

Intestino e humor: Revisão Bibliográfica sobre Modulares Intestinais Associados aos Polifenóis no Tratamento da Depressão

Poliana Ribeiro de Carvalho¹, Poliana Caroline Lopes², Gabriela Franco de Almeida^{3,1}

Resumo: A depressão é uma condição multifatorial crescente na sociedade e geradora de prejuízos na vida dos indivíduos. Rita (nome fictício) em um episódio de crise depressiva apresentou melhora no humor utilizando uma combinação de antidepressivo com medicação intestinal. Diante disto, este trabalho visa compreender e demonstrar a relação eixo intestino-humor e sua atuação. Para tal, foi realizado um levantamento bibliográfico entre os anos de 2015 a 2020 na base de dados PubMed. Os critérios de inclusão foram: data, “depression”; polyphenols; inflammation; gut microbiota; e neuroinflammation”. Dentre os 238 artigos encontrados, somente 5 relacionavam a neutralização de EROS e modulação intestinal com polifenóis e probióticos. Há uma relação evidente entre intestino-humor, porém ainda não totalmente elucidada na ciência. Propõe-se aqui demonstrar o uso dos moduladores intestinais associados aos polifenóis como uma estratégia alternativa de tratamento coadjuvante no transtorno depressivo.

Palavras-Chaves: Microbiota intestinal; EROS; antioxidantes; neuroinflamação; transtornos psicológicos; Estresse.

Intestine and Mood: A Bibliographical Review about the Association of Intestinal Modulators and Polyphenols for the Treatment of Depression

Abstract: Depression is a multifactorial condition that's been sprawling in today's society, causing damage in individuals' lives. During episodes of depressive crisis, Rita's shown mood improvement using a combination of antidepressant and drugs for intestinal treatment. Therefore, the present research aims to understand and demonstrate the relationship between gut and mood and its performance, in order to envision and discuss a new therapeutic approach, associating intestinal modulators and polyphenols for the treatment of depression. To achieve that, a bibliographic search was carried out in a specific database, encompassing articles published in English, from 2015 to 2020. There is a noticeable relationship between gut and mood, but it's still not fully elucidated. This work proposes to demonstrate the use of intestinal modulators associated with polyphenols as an alternative strategy for supporting the treatment of depressive disorder.

Keywords: Intestine microbiota; ROS; Antioxidant; Neuroinflammation; Psychological disorders; Stress.

¹ Graduada em nutrição, Mestranda no Instituto de Genética e Bioquímica pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU) – polianaribeironutri@gmail.com Uberlândia- Minas Gerais (MG) - Brasil

² Graduanda em psicologia pela Faculdade Pitágoras de Uberlândia - poliana.cl@hotmail.com Uberlândia - Minas Gerais (MG) – Brasil

³ Professora de Psicologia, doutorado, Instituto de Psicologia da Universidade Estadual de Minas Gerais. gabrielafrancoalmeida@hotmail.com, Ituiutaba, MG, Brasil. (Autora correspondente).

Introdução

A escrita deste estudo teórico surgiu da prática, a partir do acompanhamento psicológico de uma paciente de 68 anos, que aqui chamaremos de Rita. A paciente em questão é acompanhada por uma das autoras deste artigo desde 2014, apresenta histórico de transtornos de humor na família e há mais de vinte anos faz uso de antidepressivos. No início de 2019, isto é, em seu sexto ano de acompanhamento psicológico, Rita manifestou pela segunda vez, desde o início da psicoterapia, uma crise depressiva. Como sugestão da terapeuta, Rita procurou novamente o médico psiquiatra para ajustar sua medicação. Como não foi bem atendida em seu médico de costume, resolveu procurar outro profissional, que combinou o antidepressivo de Rita com uma medicação intestinal.

A melhora do quadro de humor da paciente foi notória e rápida, reforçando sua adesão à medicação. Há um ano, então, Rita faz uso combinado dessas medicações, atribui sua melhora à essa novidade terapêutica e ainda não apresentou sintomas de “recaída”. A partir dessa experiência, nos surgiu a curiosidade em procurarmos elementos mais científicos da relação intestino-humor e, portanto, nos surgiu a pergunta norteadora deste trabalho: “Podem os moduladores intestinais, quando associados aos polifenóis, atuarem na via serotoninérgica como coadjuvantes terapêuticos na depressão maior?”

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2017), há um crescimento exponencial de pessoas que apresentam transtornos depressivos e ansiosos na sociedade contemporânea. Conforme WHO (2018) o número médio de pessoas em estado depressivo no mundo no ano de 2018 era de aproximadamente 350 milhões, o que compreende uma parcela expressiva da população mundial experienciando e tendo que lidar com um importante sofrimento.

À vista disso, e das influências que essas condições podem trazer a qualidade de vida desses indivíduos, dá-se importante o estudo de fatores que favorecem o desenvolvimento e tratamento desses transtornos, em especial os transtornos depressivos, por serem a principal causa de incapacidade no mundo.

Os transtornos depressivos caracterizam-se como uma condição em que há no indivíduo a presença de uma tristeza significativa, sentimento de culpa, perda de interesse ou prazer em atividades da vida que antes faziam sentido, baixa autoestima, perturbação no sono e no apetite, sensação de cansaço e dificuldades de concentração (OMS, 2017).

Estes consistem em uma condição multifatorial, ou seja, não podem ser atribuídos unicamente a uma causa, sendo então transpassados por fatores biológicos, psicológicos e

sociais. Dentre esses condicionantes, iniciou-se nos últimos anos discussões acerca da contribuição da alimentação no processo de adoecimento e de tratamento da depressão (WESTFALL e PASINETTI, 2018).

Segundo vários relatos na literatura, a ingestão balanceada de macro e micronutrientes exerce um papel crucial para a homeostase do organismo (HUANG et al., 2019). O padrão alimentar que hoje encontramos em estudos epidemiológicos é o denominado ocidental e consiste em uma alimentação com alto teor de carboidratos de rápida absorção, chamados de simples, açúcares e ácidos graxos saturados (COMMITTEE ON ACCELERATING PROGRESS IN OBESITY PREVENTION et al., 2012; OLSON et al., 2013; MENDIS, 2014). O eixo cérebro-intestino possui comunicação direta entre o trato gastrointestinal principalmente do intestino e o Sistema Nervoso Central (SNC) com ênfase no centro cognitivo e emocional (BUROKAS et al., 2015).

Isto posto, e diante da complexidade do desenvolvimento de um quadro depressivo e seu tratamento, é relevante um olhar sobre os prejuízos e benefícios que o padrão alimentar pode proporcionar ao processo saúde e doença do indivíduo (WESTFALL e PASINETTI, 2018).

Por conseguinte, o objetivo deste trabalho é compreender e demonstrar, a partir de pesquisa bibliográfica, a relação entre intestino-humor e como essa multidisciplinaridade metabólica atua a fim de vislumbrar a associação dos moduladores intestinais aos polifenóis como uma nova abordagem terapêutica coadjuvante no tratamento da depressão.

Materiais e Métodos

Com o intuito de compreendermos e demonstrarmos a relação existente entre o intestino e o humor e a atuação dos moduladores intestinais associados aos polifenóis no tratamento da depressão, optamos por realizar uma revisão à bibliografia disponível.

Para tal estudo, buscamos trabalhos na base de dados “Pubmed” foi utilizado como critérios de inclusão: artigos somente na língua inglesa publicados entre 2015 e 2020 com os descritores “depression”; polyphenols; inflammation; gut microbiota; e neuroinflammation”.

Ademais, diante da necessidade de outras buscas, afim de adquirir conhecimento necessário para compreender os artigos que resultaram em nosso artigo de revisão, foi utilizado pesquisas complementares os descritores: Inflammation; Polyphenols; Depression; Gut Microbiota; Mood disorders; Western diet; Gut permeability; ROS; Antioxidants; neuroinflammation.

Resultados e Discussões

Durante as pesquisas na base de dados “Pubmed” foram encontrados cerca de 238 artigos publicados entre 2015 e 2020. Notoriamente entre os anos de 2018 e 2019 ocorreu um aumento no número de publicações relacionadas a temática, dado que, neste período, encontramos o dobro de estudos ao compararmos a quantidade de publicações aos anos anteriores da ciência.

Dentre os 238 artigos encontrados, somente 5 relacionavam a neutralização de EROS e modulação intestinal com polifenóis e probióticos como uma abordagem terapêutica na depressão, sendo que, estes nortearam o nosso estudo e estão demonstrados na tabela 1.

Tabela 1: Compilado de artigos utilizados no preparo manuscrito

Título	Tipo de Estudo	Descritores	Mês/Ano de Publicação	Referência
The Gut Microbiota Links Dietary Polyphenols with Management of Psychiatric Mood Disorders	Revisão	Gut; Depression; Inflammation Polyphenols	nov/19	WESTFALL, Susan; PASINETTI, Giulio Maria. The gut microbiota links dietary polyphenols with management of psychiatric mood disorders. <i>Frontiers in neuroscience</i> , v. 13, p. 1196, 2019.
Gut-microbiota-brain axis in depression: the role of neuroinflammation	Revisão	Gut; Depression; Inflammation	nov/19	CARLESSI, Anelise S. et al. Gut microbiota–brain axis in depression: The role of neuroinflammation. <i>European Journal of Neuroscience</i> , 2019.
The Role of the Gut Microbiota in the Metabolism of Polyphenols as Characterized by Gnotobiotic Mice	Revisão	Gut; Depression; Inflammation Polyphenols	jun/18	PASINETTI, Giulio Maria et al. The role of the gut microbiota in the metabolism of polyphenols as characterized by gnotobiotic mice. <i>Journal of Alzheimer's Disease</i> , v. 63, n. 2, p. 409-421, 2018
Pomegranate Peel Polyphenols Reduce Chronic Low-Grade Inflammatory Responses by Modulating Gut Microbiota and Decreasing Colonic Tissue Damage in Rats Fed a High-Fat Diet	Ensaio Clínico	Gut; Depression; Inflammation	dez/19	ZHAO, Shengjuan et al. Pomegranate peel polyphenols inhibit lipid accumulation and enhance cholesterol efflux in raw264. 7 macrophages. <i>Food & function</i> , v. 7, n. 7, p. 3201-3210, 2016.
Polyphenols in the Management of Brain Disorders: Modulation of the Microbiota-Gut-Brain Axis	Revisão	Gut; Depression; Inflammation Polyphenols	jan/20	SERRA, Diana; ALMEIDA, Leonor M.; DINIS, Teresa CP. Polyphenols in the management of brain disorders: Modulation of the microbiota-gut-brain axis. In: <i>Advances in Food and Nutrition Research</i> . Academic Press, 2020. p. 1-27.

Fonte: Autoras, 2020.

Os resultados encontrados nesses cinco artigos sobre a relação do intestino com o humor e a combinação de moduladores intestinais aos polifenóis encorpam a discussão e a possibilidade de uma nova abordagem terapêutica no tratamento da depressão. Nestes, foi retratado desde uma retrospectiva social e histórica dos hábitos alimentares da população, até dados mais específicos de aspectos químicos e nutricionais e as informações encontradas corroboram com as de outros artigos da literatura, conforme apresentamos abaixo.

Dietas ocidentais e sua relação com depressão

O advento da globalização trouxe inúmeras mudanças à sociedade, sendo uma delas, as alterações no padrão cultural alimentar. Esse novo padrão de alimentação começou a se construir devido ao aumento da oferta de alimentos em livre demanda, o emprego da tecnologia na indústria de alimentos para produção em larga escala, queda nutricional dos produtos oferecidos e conseqüentemente um maior tempo de conservação através da açúcares, gorduras, sal e outros aditivos para a vida útil do produto, como também, a redução do tempo que antes era destinado para consumo, facilitando a preferência de alimentos processados (CHRIST et al., 2018).

Informações encontradas em um dos artigos escolhidos como foco dessa revisão demonstram que a ingestão do padrão alimentar característico das dietas ocidentais de forma crônica, pode causar prejuízos ao metabolismo, principalmente se aliado ao estilo de vida sedentário. A inatividade e o alto consumo energético, podem gerar acúmulo de gordura, ganho de peso, inflamação sistêmica por meio de mecanismos relacionados a adiposidade, como ativação do gene NLRP3 (WONG et al., 2016), disbiose na microbiota intestinal por meio da produção de citocinas inflamatórias, que são liberadas quando há absorção em excesso de gorduras e substâncias estranhas ao intestino, o que gera ativação do sistema imune por vias inflamatórias que se estende por todo o organismo (CARLESSI et al., 2019).

Há evidências recentes de que a existência de processos inflamatórios, neuroinflamação, ativação microglial elevada, alterações na microbiota intestinal e nos níveis de citocinas, desequilíbrio dos metabólitos do triptofano e níveis alterados de fator neurotrófico derivado do cérebro, podem influir nos comportamentos e emoções e conseqüentemente na manifestação dos sintomas depressivos (WESTFALL e PASINETTI, 2018; DELPECH et al., 2016; JOHNSON e KAFFMAN, 2018; RÉUS et al., 2017).

Inflamação intestinal e ativação do sistema imune

O intestino é um componente do Trato Gastro Intestinal (TGI) e é revestido por um epitélio que comporta uma diversidade de microrganismos, aproximadamente trilhões de formas celulares que atuam de maneira organizada e sinérgica, possuem perfis metabólicos variados e é denominada de microbiota intestinal. A microbiota intestinal recebe influência direta da alimentação, uso de antibióticos, medicamentos em geral, estresse, entre outros (QUIGLE, 2017). Cada indivíduo possui uma microbiota de características individuais, sendo assim, esse órgão possui grande relevância endócrina e se torna cada vez mais importante metabolicamente (YATSUNENKO et al., 2012).

A composição da microbiota parece ser benéfica quando apresenta uma maior proporção de bactérias como *Bifidumbacteria infantis*, as quais são anaeróbicas de origem gram positivas e produzem efeitos como: melhora no aumento da produção de triptofano, streptococcus e enterococcus, estes atuam diretamente na melhora da produção de serotonina (SCHOUSBOE e WAAGEPETERSEN, 2007), diminui o PH intestinal e auxilia na construção de barreiras biológicas, pois secretam compostos antimicrobianos (KIM et al., 2018) e parece também inibir a ativação de NLRP3 (WESTFALL e PASINETTI, 2018).

Quando ocorre um desequilíbrio na microbiota por meio de quaisquer vias de influência supracitadas, por exemplo, desequilíbrios como a disbiose, uma possível consequência desse processo é o aumento da permeabilidade da barreira intestinal (BIAGI et al., 2016). A permeabilidade aumentada facilita a translocação bacteriana e seria a principal entrada de microrganismos patogênicos na barreira intestinal. Quando somamos a inflamação já instalada pela disbiose e a translocação, temos um aumento da produção da inflamação.

A permeabilidade intestinal aumentada, facilita a passagem de substâncias que foram adquiridas pelo consumo crônico de uma dieta ocidental, como as endotoxinas metabólitos do aumento de Lipopolissacarideo (LPS) (NOBLE, HSU e KANOSKI, 2017) e citocinas pro - inflamatórias, Fator de Necrose Tumoral e Interleucina 1 β (TNF α e IL-1 β), que juntos podem ativar diversos receptores inflamatórios, inclusive a cascata NF-KB, pois é expressa majoritariamente na inflamação crônica (BROWN, SADARANGANI e FINLAY, 2013).

Está clara a relação contida em um dos artigos escolhidos como foco desta revisão, entre maiores proporções de *Bifidumbacteria* e *Eubacteria* e maior produção intestinal de alguns metabólitos, como: butirato, propionato e acetato. Estes são produtos de excreção de bactérias, a partir da fermentação dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e o butirato, em especial, além de compor a barreira intestinal, atua na modulação das proteínas de adesão e suprime a

via do NF-KB e conseqüentemente a inflamação (LIU et al., 2018; GARCIA et al., 2017; WESTFALL e PASINETTI, 2018).

Substâncias conhecidas como Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs), LPS reconhecidos por receptores inflamatórios *Toll like receptors* (TLR), são ativadas como resultado de uma inflamação crônica, por meio das citocinas produzidas por mecanismos e podem ocorrer ainda modificações epigenéticas (modificações nas histonas). Esse tipo de modificações epigenéticas, fazem com que a barreira hematoencefálica (BHE) se torne mais permeável, facilitando a passagem dessas substâncias por meio de difusão transmembranar (DANTZER et al., 2000).

O aumento dos níveis plasmáticos das citocinas pro - inflamatórias, também leva a um aumento da permeabilidade de BHE. Por meio da depressão do sistema imune e diminuição nas proteínas de adesão, a permeabilidade aumentada de BHE ocasiona a infiltração de citocinas pro-inflamatórias circulantes, monócitos, células dendríticas, linfócitos T e alterações nas células da glia (células que exercem função de suporte e nutrição aos neurônios).

A presença dessas células imunes no cérebro pode levar a um aumento na concentração de quinurenina, metabólito que ao entrar no cérebro promove estresse celular, e conseqüentemente gera uma redução na produção de serotonina no órgão, o que discutiremos abaixo mais especificamente (LI et al., 2017). Sendo assim, todo esse processo é nomeado como neuroinflamação e quando crônico pode levar a neurodegeneração, de acordo com (CARLESSI et al., 2019; WESTFALL e PASINETTI, 2018), um dos artigos escolhidos para embasamento deste estudo.

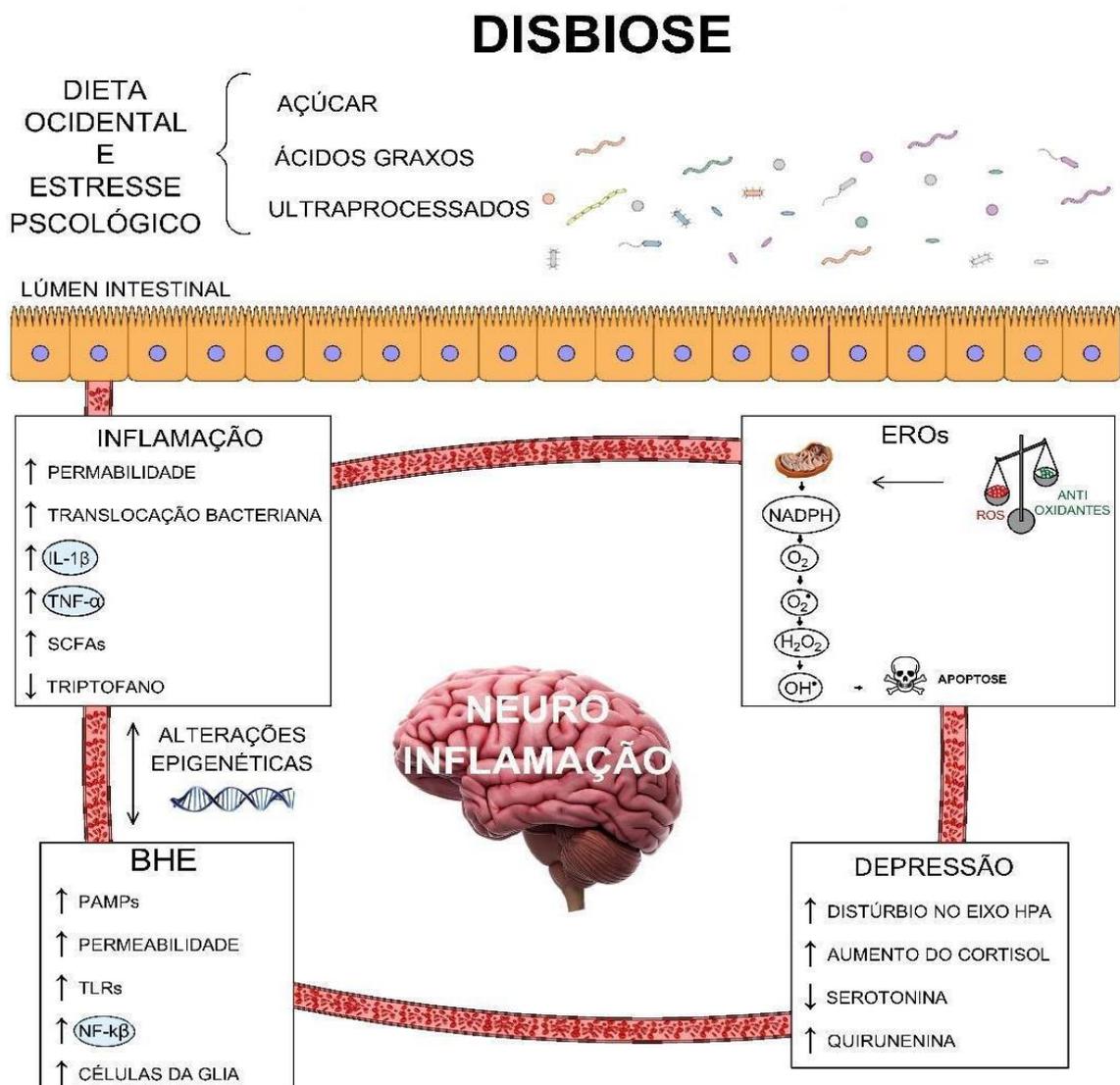
A neuroinflamação ocorre então frente a um agente agressor. O sistema imunológico é ativado para defesa e promove a formação de um movimento inflamatório nas áreas do cérebro mediado pelas células gliais, principalmente pela microglia que corresponde aos mais importantes mediadores imunes do Sistema Nervoso Central (SNC) (STEINER et al., 2008).

No estado de repouso a microglia atua realizando imunovigilância, buscando a manutenção da homeostase cerebral. Contudo, em condições de estresse e grande inflamação no organismo, essas células modificam-se para o modo ativado, em que há uma regulação positiva dos complexos de histocompatibilidade - grupo de genes que impedem a entrada e disseminação de corpos estranhos - e receptores de complemento que estimulam a produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias (HANISCH e KETTENMANN, 2007).

A neuroinflamação crônica coloca-se como uma grande responsável pela fisiopatologia da depressão, inclusive por interferir na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (CALOGERO et al., 1988). Porém, a neuroinflamação não consiste em uma característica

específica dos transtornos depressivos e sim em um potencial fator de risco para o aparecimento de sintomatologias depressivas e ansiosas, dado que, as alterações nas células glia podem contribuir para modificações nas estruturas cerebrais envolvidas no aprendizado, no processo de memorização, na regulação das emoções e do humor (KÖHLER et al., 2014; EBADA, 2017). E se há mudanças nessas estruturas, possíveis alterações na percepção e nos comportamentos podem também ocorrer, como mostra a figura 1.

Figura 1: Relação intestino-cérebro estabelecida por inflamação intestinal, inflamação da microbiota e seu efeito em EROs, BHE e depressão.



Fonte: Autoras (2020)

O primeiro contato do sistema imune com a microbiota se dá pelo nascimento, por meio também do leite materno, imunoglobulina A e citocinas e o equilíbrio entre cérebro e o intestino

é modulado pelo sistema imune (BENGMARK, 2013). A microbiota intestinal se relaciona desde os princípios da vida do ser humano, sendo considerado a primeira linha de defesa. Portanto, é importante compreender como essas vias se comunicam e como a ciência pode utilizar o conhecimento elucidado para novas abordagens terapêuticas.

Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e Eixo intestino-cérebro e suas modulações

Reações de oxidação e redução são produzidas constantemente em nosso organismo para a manutenção da homeostase, basicamente essas reações consistem em equilíbrio entre EROs e antioxidantes (NAGY e REDDY, 2018). As reações que produzem EROs se encontram no complexo I e III na Cadeia Transportadora de Elétrons (CTE), por meio de enzimas, como: nicotinamida adenina fosfato (NADPH) oxidases (NOX), lipoxigenases, xantinas oxidases, citocromo P450 e óxido nítrico sintetases, essas reações ocorrem por diversos estímulos dentre eles: compostos químicos, radiação ultravioleta, iônica, fatores ambientais e psicológicos, alimentação desequilibrada (XIAN et al, 2019; SPIERS et al., 2016).

Sua produção tem importância metabólica atuando na sinalização celular, resposta adaptativa (CAIXETA et al., 2018), regulação enzimática, proliferação celular e angiogênese (BALLMANN et al., 2014). Quando a concentração de EROS ultrapassa a normalidade e a capacidade dos antioxidantes endógenos de neutralizá-las, danos teciduais e ao DNA podem ser causados, como peroxidação lipídica. A neuroinflamação tem como principal fator o aumento das citocinas plasmáticas e a passagem destas pela BHE. Dessa forma é visível a relação da inflamação intestinal que tem início via oral, sendo por alimentação, medicamentos ou outros, conforme já discutido.

Ativação de inflamassomas realizada pelo gene NLRP3 quando há um aumento da adiposidade é crucial na mediação da resposta neuro inflamatória devido ao estresse, quando esses genes são regulados por antioxidantes, por consequência ocorre diminuição da inflamação e inibição das caspases 1, produzidas principalmente pelo estresse oxidativo em excesso, também reduz sintomas depressivos ansiosos (WONG et al., 2016).

Evidências de aumento de radicais livres, da peroxidação lipídica e redução dos níveis de antioxidantes em pacientes deprimidos sustentam a relação entre estresse oxidativo e depressão (ROBACZEWSKA et al., 2016). Essa associação pode ser influenciada pela suscetibilidade do cérebro ao dano oxidativo, pois 20 % do oxigênio do organismo é metabolizado nele (EVANS, 1993; NG et al., 2008; MAES et al., 2011; SZEBENI et al., 2014).

Para reduzir a inflamação e como ação preventiva, é sábio utilizar-se de recursos naturais, como uma alimentação equilibrada. O sistema de defesa antioxidante pode ser impulsionado pelo aumento da ingestão desses compostos bioativos como vitaminas, polifenóis, flavonoides, carotenoides, entre outros (BIANCHI e ANTUNES, 1999). Os antioxidantes atuam em diferentes níveis no organismo, são compostos bioativos e sua origem provém em grande parte da dieta.

Antioxidantes, Polifenóis, simbióticos, probióticos e sua atuação na modulação intestinal quanto ao Eixo intestino-cérebro

A literatura nos mostra uma ampla gama de estudos com alimentos fontes de antioxidantes, em específico os polifenóis. Nos estudos que apresentam dados científicos de eficácia, estão a Geleia Real (TEIXEIRA et al., 2017; CAIXEITA et al., 2018), Araticum (JUSTINO et al., 2017), Frutas vermelhas (BABY, ANTONY e VIJAYAN, 2018), Curcuma (AKTER et al., 2019), Frutas e Vegetais como um todo (ZIELIŃSKA et al., 2017), Alho, Gengibre (OLANIRAN e ABIOSE, 2018), Proteínas derivadas do leite (CORROCHANO et al., 2018), Resveratrol (MOORE, BEIDLER e HONG, 2018), entre outros.

A ingestão de uma alimentação equilibrada em macro e micronutrientes proporcionam também esses efeitos que são descritos na literatura em forma de suplementação e são inúmeros dados relacionados a tais fontes, no entanto é importante lembrar que um conjunto alimentar possui benefícios superiores a qualquer suplementação isolada.

Polifenóis atuam diminuindo a inflamação por atuar na via do estresse oxidativo, além de reduzir de maneira direta a produção de citocinas pro-inflamatórias, progressão do câncer e diminuição da plasticidade neuronal (MATTSON e LIU, 2002; ZHAO et al., 2016). A administração de polifenóis pode alterar padrões de EROS e amenizar sintomas depressivos persistentes, mesmo em tratamento como o inibidor seletivo da recaptação da serotonina (HUSSAIN et al., 2016; TREADWAY e ZALD, 2018), produzir resiliência a indução de estresse oxidativo e a inflamação ocasionada pela via dos sintomas depressivos, pois são capazes de ultrapassar a BHE.

Polifenóis também atuam na via do cortisol, quando o hormônio está em excesso, além de desencadear uma série de sintomas fisiológicos e atuam também ativando superprodução de EROS. Diversos polifenóis podem atuar nessa via e conseqüentemente na redução da neuroinflamação (TEIXEIRA et al., 2017). Quando se trata da via serotoninérgica o percussor é o triptofano, porém ele também é metabólito da via da quinurenina, o aumento das citocinas

inflamatórias reprograma a via do triptofano causando um déficit na serotonina (CLARKE et al., 2013; SERRA, ALMEIDA e DINIS, 2020).

Via da quinurenina pode competir pelo triptofano, o que causa um déficit na produção de serotonina, adicionalmente na inflamação crônica e há o aumento da degradação de triptofano. Esse fato eleva as concentrações de quinurenina e o excesso dela pode ultrapassar a barreira hematoencefálica (SCHWARCZ et al., 2012), situação que estimula negativamente o eixo Adrenal-Hipófise (HPA). O desempenho adequado de triptofano auxilia na modulação do comportamento da microbiota por meio de sinalizador entre microbiota-cérebro (CLARKE et al., 2013; SCHWARCZ et al., 2012).

O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) mencionado acima, que envolve o hipotálamo, a glândula pituitária e a glândula adrenal, é um dos eixos endócrinos mais estudados em indivíduos em estado depressivo (CHECKLEY, 1996; JURUENA, CLEARE e PARIENTE, 2004; JURUENA, 2014). Sendo este fundamental na resposta aos estímulos estressores tanto internos quanto externos e na manutenção da homeostase do organismo regulando os mais diversos processos corporais (BAES, 2016).

No processo de resposta aos estressores ocorre a secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a vasopressina. O primeiro, estimula a síntese do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e o segundo, sua secreção. O ACTH percorre a corrente sanguínea estimulando a síntese de glicocorticóides, que são hormônios sintetizados no córtex da glândula adrenal. Dentre os glicocorticóides, o cortisol se apresenta como hormônio principal na participação da resposta ao estresse, sendo também liberado na corrente sanguínea (ELIAS e CASTRO, 2005; BORGES NETO, 2011).

No eixo HPA, com ênfase no hipocampo, se dá a ligação dos glicocorticóides aos seus receptores, e sucessivamente, o envio de um sinal de feedback para que ocorra a inibição da liberação adicional de ACTH e CRH. Essa inibição é de suma importância para o restabelecimento do equilíbrio no organismo (JURUENA, CLEARE e PARIANTE, 2004; JURUENA, 2014; NEMEROFF, 1996).

Assim, a capacidade de cada um lidar com o estresse é única, pois depende do estressor e da sensibilidade que se tem a ele, de características genéticas e próprias do desenvolvimento, do suporte social e da condição de saúde do indivíduo, considerando aqui, a saúde na sua integralidade (DE KLOET et al., 1998; HOLSBOER; 2000).

O estresse é inerente à existência e as respostas dadas habitualmente são adaptativas, porém, quando esse estresse é crônico, há um prejuízo na formação de novos neurônios (neurogênese) do hipocampo, o que afeta a regulação do eixo HPA (DRANOVSKY e HEN,

2006). Essas alterações no seu padrão de funcionamento, como respostas excessivas ou prolongadas, podem comprometer o organismo e vem sendo descritas em indivíduos que apresentam transtornos psiquiátricos (JURUENA, CLEARE e PARIANTE, 2004; JURUENA, 2014). Em pacientes deprimidos, então, têm se percebido uma atividade do eixo HPA alterada (JURUENA, 2014).

Os moduladores intestinais, comumente usados como probióticos, regulam a microbiota intestinal, reduzindo assim a disbiose. Esse fato é bem descrito e comprovado na literatura, além da colonização no epitélio, atuam nos canais de cálcio/potássio dependentes nos sensores neuronais, podendo melhorar o estado inflamatório através da neutralização das citocinas inflamatórias e do excesso de produção de estresse oxidativo por meio da modulação do Sistema Nervoso Central (SNC) (CARLESSI et al., 2019; PASINETTI et al., 2018; ZHAO et al., 2016),

Doenças como Síndrome de Down (PAVLOVIC, BERENJI e BUKUROV, 2017), Celiaca (LEBWOHL, SANDERS e GREEN, 2018), autismo (BAMBINI-JUNIOR et al., 2014) e neurodegenerativas como Parkinson (PEREZ-PARDO et al., 2018) e Alzheimer (VOGT et al., 2017), são diretamente ligados ao eixo intestino-cérebro, por apresentarem uma microbiota desregulada e disbiótica, também neuro inflamação de acordo com o nível de periculosidade. Sintomas psicológicos são persistentes quanto há uma microbiota desregulada (CENIT et al., 2017), esse estado pode ser mediador na saúde cognitiva (SMITH, 2015), mas apesar de haver uma relação já conhecida no meio científico, as vias bioquímicas ainda não são claras quanto essa relação.

Em consequência dos efeitos dos probióticos e dos polifenóis, achados recentes na literatura realizam a combinação desses componentes. Os resultados são positivos em relação a modulação intestinal, reduzindo a expressão de marcadores inflamatórios. A atuação desses compostos inicia após a modificação dos polifenóis pelos enterócitos em compostos bioativos e são conjugados nas vias hepáticas e retornam ao intestino pela circulação enterohepática ou na corrente sanguínea para ser direcionado aos tecidos periféricos e ao cérebro, órgão de maior interesse na regulação da neuroinflamação (MARÍN et al., 2015).

É importante ressaltar que cada indivíduo, de acordo com suas experiências culturais, sociais e econômicas, possui uma composição de microbiota distinta, assim como a individual capacidade bioativa de transformação dos polifenóis, pois é dependente de PH, o qual possui influencia diretamente do meio nesse caso da microbiota. Dessa forma, é necessário estipular doses que não sejam saturantes as quais simulam condições reais e eficazes (GARCIA et al., 2017).

Conclusões

Compreende-se que para os polifenóis efetuarem sua função, é necessário que sejam transformados em compostos bioativos. A biotransformação dos polifenóis no intestino em tais compostos ainda não está elucidada na ciência. Na tentativa de compreender a função da microbiota neste sentido, é necessário responsabilizar bactérias específicas para tais reações enzimáticas e, para isso, poderia fazer uso da tecnologia da metagenômica nesta identificação.

Com esses resultados, em futuro próximo, talvez seja possível utilizar a nanobiotecnologia na entrega direcionada desses polifenóis, evitando superdosagens para o mesmo efeito, que poderia ocorrer em menores doses. A nova abordagem terapêutica quanto o uso de polifenóis associados a moduladores intestinais como probióticos no tratamento da depressão, ainda é um assunto recente na ciência, porém a relação da microbiota intestinal com o humor está intimamente ligada na sua resposta metabólica individual, sendo assim, cada indivíduo pode ter um resultado diferente ao tratamento, fazendo com que seja uma estratégia alternativa de tratamento coadjuvante no tratamento da depressão.

Referencias

AKTER, Jesmin et al. Antioxidant activity of different species and varieties of turmeric (*Curcuma spp*): Isolation of active compounds. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 215, p. 9-17, 2019.

BABY, Bincy; ANTONY, Priya; VIJAYAN, Ranjit. Antioxidant and anticancer properties of berries. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 58, n. 15, p. 2491-2507, 2018.

BAES, Cristiane von Werne. **A Neurobiologia da Depressão em Pacientes com Estresse Precoce: o Papel do Eixo HPA e da Função dos Receptores Glicocorticoides (GR) e Mirelacorticoides (MR)**. 2016. 270 f. Tese (Doutorado) - Curso de Ciências Médicas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

BALLMANN, Christopher et al. Exercise-induced oxidative stress and hypoxic exercise recovery. **European journal of applied physiology**, v. 114, n. 4, p. 725-733, 2014.

BAMBINI-JUNIOR, Victorio et al. Resveratrol prevents social deficits in animal model of autism induced by valproic acid. **Neuroscience letters**, v. 583, p. 176-181, 2014.

BENGMARK, Stig. Gut microbiota, immune development and function. **Pharmacological Research**, v. 69, n. 1, p. 87-113, 2013.

BIAGI, Elena et al. Gut microbiota and extreme longevity. **Current Biology**, v. 26, n. 11, p. 1480-1485, 2016.

BIANCHI, Maria de Lourdes Pires; ANTUNES, Lusânia Maria Greggi. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. **Revista de nutrição**, v. 12, n. 2, p. 123-130, 1999.

BORGES NETO, J. B. Os Neurotransmissores. **Fiks JP, Mello MF de. Transtorno de Estresse pós-traumático: violência, medo e trauma no Brasil. São Paulo: Atheneu**, p. 49-64, 2011.

BROWN, Eric M.; SADARANGANI, Manish; FINLAY, B. Brett. The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. **Nature immunology**, v. 14, n. 7, p. 660, 2013.

BUROKAS, Aurelijus et al. Microbiota regulation of the mammalian gut-brain axis. In: **Advances in applied microbiology**. Academic Press, 2015. p. 1-62.

CAIXETA, Douglas Carvalho et al. Adaptogenic potential of royal jelly in liver of rats exposed to chronic stress. **PloS one**, v. 13, n. 1, 2018.

CALOGERO, Aldo E. et al. Catecholamine effects upon rat hypothalamic corticotropin-releasing hormone secretion in vitro. **The Journal of clinical investigation**, v. 82, n. 3, p. 839-846, 1988.

CARLESSI, Anelise S. et al. Gut microbiota-brain axis in depression: The role of neuroinflammation. **European Journal of Neuroscience**, 2019.

CENIT, María Carmen et al. Gut microbiota and attention deficit hyperactivity disorder: new perspectives for a challenging condition. **European child & adolescent psychiatry**, v. 26, n. 9, p. 1081-1092, 2017.

CHECKLEY, Stuart. The neuroendocrinology of depression and chronic stress. **British medical bulletin**, v. 52, n. 3, p. 597-617, 1996.

CHRIST, Anette et al. Western diet triggers NLRP3-dependent innate immune reprogramming. **Cell**, v. 172, n. 1-2, p. 162-175. e14, 2018.

CLARKE, Gerard et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. **Molecular psychiatry**, v. 18, n. 6, p. 666-673, 2013.

COMMITTEE ON ACCELERATING PROGRESS IN OBESITY PREVENTION et al. **Accelerating progress in obesity prevention: solving the weight of the nation**. National Academies Press, 2012.

CORROCHANO, Alberto R. et al. Invited review: Whey proteins as antioxidants and promoters of cellular antioxidant pathways. **Journal of dairy science**, v. 101, n. 6, p. 4747-4761, 2018.

DANTZER, Robert et al. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent?. **Autonomic Neuroscience**, v. 85, n. 1-3, p. 60-65, 2000.

DE KLOET, E. Ronald et al. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. **Endocrine reviews**, v. 19, n. 3, p. 269-301, 1998.

DELPECH, Jean-Christophe et al. Early life stress perturbs the maturation of microglia in the developing hippocampus. **Brain, behavior, and immunity**, v. 57, p. 79-93, 2016.

DRANOVSKY, Alex; HEN, René. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. **Biological psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 1136-1143, 2006.

EBADA, Mohamed Elsaed. Drug repurposing may generate novel approaches to treating depression. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 11, p. 1428-1436, 2017.

ELIAS, Lucila Leico; CASTRO, Margaret de. Controle neuroendócrino do eixo-hipotálamo-hipófise-adrenal. **Antunes-Rodrigues J, Moreira AC, Elias LLK, Castro M. Neuroendocrinologia básica e aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.171-191, 2005.**

EVANS, P. H. Free radicals in brain metabolism and pathology. **British medical bulletin**, v. 49, n. 3, p. 577-587, 1993.

GARCIA, Gonçalo et al. Bioaccessible (poly) phenol metabolites from raspberry protect neural cells from oxidative stress and attenuate microglia activation. **Food chemistry**, v. 215, p. 274- 283, 2017.

HANISCH, Uwe-Karsten; KETTENMANN, Helmut. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain. **Nature neuroscience**, v. 10, n. 11, p. 1387-1394, 2007.

<https://doi.org/10.1038/nm1997>

HOLSBOER, Florian. The corticosteroid receptor hypothesis of depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 23, n. 5, p. 477-501, 2000.

HUANG, Qingyi et al. Linking What We Eat to Our Mood: A Review of Diet, Dietary Antioxidants, and Depression. **Antioxidants**, v. 8, n. 9, p. 376, 2019. <https://doi.org/10.3390/antiox8090376>

HUSSAIN, Tarique et al. Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us?. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016, 2016.

JOHNSON, Frances K.; KAFFMAN, Arie. Early life stress perturbs the function of microglia in the developing rodent brain: new insights and future challenges. **Brain, behavior, and immunity**, v. 69, p. 18-27, 2018.

JURUENA, Mario F. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. **Epilepsy & Behavior**, v. 38, p. 148-159, 2014.

JURUENA, Mario F.; CLEARE, A. J.; PARIANTE, C. M. The hypothalamic pituitary adrenal axis, glucocorticoid receptor function and relevance to depression. **Rev Bras Psiquiatr**, v. 26, n. 3, p. 189-201, 2004.

JUSTINO, Allisson Benatti et al. Hepatoprotective properties of a polyphenol-enriched fraction from *Annona crassiflora* Mart. fruit peel against diabetes-induced oxidative and nitrosative stress. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 65, n. 22, p. 4428-4438, 2017.

KIM, Namhee et al. Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. **journal of microbiology**, v. 56, n. 3, p. 172-182, 2018.

KÖHLER, Ole et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **JAMA psychiatry**, v. 71, n. 12, p. 1381-1391, 2014.

LEBWOHL, Benjamin; SANDERS, David S.; GREEN, Peter HR. Coeliac disease. **The Lancet**, v. 391, n. 10115, p. 70-81, 2018.

LI, Fang et al. Effects of dietary resveratrol on gut microbiota in mice with colitis. **The FASEB Journal**, v. 31, n. 1_supplement, p. 972.13-972.13, 2017.

LIU, Hu et al. Butyrate: a double-edged sword for health?. **Advances in Nutrition**, v. 9, n. 1, p. 21-29, 2018.

MAES, Michael et al. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro) degenerative processes in that illness. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 35, n. 3, p. 676-692, 2011.

MARÍN, Laura et al. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. **BioMed research international**, v. 2015, 2015.

MATTSON, Mark P.; LIU, Dong. Energetics and oxidative stress in synaptic plasticity and neurodegenerative disorders. **Neuromolecular medicine**, v. 2, n. 2, p. 215-231, 2002.

MENDIS, Shanthi. **Global status report on noncommunicable diseases 2014**. World health organization, 2014.

MOORE, Alyssa; BEIDLER, Joshua; HONG, Mee Young. Resveratrol and depression in animal models: a systematic review of the biological mechanisms. **Molecules**, v. 23, n. 9, p. 2197, 2018.

NAGY, Andras D.; REDDY, Akhilesh B. Redox clocks: Time to rethink redox interventions. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 119, p. 3-7, 2018.

NEMEROFF, Charles B. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression: new findings and new directions. **Mol. Psychiatry**, v. 1, p. 336-342, 1996.

NG, Felicity et al. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 11, n. 6, p. 851-876, 2008.

NOBLE, Emily E.; HSU, Ted M.; KANOSKI, Scott E. Gut to brain dysbiosis: mechanisms linking western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. **Frontiers in behavioral neuroscience**, v. 11, p. 9, 2017.

OLANIRAN, Abiola F.; ABIOSE, Sumbo H. Proximate and antioxidant activities of bio-preserved ogi flour with garlic and ginger. **F1000Research**, v. 7, 2018.

OLSON, Steve et al. (Ed.). **Creating equal opportunities for a healthy weight: Workshop summary**. National Academies Press, 2013.

PASINETTI, Giulio Maria et al. The role of the gut microbiota in the metabolism of polyphenols as characterized by gnotobiotic mice. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 63, n. 2, p. 409-421, 2018.

PAVLOVIC, Momcilo; BERENJI, Karolina; BUKUROV, Marko. Screening of celiac disease in Down syndrome-Old and new dilemmas. **World journal of clinical cases**, v. 5, n. 7, p. 264, 2017.

PEREZ-PARDO, Paula et al. Gut bacterial composition in a mouse model of Parkinson's disease. **Beneficial microbes**, v. 9, n. 5, p. 799-814, 2018.

QUIGLEY, Eamonn MM. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. **Current neurology and neuroscience reports**, v. 17, n. 12, p. 94, 2017.

RÉUS, Gislaine Z. et al. Early life experience contributes to the developmental programming of depressive-like behaviour, neuroinflammation and oxidative stress. **Journal of psychiatric research**, v. 95, p. 196-207, 2017.

ROBACZEWSKA, Joanna et al. Decreased expression of heme oxygenase is associated with depressive symptoms and may contribute to depressive and hypertensive comorbidity. **Redox Report**, v. 21, n. 5, p. 209-218, 2016.

SCHOUSBOE, Arne; WAAGEPETERSEN, Helle S. GABA: homeostatic and pharmacological aspects. **Progress in brain research**, v. 160, p. 9-19, 2007.

SCHWARCZ, Robert et al. Kynurenines in the mammalian brain: when physiology meets pathology. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 7, p. 465-477, 2012.

SERRA, Diana; ALMEIDA, Leonor M.; DINIS, Teresa CP. Polyphenols in the management of brain disorders: Modulation of the microbiota-gut-brain axis. In: **Advances in Food and Nutrition Research**. Academic Press, 2020. p. 1-27.

SMITH, Peter Andrey. Brain, meet gut. **Nature**, v. 526, n. 7573, p. 312, 2015.

SPIERS, Jereme G. et al. Acute restraint stress induces rapid changes in central redox status and protective antioxidant genes in rats. **Psychoneuroendocrinology**, v. 67, p. 104-112, 2016.

STEINER, Johann et al. Immunological aspects in the neurobiology of suicide: elevated microglial density in schizophrenia and depression is associated with suicide. **Journal of psychiatric research**, v. 42, n. 2, p. 151-157, 2008.

SZEBENI, Attila et al. Shortened telomere length in white matter oligodendrocytes in major depression: potential role of oxidative stress. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 17, n. 10, p. 1579-1589, 2014.

TEIXEIRA, Renata Roland et al. Royal jelly decreases corticosterone levels and improves the brain antioxidant system in restraint and cold stressed rats. **Neuroscience letters**, v. 655, p. 179-185, 2017.

TREADWAY, Michael T.; ZALD, David H. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 35, n. 3, p. 537-555, 2011.

VOGT, Nicholas M. et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-11, 2017.

WESTFALL, Susan; PASINETTI, Giulio Maria. The gut microbiota links dietary polyphenols with management of psychiatric mood disorders. **Frontiers in neuroscience**, v. 13, p. 1196, 2019.

WONG, M. L. et al. Inflammasome signaling affects anxiety-and depressive-like behavior and gut microbiome composition. **Molecular psychiatry**, v. 21, n. 6, p. 797-805, 2016.

World Health Organization [WHO] (2018). Depression. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. **World Health Organization**. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/254610>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

XIAN, Dehai et al. Emerging Perspective: Role of Increased ROS and Redox Imbalance in Skin Carcinogenesis. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2019, 2019.

YATSUNENKO, Tanya et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. **nature**, v. 486, n. 7402, p. 222-227, 2012.

ZHAO, Shengjuan et al. Pomegranate peel polyphenols inhibit lipid accumulation and enhance cholesterol efflux in raw264. 7 macrophages. **Food & function**, v. 7, n. 7, p. 3201-3210, 2016.

ZIELIŃSKA, Monika A. et al. Vegetables and fruit, as a source of bioactive substances, and impact on memory and cognitive function of elderly. **Postepy higieny i medycyny doswiadczalnej (Online)**, v. 71, p. 267-280, 2017.



Como citar este artigo (Formato ABNT):

CARVALHO, Poliana Ribeiro de; LOPES, Poliana Caroline; ALMEIDA, Gabriela Franco de. Intestino e Humor: Revisão Bibliográfica sobre Modulares Intestinais Associados aos Polifenóis no Tratamento da Depressão. **Id on Line Rev.Mult. Psic.**, Maio/2020, vol.14, n.50, p. 896-913. ISSN: 1981-1179.

Recebido: 07/05/2020

Aceito: 12/05/2020