas e cuja a quantificação e especificação depende de particularidades do indivíduo e da região do TGI envolvida. Não são acumulados nas vesículas sinápticas e não interagem diretamente com os receptores específicos da membrana celular, sendo eliminados da célula logo após a síntese. Exemplos são: o óxido nítrico, monóxido de carbono e o sulfato de hidrogênio (OLESKIN; SHENDEROV, 2016).

Os neuromoduladores gasosos conseguem penetrar as células do SNC, além das células vasculares e imunológicas, por enzimas intracelulares e canais de íons, sendo capazes de alterar a tradução proteica gerando modificações funcionais quando presentes em dosagens alteradas. Estão associadas ao estresse oxidativo, desequilíbrio nas mitocôndrias e outros distúrbios celulares causando danos, disfunções e até provocando a morte celular. No entanto, quantidades fisiológicas em propriedades positivas relevantes ao SNC ajudam nas atividades de aprendizado e cognição, agindo na proteção contra lesões neuronais e apoptose (OLESKIN; SHENDEROV, 2016).

A alimentação, as interações neuroendócrinas e os efeitos neuromodulatórios alteram a homeostase da microbiota e por mecanismo de estímulo vagal pode influenciar no desequilíbrio imunorregulatório. Com enfoque para o sistema imune inato, que irá desencadear aumentos significativos de citocinas pró e anti-inflamatórias, os resultados principais serão, o aumento da permeabilidade capilar e conseqüentemente o aumento na circulação sanguínea e alteração da composição da microbiota. Os efeitos causados no sistema nervoso vão ser de modulações de atividades, como perda do prazer nas atividades cotidianas propiciando quadros depressivos e alterações comportamentais de exclusão social que são compatíveis com o autismo (ROGERS et al., 2016; LACH et al., 2017; KELLY et al., 2015).

CONCLUSÃO

Percebe-se ao analisar o escopo dessa revisão integrativa da literatura que a microbiota intestinal é de extrema importância para a perfeita funcionalidade e qualidade de vida de um indivíduo por apresentar funções biológicas, tróficas e metabólicas. Um desequilíbrio desse ecossistema pode propiciar doenças psiquiátricas como ansiedade, depressão e autismo devido a relação da microbiota intestinal com o sistema nervoso através do eixo intestino-cérebro. Nesse sentido, é necessário desenvolver estudos específicos devido a importância evidenciada da microbiota intestinal a fim de criarem formas de prevenção de doenças psiquiátricas com o equilíbrio desses microrganismos.

REFERÊNCIAS

- CLAPP, M., et al. Efeito da microbiota intestinal na saúde mental: o eixo intestino-cérebro. **Clinics and practice**, v. 7, n. 4, p. 987, 2017.
- COLLINS, S.M.; SURETTE, M.; BERCIK, P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. **Nature Reviews Microbiology**, v. 10, n. 11, p. 735, 2012.

- CRYAN, J.F.; DINAN, T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature reviews neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 701, 2012.
- DIAS B.P. **Relação entre a microbiota intestinal e o autismo**. 2016. 28 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Biomedicina, Centro Universitário São Lucas, Porto Velho, 2016.
- FROHLICH E.E., FARZI A., MAYERHOFER R., REICHMANN F., JACAN A., WAGNER B., ZINSER E., BORDAG N., MAGNES C., FROHLICH E. KASHOFER K., GORKIEWICZ G., HOLZER P. Cognitive Impairment by Antibiotic-Induced Gut Dysbiosis: Analysis of Gut Microbiota-Brain Communication. *Brain Behav Immun*, v. 56, p. 140-155, 2016.
- FOSTER, J.A.; et al. Gut microbiota and brain function: an evolving field in neuroscience. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 19, n. 5, p.114, 2015.
- HERMAN, A. Probiotics supplementation in prophylaxis and treatment of depressive and anxiety disorders – review of current research. **Psychiatr. Pol.**, v. 53, n. 2, p. 459–473, 2019.
- HUTTENHOWER, C., et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, v. 486, n. 7402, p. 207, 2012.
- KELLY J.R., KENNEDY P.J., CRYAN J.F., DINAN T.G., CLARKE G., HYLAND N.P. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, v. 9, n.392, 2015
- LACH, G., et al. Envolvimento da flora intestinal na modulação de doenças psiquiátricas. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 64-82, 2017.
- LANDEIRO, J.A.V.R. **Impacto da microbiota intestinal na saúde mental**. 2016. 81 f. Tese (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, Almada, 2016.
- LYTE, M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior. **Gut Microbes**, v. 5, n. 3, p. 381–389, 2014.
- MAYER, E. A.; KIRSTEN, D. P.; TILISCH, K. **Alteração do eixo cérebro-intestinal no autismo: comorbidade ou mecanismos causais?** 2016
- MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. 8. ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2017.
- OLESKIN A.V.; SHENDEROV B.A. Neuromodulatory effects and targets of the SCFAs and gasotransmitters produced by the human symbiotic microbiota. **Microbial Ecology in Health and Disease**, v. 27, n.1, 2016.
- PEREZ, H.J.; MENEZES, M.E.; D'ACÂMPORA, A.J. Microbiota intestinal: Estado da arte. **Acta Gastroenterológica Latinoamericana**, v. 44, n. 3, p. 265-272, 2014.
- ROGERS G.B., et al. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. **Mol Psychiatry**, v. 21, n. 6, p. 738–748, 2016.
- SAAD, S.M.I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n.1, p. 1-16, 2006.
- SANTOCCHI E., GUIDUCCI L., FULCERI F., BILLECI L., BUZZIGOLI E., APICELLA F., CALDERONI S., GROSSI E., MORALES M.A., MURATORI F. Gut to brain interaction in Autism Spectrum Disorders: a randomized controlled trial on the role of probiotics on clinical, biochemical and neurophysiological parameters. *BioMed Central*, v. 16, n. 183, 2016

SELHUB, E.M.; LOGAN, A.C.; BESTED, A.C. Alimentos fermentados, microbiota e saúde mental: a prática antiga encontra a psiquiatria nutricional. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 33, n. 2, 2014.

THAKUR, A.K., et al. Gut-Microbiota and Mental Health: Current and Future Perspectives. **Journal of Pharmacology & Clinical Toxicology**, v. 2, n. 1, p. 1016, 2014.

VERAS, R. C.; NUNES, C. P. **Conexão cérebro-intestino-microbiota no transtorno do espectro autista**. Revista de Medicina de Família e Saúde Mental, v. 1, n. 1, 2019.

WANG, Y.; KASPER, L.H. The role of microbiome in central nervous system disorders. **Brain, behavior, and immunity**, v. 38, p. 1-12, 2014.