



CURSO DE MEDICINA

BRUNA ALMEIDA MARTINS

**A INFLUÊNCIA DA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL
HUMANA NO DESENVOLVIMENTO DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2023

BRUNA ALMEIDA MARTINS

**A INFLUÊNCIA DA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL
HUMANA NO DESENVOLVIMENTO DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Graduação em Medicina da Escola
Bahiana de Medicina e Saúde Pública como
requisito parcial para aprovação no componente
Metodologia da Pesquisa (MPIII).

Orientador(a): Luana Prado Gois

SALVADOR

2023

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVO.....	8
Geral.....	8
Específicos.....	8
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	9
4. METODOLOGIA.....	11
Perfil epidemiológico.....	11
Amostra a ser estudada.....	11
Instrumentos de coleta de dados.....	12
Variáveis.....	12
5. RESULTADOS.....	13
6. DISCUSSÃO.....	21
7. CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	25

RESUMO

Introdução: A microbiota humana é composta por micro-organismos que colonizam o sistema gastrointestinal. Ao longo da evolução humana, o desenvolvimento de depressão e ansiedade, doenças que podem apresentar causas multifatoriais, levantou questionamentos acerca de sua associação a esses micro-organismos, devido a sua predominância e à existência de uma conexão entre o intestino e o cérebro (eixo-intestino-cérebro). Acredita-se, então, que uma microbiota equilibrada favoreça à saúde mental, enquanto uma disbiose possa levar ao desenvolvimento de doenças como depressão e ansiedade. **Objetivo:** Analisar a influência da modulação da microbiota intestinal humana no desenvolvimento de depressão e/ou ansiedade. **Métodos:** O estudo é uma revisão sistemática que submete a estratégia de busca (((*microbiota*) OR (*microbiome*)) AND (*anxiety*)) AND (*depression*) às bases de dados Pubmed/Medlin, Cochrane e BVS a fim de selecionar títulos que se relacionem ao tema e objetivo propostos neste estudo, registrado na plataforma PROSPERO, correspondendo ao ID: CRD42022295261. **Resultados:** 361 indivíduos avaliados em 5 estudos apresentaram correlação entre a composição da microbiota e a depressão e ansiedade, ou apresentaram alteração de padrões mentais das doenças com o uso de probióticos. Em relação à amostra, os estudos variaram a descrição dos participantes de acordo com diagnóstico de depressão, ansiedade ou transtorno depressivo maior, idade, sexo ou raça. Ademais, ao analisar a microbiota dos pacientes, a maioria dos artigos deu ênfase aos filos *Firmecutes* e *Bacteroidetes* na associação às doenças. 2 artigos investigaram alteração dos padrões de depressão e ansiedade com o uso de probióticos. **Conclusão:** Os artigos concordam entre si ao estabelecer que existe uma relação entre a microbiota humana e a depressão e/ou a ansiedade. Além disso, alguns dos estudos evidenciaram também a interferência do uso de probióticos nos padrões e quadros clínicos dessas doenças. Entretanto, todos os artigos falharam em evidenciar a fisiopatologia associada a essa influência, de modo que o tema estudado carece de ensaios clínicos realizados em seres humanos para estabelecer de forma concreta uma correlação entre a modulação da microbiota intestinal humana e a ansiedade e/ou depressão.

Palavras-chaves: Angústia; Ansiedade; Depressão; Microbioma; Microbiota; Sintomas Depressivos.

ABSTRACT

Background: The human microbiota is composed by micro-organisms that colonize the gastrointestinal tract. Along human evolution, the development of depression and anxiety, diseases that may present multifactorial causes, raised questions concerning its association with these micro-organisms, due to the great prevalence of these beings in the human body and to the existence of a connection between the gut and the brain (gut-brain-axis). It is believed, then, that a balanced microbiota favors mental health, while dysbiosis may lead to the development of depression and anxiety. **Objectives:** Analyze the influence of human gut microbiota modulation on the development of depression and/or anxiety. **Methods:** This study is a systematic review that subjugate the search strategy (((*microbiota*) OR (*microbiome*)) AND (*anxiety*)) AND (*depression*) to the data bases Pubmed/Medline, Cochrane e BVS in order to select titles that relate to the theme and

objectives proposed in this study, which is registered in the PROSPERO platform, corresponding to the ID: CRD42022295261. **Results:** 361 individuals evaluated in 5 studies presented correlation between the microbiota composition and depression and anxiety, or presented alteration in the illnesses mental standards within the use of probiotics. Relating to the sample, the studies varied the patients description in accord to depression diagnosis, anxiety and major depressive disorder, age, sex or race. In addition, when analyzing the patients's microbiota, most of the articles emphasized the *Firmicutes* and *Bracteriodetes* phyla in the association with the diseases. Two articles investigated change on the patterns of depression and anxiety within the use of probiotics. **Conclusion:** the articles agree with each other when stablish that there is a relation between human microbiota and depression and/or anxiety. Besides that, some studies also evidenced the interference of the use of probiotics on the patterns and clinical condition of these diseases. Nonetheless, all of the studies fail to evidence the pathophysiology associated to this influence, so that the studied theme lacks clinical trials performed on human beings to stablish concretely a correlation between the modulation of the human intestinal microbiota and anxiety and/or depression.

Key words: Anguish; Anxiety; Depression; Microbiome; Microbiota; Depressive Symptoms

1. INTRODUÇÃO

A Microbiota humana é definida pelo conjunto de micro-organismos que vivem em cavidade oral, pele e, principalmente, trato gastrointestinal.¹Tendo em vista que mais da metade do corpo humano é composto por bactérias, vírus e fungos, acredita-se que o microbioma apresenta grande interferência nos diversos sistemas que compõem o indivíduo.² Desde que o biólogo Elie Metchnikoff conquistou o prêmio Nobel em 1908, ao propor que bactérias que produzem ácido lático são benéficas para a saúde humana, os micro-organismos presentes no indivíduo passaram a chamar mais atenção entre os pesquisadores; além do papel natural de regulação da função intestinal, eles desenvolvem um papel regulatório no humor e na cognição do ser humano, propondo a perspectiva de uma eixo intestino-cérebro.^{3,4}

Nos últimos anos, essa relação entre a microbiota intestinal e o cérebro tem sido bastante relevante acerca de sua influência no desenvolvimento de distúrbios mentais, especialmente a ansiedade e depressão.^{5,6} Esse conhecimento tem ganhado grande visibilidade, já que, atualmente, no planeta, cerca de 300 milhões de pessoas sofrem de depressão e 264 milhões sofrem de ansiedade, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS).⁷ Desse modo, a busca por entender melhor a etiologia dessas doenças, assim como fatores que as influenciam, valida a necessidade de abordar mais profundamente sua associação com o microbioma intestinal humano. Sob essa perspectiva, estudos vêm demonstrando que a modulação da microbiota intestinal humana, tal como número, etiologia e qualidade de bactérias intestinais, pode estabelecer vias de comunicação bidirecional com o cérebro através do sistema nervoso autônomo, sistema nervoso entérico, sistema neuroendócrino e sistema imune ⁶. Assim sendo, acredita-se que uma microbiota balanceada confira benefícios à saúde do indivíduo e, de modo contrário, um desbalanço da população de bactérias possa levar a uma deterioração gastrointestinal, neuroendócrina e imune, interferindo na comunicação existente no eixo intestino-cérebro.^{5,6} Seguindo esse contexto, alguns estudos clínicos elucidam que alterações na população de micro-organismos intestinais estão relacionadas ao desenvolvimento de comportamentos típicos de depressão e ansiedade, assim como pacientes de outras doenças mentais - tais como Parkinson, autismo e distúrbios comportamentais - muitas

vezes apresentam também um desequilíbrio da microbiota, acusando, assim, a provável relação entre esses distúrbios e alterações no eixo citado ^{3,5,8}

Apesar de vários estudos apresentarem uma provável relação entre a modulação da microbiota e o desenvolvimento de depressão e ansiedade, ainda não estão claros os mecanismos fisiopatológicos associados a esses distúrbios e uma disbiose, de modo que, o estabelecimento dessa relação é pouco confiável. Ademais, também carecem de esclarecimento quais tipos de alteração na população de micro-organismos intestinais geram a disbiose e como ela supostamente promove a produção de substâncias neuroquímicas que afetam a homeostase mental, demonstrando, então, sua relevância na área da saúde e a necessidade de aprofundar os conhecimentos sobre o tema. Assim, o presente trabalho realizou uma revisão sistemática com a finalidade de esclarecer a relação entre disbiose e o desenvolvimento de depressão e ansiedade, de modo que torne mais confiáveis os conceitos acerca desse assunto. Os resultados dessa revisão podem oferecer maior embasamento teórico sobre a modulação da microbiota intestinal e sua influência em distúrbios psicológicos, enriquecendo o cenário científico, propiciando maior efetividade e desenvoltura na aplicação médica e estimulando o conhecimento multifatorial dos profissionais de saúde.

2. OBJETIVO

Geral

Analisar a influência da modulação da microbiota intestinal humana no desenvolvimento de depressão e ansiedade.

Específicos

- Analisar os fatores quantitativos da microbiota, assim como os tipos de bactérias, e como eles influenciam na produção de enzimas e hormônios que podem estar associados à fisiopatologia da depressão e da ansiedade.
- Definir como a disbiose influencia na produção de substâncias neuroquímicas que afetam o equilíbrio microbiota-cérebro

3. REVISÃO DE LITERATURA

A microbiota vem sendo amplamente discutida como um dos fatores que influenciam na saúde mental do indivíduo desde que o prêmio Nobel foi designado a um cientista que abordou esse assunto.^{3,4} Essa estrutura se refere ao conjunto de microorganismos encontrados no sistema gastrointestinal humano, pele e mucosas, tendo porções do intestino que podem apresentar, por exemplo, mais de 100 trilhões de bactérias que são essenciais para a saúde.^{1,6,9} No parto normal, o bebê é colonizado, no instante em que nasce, por bactérias do canal vaginal da mãe, de modo que é estabelecida uma essa colonização inicial, simples e instável.¹⁰ O microbioma demonstra-se vital para a saúde do indivíduo no que se refere a homeostase, metabolismo e epitélio intestinal.¹¹ Entretanto, apesar de seu clássico papel na regulação dos órgãos do sistema digestivo, acredita-se que a microbiota também apresente interferência na cognição e humor, sugerindo uma comunicação bidirecional entre o cérebro e o intestino^{4,6}, a qual é orquestrada por diferentes sistemas, incluindo o sistema endócrino, imune e sistema nervoso entérico, sendo chamada de *gut-brain axis* (algo equivalente a “eixo intestino-cérebro”).⁹

O eixo intestino-cérebro, como já mencionado, se trata de uma comunicação bidirecional entre o cérebro e a microbiota intestinal, de modo que essa interação pode resultar em mudanças fisiológicas e patológicas no comportamento do indivíduo, e promover o controle da homeostase.^{3,4,12} De tal maneira, crescentes evidências vêm mostrando que a diversidade de micro-organismos intestinais influencia não só na saúde do sistema digestivo, como também do cérebro, fazendo com que a comunicação entre esses componentes se torne um conceito relevante no âmbito de ‘saúde e doença’.^{3,8} Em adição a isso, alguns achados clínicos demonstram que a microbiota esteja envolvida no funcionamento do cérebro no quesito emocional e de processamento, através, supostamente, de neurotransmissores e do nervo vago.^{8,12} Ainda, diversos peptídeos liberados no intestino também estão amplamente presentes no cérebro ou nos sinais que chegam a ele, e esses peptídeos sofrem modulações a depender de mudanças na microbiota.⁹ Diante disso, tem-se observado que estados de desequilíbrio do microbioma

intestinal humano podem atuar em diversas disfunções cerebrais, incluindo a depressão e a ansiedade.⁸

A depressão, é um termo considerado relativamente novo na história, tendo sido usado pela primeira vez por volta de 1960.¹³ Entretanto, desde os tempos remotos, há registros de reis que alegaram passar por quadros que, em 1854, passaram a ser descritos como alterações periódicas de humor, e os quais, atualmente, receberam uma definição mais complexa.¹³ Diante disso, a Depressão pode ser definida como uma doença na qual o indivíduo apresenta tristeza, irritabilidade, apatia e falta de possibilidade de sentir prazer, porém, não se restringe apenas a alterações de humor, podendo incluir acometimentos cognitivos e psicomotores.¹⁴ Não se sabe ao certo a causa da doença, mas ela pode ter fatores de risco associados à histórico familiar, doenças crônicas e traumas, de infância ou recentes.¹⁵ Desse modo, é possível perceber que a Depressão pode afetar de várias maneiras o indivíduo, tendo grande impacto em sua qualidade de vida no que inclui bem-estar, satisfação e percepção de relacionamentos¹⁶, acometendo mais de 350 milhões de pessoas ao redor do mundo.⁴

Em concomitância, a Ansiedade é uma comorbidade muito prevalente na Depressão¹⁷, sendo uma das mais comuns entre as doenças mentais e a sexta principal causa de deficiência nos indivíduos.¹⁸ Ademais, o termo “Ansiedade” se relaciona não a uma única debilidade, mas a diversos acometimentos, tais como transtorno de pânico, fobia e transtorno de ansiedade generalizada, que, muitas vezes, precedem o estabelecimento da depressão, de modo que são psicopatologias muito associadas em relação a riscos e fundamentos etiológicos.^{17,18} A causa da Ansiedade não é clara, entretanto, acredita-se que, tanto ela como a depressão, estão associadas a fatores econômicos, sociais e culturais, o que reforça a afirmação de que a vulnerabilidade ao desenvolvimento dessas doenças depende de uma mistura de fatores psicológicos, ambientais e biológicos, representando a variabilidade de influências que podem acarretar essas condições.^{16,19,20}

A disbiose, alteração na microbiota, vem sendo associada ao aumento da probabilidade de disfunção cerebral;¹² alguns estudos com roedores mostraram que a indução de uma

desregulação do microbioma, por meio de agentes anti-microbianos, levou a uma mudança de comportamento dessas cobaias, tanto no aspecto mental quanto físico.³ Isso pode ser correlacionado a achados clínicos que propõem associação entre sinais de depressão e ansiedade e efeitos na microbiota, sugerindo seu papel na fisiopatologia cerebral.⁸ Sob a luz dessa perspectiva, foi analisado que pacientes de depressão frequentemente apresentam disfunção do eixo intestino-cérebro, tais como distúrbios de apetite, distúrbios metabólicos ou disfunções gastrointestinais,⁵ reforçando a ideia da comunicação bidirecional entre os órgãos. Estudos relacionados ao assunto apresentarem associação entre a microbiota e comportamentos típicos de depressão e ansiedade em roedores, todavia, ainda existem limitações em interpretar esses achados em humanos, de modo que torna necessário aprofundar as pesquisas sobre o assunto.⁸

Em, ao longo dos anos, foi feito progresso significativo no reconhecimento da importância da relação entre intestino e cérebro. Entretanto, ainda carece de entendimento o mecanismo que relaciona esses componentes ao desenvolvimento de depressão e ansiedade, assim como a compreensão dos fatores moleculares, celulares e fisiológicos envolvidos na comunicação intestino-cérebro.^{3,4,6} Sendo assim, o progresso desse estudo se mostra válido para a comunidade científica, tendo em vista que busca relacionar os trabalhos já contemplados acerca desse assunto e esclarecer os tópicos que ainda se mostram pouco confiáveis.

4. METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma Revisão Sistemática, no qual está sendo usado como parâmetro de padronização o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).^{21,22}

A amostra a ser escolhida visa incluir indivíduos saudáveis e/ou que apresentem depressão, ansiedade, Transtorno Depressivo Maior e/ou Transtorno de Ansiedade Generalizada, excluindo aqueles que apresentem neoplasias, Doença de Crohn ou outras

patologias que destoam do critério de inclusão, e gestantes. Foram excluídos também estudos feitos em roedores.

Ademais, em relação as variáveis presentes no estudo, elas serão divididas quanto à composição da microbiota, patologias presentes nas amostras e diagnósticos dos pacientes. Em relação a fisiologia, serão pesquisados os mecanismos de comunicação do eixo intestino-cérebro, levando em conta também as particularidades dos indivíduos – se presentes - associadas à dieta, prática de exercícios físicos, uso de prebióticos e/ou probióticos e suplementação.

O presente estudo se baseia na estratégia PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes) estabelecida anteriormente, tendo como estratégia de busca: *((microbiota) OR (microbiome)) AND (anxiety) AND (depression)*; os descritores foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde/*Medical Subjects Headings* (DeCS/MeSH). Os artigos selecionados para essa pesquisa serão estudos observacionais (caso-controle, transversal e coorte), descritivos e/ou ensaios clínicos, sendo escolhidos apenas aqueles em que a língua utilizada foi inglês ou português. Serão excluídos revisões de literatura, revisões sistemáticas e capítulos de livros.

Outrossim, os descritores serão aplicados nas bases de dados: Pubmed/Medline, Cochrane e BVS; alguns artigos podem ser incluídos por meio de pesquisa manual em outras plataformas. Desse modo, os estudos encontrados serão reunidos na plataforma RYYAN²³, a fim de remover possíveis duplicadas e proceder com a leitura sistemática de títulos, selecionando aqueles que correspondem à estratégia de busca e aos objetivos da pesquisa.

Primeiramente, será feita a leitura sistemática dos títulos e resumo, a fim de excluir estudos que não abordem microbiota, depressão e/ou ansiedade. Por conseguinte, feitas essas exclusões, os estudos que restarem serão lidos na íntegra e, aqueles que não se enquadrem nos critérios de elegibilidade propostos, serão excluídos, incluindo apenas os artigos que respeitem os critérios de inclusão e exclusão.

Além disso, esse trabalho acompanha a iniciativa STROBE: subsídios para comunicação de estudos observacionais para a garantia de controle de qualidade do projeto.²⁴ Essa ferramenta apresenta um checklist, disponibilizado na plataforma, de 22 itens que são avaliados em cada artigo a fim de qualificar se o estudo analisado preenche os critérios de adequação propostos. Cada uma das questões pode ser pontuada em 0, caso o artigo não cumpra o critério, 0,5, se o critério for cumprido parcialmente, ou 1, quando o critério é completamente cumprido. Desse modo, os estudos mantidos na revisão serão aqueles que somatizarem, no mínimo, 80% da pontuação total (22 pontos), ou seja, 17,6 pontos.

Por fim, consta que essa Revisão Sistemática se encontra registrada na plataforma PROSPERO, correspondendo ao ID: CRD42022295261.

Palavras-chave: Angústia; Ansiedade; Depressão; Microbioma; Microbiota; Sintomas Depressivo.

5. RESULTADOS

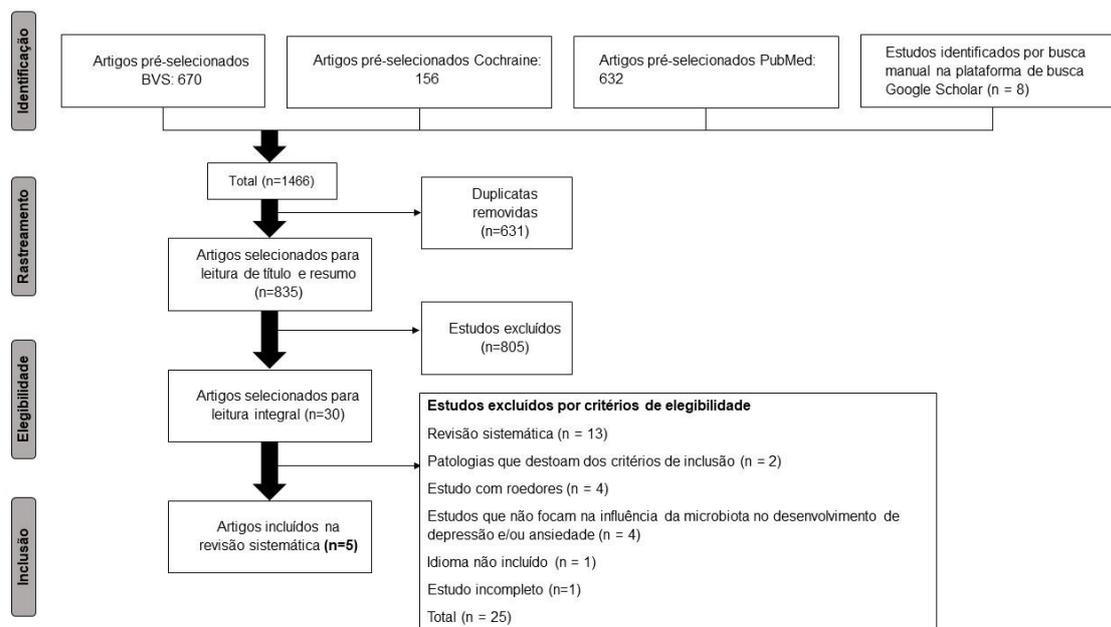


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos

5.1 INCLUSÃO DOS ESTUDOS

Os artigos incluídos foram resultado da estratégia de busca apresentada na metodologia desse estudo, no qual foram encontrados 1458 materiais nas bases de dados BVS, Cochraine e PubMed. Ademais, 8 estudos foram identificados através de busca manual, que é referente à aplicação das palavras “*gut*”, “*depression*” e “*anxiety*” na plataforma *Google Scholar*. Os estudos encontrados pela estratégia de busca foram reunidos na plataforma Rayyan²³, sendo identificadas e excluídas 631 duplicatas. A partir de então, dos 827 artigos restantes, juntamente com os 8 artigos encontrados manualmente (835 no total), foram lidos os títulos e resumos e excluídos aqueles que não abordavam a microbiota, depressão e/ou ansiedade, restando 30 artigos. Em seguida, a partir dos critérios de elegibilidade propostos, esses estudos foram lidos na íntegra, sendo incluídos 5 estudos a serem revisados. Os motivos da exclusão dos estudos lidos integralmente estão listados no fluxograma (Figura 1), variando entre estudos que eram revisões sistemáticas, patologias que destoam dos critérios de inclusão, estudos feitos com roedores (tendo em vista que o foco do presente estudo é a microbiota humana), estudos que não abordam o desenvolvimento de depressão e/ou ansiedade, estudos em idiomas divergentes do inglês e português e, por fim, um estudo incompleto.

5.2 QUALIDADE DOS ESTUDOS

A análise de qualidade dos estudos foi feita através da ferramenta STROBE²⁴, de modo que os artigos Naseribafrouei et al. 2014²⁵, Chung et al. 2019²⁶, Tran et al. 2019²⁷, Jiang et al. 2018²⁸ e Chahwan et al. 2019²⁹, pontuados no quadro 1, serão mantidos na revisão sistemática.

Quadro 1. Pontuação dos artigos segundo o checklist STROBE.

PONTUAÇÃO	Naseribafrouei et al. (2014) ²⁵	Chung et al. (2019) ²⁶	Tran et al. (2019) ²⁷	Jiang et al. (2018) ²⁸	Chahwan et al. (2019) ²⁹
1	0,5	0,5	1	0,5	1
2	1	1	1	1	1
3	0,5	1	1	0,5	1
4	1	1	1	1	1
5	1	0,5	0,5	1	1
6	1	1	0,5	1	1
7	1	1	1	1	0,5
8	1	1	1	1	1
9	1	1	0,5	1	1
10	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	0,5
12	0,5	0,5	0,5	0,5	1
13	0,5	1	0,5	0,5	1
14	0,5	0	0,5	0,5	1
15	1	1	1	1	1
16	1	1	0,5	1	0,5
17	1	1	1	1	1
18	1	1	1	1	0,5
19	0,5	0,5	0,5	0,5	1
20	1	1	1	1	0,5
21	0,5	1	1	1	0,5
22	0,5	0,5	1	0,5	0,5
Total	18	18	20	18,5	18,5

Tabela de pontuação dos estudos. Vermelho equivale a 0 (zero) pontos, amarelo equivale a 0,5 pontos e verde equivale a 1 ponto.

5.3 IDENTIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os estudos identificados foram 3 estudos coorte e 2 ensaios clínicos, variando entre 5 países diferentes: Noruega, Taiwan, China, Estados Unidos e Austrália, como mostra o quadro 2.

Ademais, considerando a população dos cinco artigos incluídos, um total de 361 indivíduos foram analisados, com idades variando entre 18 e 65 anos, incluindo pacientes dos sexos feminino e masculino, pacientes com depressão (37), Transtorno Depressivo Maior (36), ansiedade e/ou Transtorno de Ansiedade Generalizada (40)²⁵⁻²⁹, também evidenciados no quadro 2.

Quadro 2. Identificação e características dos estudos incluídos

Auto r (ano)	Local	Tipo do estudo	Objetivo	Tamanho amostral	Características da amostra	Conclusão
Nase ri ba f rou e i et al. 2014 25	Norueg a	Estudo coorte	Investigar a correlação entre a microbiota fecal humana e depressão	(n=55)	Pacientes com depressão (n=37) Pacientes sem depressão (n=18)	Foi identificada relação significativa entre a microbiota intestinal humana e a depressão.
Chu ng et al. 2019 26	Tawian	Estudo coorte	Identificar alvos na microbiota para Transtorno Depressivo Maior (TDM) e avaliar alvos da microbiota de TDM relacionados a depressão, ansiedade ou estresse.	(n=73)	Indivíduos de 20 a 65 anos • TDM (n=36) Controle (n=37)	23 alvos na microbiota associados ao Transtorno Depressivo Maior e relação desses alvos com a depressão, ansiedade e estresse.
Tran et al. 2019 27	EUA	Ensaio clínico	Investigar o efeito de probióticos de variadas espécies na ansiedade.	(n=86)	Estudantes de universidades entre 18 e 31 anos	Probióticos têm potencial terapêutico, mas necessitam de mais análise como terapêutica contra a ansiedade.

Continuação do quadro 2. Identificação e características dos estudos incluídos

Jiang et al. 2018 ²⁸	China	Estudo coorte	Analisar a composição da microbiota em pacientes com Transtorno de Ansiedade Generalizada e pacientes saudáveis do grupo controle.	(n=76)	Pacientes entre 21 e 55 anos <ul style="list-style-type: none"> • TAG em estado ativo (n=40) Controle (n=36)	A disbiose durante o Transtorno de Ansiedade Generalizada em atividade se apresenta com alterações estruturais e na composição do microbioma.
Chahwan et al. 2019 ²⁹	Austrália	Ensaio clínico	Analisar o efeito do consumo de probióticos sobre a redução de sintomas depressivos.	(n=71)	Sexo feminino: 70% Caucasianos: 67% Ausência de passado médico relevante: 69%	Evidências indicam que o consumo de probióticos pode alterar padrões cognitivos associados à depressão.

5.4 ANÁLISE DA MICROBIOTA DOS INDIVÍDUOS

Em relação aos resultados apresentados nos estudos, todos eles discutiram a característica da microbiota humana em pacientes com e sem comorbidades psicológicas. Os artigos abordam a composição da microbiota especialmente à nível de filo, acerca do qual, a maioria dos artigos constatou uma predominância dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* na composição intestinal humana.^{25,26,28,29}

O estudo de Naseribafrouei et al. (2014)²⁵ demonstrou que em níveis mais baixos, não foram encontradas diferenças relevantes entre os pacientes com e sem depressão, de modo que nenhuma Unidade Taxonômica Operacional (OTU, em inglês, *operational taxonomic*

unit) pôde ser associada unicamente com a doença. Todavia, apesar de não ter sido evidenciada associação entre a diversidade de espécies e a depressão, o estudo demonstra que um maior número de OTU estava mais presente em pacientes com depressão do que aqueles sem a doença. Em relação ao Domínio, foi evidenciada uma baixa representatividade de *Bacteroidales* em pacientes de depressão.²⁵ Por outro lado, o estudo feito por Jiang et al. (2018)²⁸ apresentou resultados diferentes em relação a pacientes com Transtorno de Ansiedade Generalizada; no que diz respeito a OTU, que se mostrou relevante nesse estudo, a riqueza da microbiota intestinal mostrou-se reduzida em pacientes com TAG, comparado ao grupo de indivíduos saudáveis. Ademais, à nível de Filo, *Firmicutes* se mostrou significativamente diminuído nos doentes, concomitantemente a uma maior representação de *Fusobacteria e Bacteroidetes*.²⁸

Ademais, Chung et al. (2019)²⁶, que também abordou a abundância de Firmicutes e Bacteroidetes em sua investigação acerca do Transtorno Depressivo Maior, encontrou prevalência de Firmicutes nos doentes (em relação ao grupo saudável), enquanto os Bacteroidetes apresentaram maior representação no grupo saudável, contrastando com o estudo que abordou TAG.^{26,28}

Já o artigo Tran et al. (2019)²⁷ aborda 5 grupos diferentes, dos quais o grupo A, que apresentou alto nível de Unidade de Formação de Colônia e alto número de espécies, demonstrou controle da ansiedade com o uso de probióticos, enquanto o grupo B (alto nível de Unidade de Formação de Colônia e baixo número de espécies) apresentou diminuição significativa em ansiedade de pânico. No grupo C, grupo-controle, nenhuma mudança significativa foi apresentada. Enquanto o grupo D (baixo nível de Unidade de Formação de Colônia e alto número de espécies) e o grupo E (baixo nível de Unidade de Formação de Colônia e baixo número de espécies) apresentaram diminuição da ansiedade neurofisiológica e diminuição de efeitos negativos, respectivamente.²⁷ O autor correlacionou fatores como preocupação, controle da ansiedade, modulação negativa do humor e afetividade negativa à ansiedade, e usou as escalas de PANAS (Positive and Negative Affect Scale) e Escala de Ansiedade de Beck (BAI), e os questionários de Inventário de Controle da Ansiedade – Revisado (ACQ-R), Regulação Negativa do Humor (NMR) e Questionário de Preocupações do Estado da Pensilvânia (PSWQ) para

mensurar os resultados entre os grupos. Chahwan et al. (2019), por outro lado, analisou pacientes em uso de placebo e uso do probiótico; em sua análise, não foram encontradas alterações entre em relação a diversidade alfa ou a diversidade beta dos pacientes, porém, o estudo evidenciou uma relação entre o alto número de OTU *Ruminococcus gnavus* e a pontuação dos pacientes na Escala de Ansiedade e Estresse (DASS). Esses itens, assim como demais características dos estudos, podem ser visualizados e comparados no quadro 3.

Quadro 3. Análise da microbiota dos indivíduos

Autor (ano)	Microbiota	Uso de probióticos	Diagnóstico do acometimento psiquiátrico	Associação da microbiota aos transtornos
Naseribafrouei et al. 2014 ²⁵	<i>Bacteroidetes</i> e <i>Firmicutes</i> (<i>predomina Bacteroides ovatus</i>)	Sem uso de probióticos	Escala de Depressão de Montgomery-Asberg.	Presença de relação entre o número de OTU e diagnóstico de depressão
Chung et al. 2019 ²⁶	<i>Actinobacteria</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Firmicutes</i> e <i>Proteobacteria</i>	Sem uso de probióticos	DSM-5 e inventário de depressão de Beck	Presença de relação entre a composição da microbiota e o diagnóstico de TDM
Tran et al. 2019 ²⁷	Análise quantitativa: Unidade de Formação da Colônia (Colony-forming unit – CFU)	Uso de probióticos	Inventário de Ansiedade de Beck e ACQ-R	Relação entre o uso de probióticos e diminuição nos sintomas de ansiedade
Jiang et al. 2018 ²⁸	<i>Firmecutes</i> , <i>Fuspbacteria</i> e <i>Bacteroidetes</i>	Sem uso de probióticos	DSM-5 e HAMA	Presença de relação entre a composição da microbiota e a diversidade de espécies e o Transtorno de Ansiedade Generalizada.
Chahwan et al. 2019 ²⁹	<i>Bacteroidetes</i> e <i>Firmicutes</i>	Uso de probióticos	Inventário de Beck (BDI-II)	Não houve relação entre o uso de probiótico e os sintomas de depressão

6. DISCUSSÃO

Cada vez mais é estudada a crescente associação entre os componentes do bioma gastrointestinal e o desenvolvimento de doenças mentais relacionadas à alteração de humor^{26,27}, tendo em vista que muitos estudos feitos até a atualidade propuseram uma relação entre a microbiota intestinal e a produção de algumas substâncias que coordenam certas funções cerebrais, tais como a dopamina, serotonina e noradrenalina²⁷. Desse modo, os artigos selecionados para esse estudo relacionam a composição da microbiota humana e sua relação com o desenvolvimento de sinais e sintomas relativos à depressão e/ou ansiedade^{25,26,28}, além de correlacionar esses fatores ao uso de probióticos.^{27,29}

Todos os artigos analisados demonstram uma relação entre modulações da microbiota humana e o quadro clínico de pacientes com depressão^{25,29}, ansiedade²⁷, Transtorno Depressivo Maior²⁶ ou Transtorno de Ansiedade Generalizada²⁸, seja pela diferença de microbioma entre os pacientes afetados pela doença e os não afetados^{25,26,28} ou pela relação entre o uso de probióticos e os sintomas apresentados pelos indivíduos que apresentam depressão e/ou ansiedade.^{27,29}

Chung et al. (2019) e Jiang et al. (2018) ao analisarem a composição da microbiota, demonstraram em seus estudos que, à nível de filo, Bacteroidetes e Firmicutes apresentaram abundâncias diferentes nos pacientes de Transtorno de Ansiedade Generalizada²⁸ e Transtorno Depressivo Maior²⁶ em relação aos pacientes dos grupos controle. Chung et al. (2019) expõe que Firmicutes se apresentaram aumentados em pacientes com TDM, enquanto Bacteroidetes se mostraram diminuídos nesse mesmo grupo. Já no estudo de Jiang et al (2018), o autor evidencia maior população de Bacteroidetes e menor população de Firmicutes em pacientes com TAG. Outrossim, em uma visão mais generalizada da microbiota, a análise PERMANOVA (Permutation Multivariate Analysis of Variance) evidenciou diferença entre grupos-controle e pacientes de ambos os estudos. Entretanto, de acordo com o índice Shannon, nenhum dos dois estudos apresentaram diferença significativa entre os grupos-controle e os pacientes de TAG e TDM.^{26,28}

Ademais, Jiang et al. (2018) também analisa a microbiota utilizando Unidades Taxonômicas Operacionais (OTU's), assim como Naseribafrouei et al. (2014). Nesse contexto, ele afirma que, baseado no número de OTU's observadas, a variedade da microbiota intestinal se apresentou diminuída nos 40 pacientes de TAG em relação aos 36 pacientes de grupo-controle. De modo contrário, Naseribafrouei et al. (2014) evidencia que não houve diferença entre os pacientes com e sem depressão em relação à riqueza de espécies, mas houve diferença em relação à quantidade de OTU's; o autor afirma que houve um maior número de OTU's nos pacientes diagnosticados com depressão do que naqueles sem a doença. Entretanto, nesse estudo, nenhuma OTU de forma isolada apresentou correlação significativa com os pacientes depressivos, demonstrando que a associação se deu de forma quantitativa e não em relação à especificidade dos micro-organismo, ao contrário de Jiang et al. (2018), que apresenta associação da microbiota com a doença (TAG) de forma qualitativa com a variedade de OTU's. A evidência do estudo de Naseribafrouei et al. (2014) foi testada usando o método de análise quimiométrica PLS-DA, o qual conseguiu identificar de forma correta quais eram os pacientes que tinham depressão, confirmando a relação feita entre o número de OTU's e os pacientes acometidos pela doença.

Já em relação ao uso de probióticos, Tran et al. (2019) observou que os probióticos com altos nível de CFU e baixa contagem de espécies, de maneira geral, estavam associados à diminuição de ansiedade de pânico e preocupação e com o aumento do controle da ansiedade e da afetividade positiva. Tais resultados podem ser associados à efetividade do uso de probióticos na diminuição das manifestações da ansiedade, o que fortalece a proposta de que a modulação da microbiota intestinal humana interfere nos quadros clínicos das doenças abordadas. Porém, contrapondo esses resultados, em relação à depressão, Chahwan et al. (2019) expõe que não encontrou diferenças significativas em relação à diversidade alfa (abundância de espécie) e beta (composição da comunidade) entre os pacientes pré e pós-tratamento, tanto dos que usaram placebo quanto os que usaram o probiótico, sugerindo que o uso do probiótico não teve interferência no quadro dos pacientes com depressão. Esses achados paradoxais aquecem a necessidade de novas pesquisas acerca do uso de probióticos em pacientes com depressão e/ou ansiedade, a fim

de confirmar a relevância do uso dessa substância para alteração do quadro clínico em uma doença e em outra não, além de buscar a fisiopatologia associada ao uso.

Todavia, em relação à análise da microbiota, Chahwan et al. (2019), assim como Jiang et al. (2018) e Naseribafrouei et al. (2014), usou OTU como medida e demonstrou associação positiva entre a OTU *Ruminococcus gnavus* com o teste DASS de depressão, sugerindo uma possível relação entre essa OTU e a depressão, porém, contradizendo os outros dois autores no que diz respeito a existência de uma OTU em associação à doença estudada de forma isolada. O filo Ruminococcus foi evidenciado em dois estudos tendo associação ao TAG ou a depressão^{28,29}, de modo que se apresentou diminuído nos pacientes com transtorno de ansiedade e aumentado nos pacientes de depressão, denotando uma relação opostas entre as duas doenças^{28,29}. Essa relação também chama atenção no que diz respeito à variedade e número de OTU; nos pacientes com TAG, a variedade de Unidades Taxonômicas se apresentou aumentada²⁸, enquanto nos pacientes de TDM, o número de OTU foi diminuído em relação ao controle.

Além disso, os estudos consideraram como disbiose a alteração de número ou variedade da microbiota dos participantes acometidos em relação ao grupo controle, de modo que todos eles foram capazes de associar uma alteração na microbiota ao quadro de doenças associadas a depressão e/ou ansiedade. Outrossim, nenhum deles explicitou os mecanismos fisiológicos e/ou químicos associados à disbiose e aumento, diminuição ou presença de sintomas dos pacientes, sendo esse um fator limitante para a construção desse estudo. A elucidação desse tema também é dificultada por deficiência de ensaios clínicos com seres humanos, tendo em vista que a maioria dos ensaios existentes foram feitos com roedores.

Sendo assim, esse estudo corresponde parcialmente ao seu objetivo; é possível explicitar a influência da modulação da microbiota intestinal humana, incluindo os fatores quantitativos e qualitativos, no desenvolvimento de doenças que permeiam a depressão e ansiedade. Porém, devido às limitações dos artigos que discutem esse tema, essa revisão não é capaz de elucidar como a microbiota influencia na produção de enzimas, hormônios

e/ou substâncias neuroquímicas associados à manifestação das doenças, falhando em cumprir totalmente os objetivos aos quais o estudo se propõe. Por conseguinte, a produção de ensaios clínicos em seres humanos deve ser incentivada a fim de suprir as carências que foram citadas e compor melhor o arcabouço teórico desse estudo em ascensão, visando conseguir aplicar os achados de forma concreta na prática médica.

7. CONCLUSÃO

A modulação quantitativa e qualitativa da microbiota humana apresenta associação com quadros de depressão e ansiedade. Entretanto, não está esclarecido como se dá esse mecanismo, de modo que o tema carece de aprofundamento e ensaios clínicos que busquem elucidar esses detalhes, a fim de incluir o tema, de forma mais concreta e embasada, na prática médica.

REFERÊNCIAS

1. Gonçalves M. Estudo descritivo. [Projeto de Pós-Graduação]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, Porto; 2014.
2. Gallagher J. A maior parte do seu corpo não é humana – e é nova aposta de cientistas para vencer doenças. 11 abril 2018. [Internet]. BBC NEWS. [Acesso em 10 out 2021]. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-43716220>
3. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: From bowel to behavior. *Neurogastroenterology and Motility*. [Internet]. 2011 [acesso em 04 jun. 2022]; 23(3):187–92. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x>
4. Du Y, Gao XR, Peng L, Ge JF. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. [Internet]. 2020 [acesso em: 04 jun. 2022]; Vol. 6, *Heliyon*. Elsevier Ltd; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32529075/#:~:text=An%20imbalance%20in%20the%20microbiota,interpret%20the%20pathogenesis%20of%20depression.>
5. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018.
6. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. Vol. 36, *Trends in Neurosciences*. [Internet] 2013 [acesso em: 4 jun.2022]; p. 305–12. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166223613000088>
7. OMS. Organização Mundial de Saúde. Relatório Mundial de Violência e Saúde. Genebra: OMS, 2002.
1. Gonçalves M. Estudo descritivo. [Projeto de Pós-Graduação]. Porto: Universidade Fernando Pessoa, Porto; 2014.

2. Gallagher J. A maior parte do seu corpo não é humana – e é nova aposta de cientistas para vencer doenças. 11 abril 2018. [Internet]. BBC NEWS. [Acesso em 10 out 2021]. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-43716220>
3. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: From bowel to behavior. *Neurogastroenterology and Motility*. [Internet]. 2011 [acesso em 04 jun. 2022]; 23(3):187–92. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x>
4. Du Y, Gao XR, Peng L, Ge JF. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. [Internet]. 2020 [acesso em: 04 jun. 2022]; Vol. 6, *Heliyon*. Elsevier Ltd; Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32529075/#:~:text=An%20imbalance%20in%20the%20%22microbiota,interpret%20the%20pathogenesis%20of%20depression.>
5. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018.
6. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. Vol. 36, *Trends in Neurosciences*. [Internet] 2013 [acesso em: 4 jun.2022]; p. 305–12. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166223613000088>
7. Martin CR, Mayer EA. Gut-Brain Axis and Behavior. In: *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*. S. Karger AG; 2017. p. 45–53.
8. Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. Vol. 15, *Neurotherapeutics*. Springer New York LLC; 2018. p. 36–59.
9. Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD). [Internet]. São Paulo. [Acesso em: 14 jun. 2022]. Disponível em: <https://www.sbd-sp.org.br/geral/a-microbiota-humana/>
10. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. Vol. 32, *Journal of Veterinary Internal Medicine*. Blackwell Publishing Inc.; 2018. p. 9–25.

11. Dinan TG, Cryan JF. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. Vol. 46, Gastroenterology Clinics of North America. W.B. Saunders; 2017. p. 77–89.
12. Rufino S, Silveira Leite R, Freschi L, Kitizo Venturelli V, Siqueira de Oliveira E, Antonio Morato Mastrorocco Filho D. Aspectos Gerais da Depressão e Ansiedade. [internet]. 2018 [acesso em: 04 jun. 2022]. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/11/095_ASPECTOS-GERAIS-SINTOMAS-E-DIAGN%C3%93STICO-DA-DEPRESS%C3%83O.pdf
13. Porto J. Conceito e diagnóstico. [Internet]. 1999 [acesso em: 25 mai. 2022]. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500003>
14. Entenda quais são os fatores de risco para a depressão - Hospital Santa Mônica. [cited 2022 Jun 13]; Available from: <https://hospitalsantamonica.com.br/entenda-quais-sao-os-fatores-de-risco-para-a-depressao/>
15. Hofmann SG, Curtiss J, Carpenter JK, Kind S. Effect of treatments for depression on quality of life: a meta-analysis*. Vol. 46, Cognitive Behaviour Therapy. Routledge; [Internet] 2017; [acesso em: 05 jun. 2022] p. 265–86. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5663193/>
16. Garber J, Brunwasser SM, Zerr AA, Schwartz KTG, Sova K, Weersing VR. Treatment and Prevention of Depression and Anxiety in Youth: Test of Cross-Over Effects. Depression and Anxiety. [Internet]. 2016 [acesso em: 05 jun. 2022];33(10):939–59. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5094283/>
17. Lee Y, Kim YK. Understanding the Connection Between the Gut-Brain Axis and Stress/Anxiety Disorders. 1920; Available from: <https://doi.org/10.1007/s11920-021-01235-x>
18. Malhi GS, Mann JJ. Depression. Vol. 392, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2018. p. 2299–312.
19. Bear T, Dalziel J, Coad J, Roy N, Butts C, Gopal P. The microbiome-gut-brain axis and resilience to developing anxiety or depression under stress. [Internet].

- 2021 [acesso em: 05 jun. 2022]. Vol. 9, *Microorganisms*. MDPI AG; 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/4/723#>
20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration [Internet]. Available from: www.annals.org
 21. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. [Internet]. 2015 Jun [acesso em: 05 jun. 2022]; 24(2):335–42. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000200017
 22. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016 Dec 5;5(1).
 23. Inacio Bastos F, Maria Ferreira Magnanini Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva II MI, Oswaldo Cruz Rio de Janeiro F, Malta M. Monica Malta I Leticia Oliveira Cardoso II [Internet]. Vol. 44, *Rev Saúde Pública*. 2010. Available from: <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>
 25. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology and Motility*. 2014;26(8):1155–62.
 26. Chung YCE, Chen HC, Chou HCL, Chen IM, Lee MS, Chuang LC, et al. Exploration of microbiota targets for major depressive disorder and mood related traits. *J Psychiatr Res*. 2019 Apr 1;111:74–82.
 27. Tran N, Zhebrak M, Yacoub C, Pelletier J, Hawley D. The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. *J Affect Disord*. 2019 Jun 1;252:271–7.
 28. Jiang H yin, Zhang X, Yu Z he, Zhang Z, Deng M, Zhao J hua, et al. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*. 2018 Sep 1;104:130–6.

29. Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord.* 2019 Jun 15;253:317–26.