

Como as bactérias intestinais influenciam nossa saúde mental da gestação à vida adulta

Lucas Hassib Camina*
Frederico Rogério Ferreira**

Mesmo que cause alguma estranheza em um primeiro momento, essa relação entre bactérias intestinais e a saúde mental do hospedeiro têm sido o alvo de diversos estudos nas últimas décadas. Isso porque descobertas recentes mostram que o corpo humano serve de lar para uma quantidade enorme de microrganismos como bactérias, fungos e vírus, que formam a nossa microbiota e interagem com o corpo de múltiplas maneiras. Somente em relação às bactérias, são mais de 8.000 cepas divididas em mais de 100 espécies diferentes que habitam o intestino e formam aproximadamente 50% da massa das nossas fezes. Em termos de número de células, discute-se sobre proporção de células humanas e células bacterianas em um ser humano adulto. Originalmente, estudos da década de 70 sugeriram que 90% do total de células do nosso corpo são bacterianas e apenas 10% são humanas, enquanto trabalhos mais recentes apontam que essa proporção deva ser de 50%, um número ainda impressionante. De todo modo, juntas, as bactérias da nossa microbiota intestinal podem expressar até 100 vezes mais genes que o próprio corpo humano. Tomando por essa perspectiva, na realidade, somos inquilinos de um organismo holobionte* muito mais complexo, formado por microrganismos que evoluíram morando no trato gastrointestinal dos nossos ancestrais por milhares de anos. E graças a essa coevolução, criamos uma relação enorme de cooperação que influencia consideravelmente nossa saúde, desde a gestação até a vida adulta, ou mesmo na velhice.

Os avanços na medicina e na saúde pública, relativamente recentes na história humana, mudaram drasticamente a forma como nos relacionamos com estes seres diminutos. Entre os principais avanços nos últimos séculos está a própria descoberta e reconhecimento da existência dos micróbios, a associação deles com inúmeras doenças, o desenvolvimento e uso amplo de antibióticos e outros agentes que também possuem efeito antimicro-

bianos, técnicas de esterilização e melhorias no saneamento dos centros urbanos. Todos esses avanços fizeram com que os seres humanos deixassem de ser uma espécie de apenas duas gerações, para desfrutar de uma vida mais longa e saudável, livre de germes. Ao menos era o que se ostentava em relação às populações menos desenvolvidas.

Este conceito de avanço trouxe com ele a “germofobia”, ou seja, o medo patológico dos microrganismos. Entretanto, estamos descobrindo que a história não é bem assim. Com os avanços da área da saúde também ocorreu uma alteração na composição dos microrganismos que habitam no nosso corpo, contribuindo com o desenvolvimento de doenças ditas modernas. Atualmente não somos mais importunados por grandes infecções como a cólera, pólio e varíola da mesma forma que éramos no século XIX, mas no lugar acompanhamos o avanço dos males do século XXI: de casos de alergias, diabetes e obesidade a transtornos neuropsiquiátricos. Estamos presenciando o aumento do número de doenças que potencialmente estão ligadas à perda da biodiversidade da microbiota entérica, sendo que muitas delas ainda estão por ser descobertas ou descritas.

Em particular ao Sistema Nervoso Central, a alteração da composição saudável dos microrganismos que habitam no corpo humano, um quadro conhecido como disbiose, está relacionada ao desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos. É o caso do Transtorno do Espectro Autista, da Esquizofrenia, da Ansiedade e da Depressão. Por exemplo, pacientes que apresentam queixas gastrointestinais decorrentes de doenças inflamatórias do intestino, também são mais acometidos por transtornos de humor como a depressão e a ansiedade. Ao mesmo tempo que pacientes diagnosticados com estes transtornos, acabam desenvolvendo problemas gastrointestinais no futuro, indicando a íntima relação bidirecional entre o cérebro e o trato gastrointestinal.

* Organismo holobionte: A soma de um organismo hospedeiro e toda sua microbiota simbiote.



Em camundongos já é bem demonstrado que animais sem qualquer contato com microrganismos ao longo da vida, conhecidos como germ-free (livres de germes), apresentam déficits sociais que podem ser corrigidos se forem colonizados com uma microbiota intestinal saudável. Contudo, alguns dos efeitos benéficos da colonização de animais germ-free são observados somente se a colonização é feita em animais ainda jovens. Ou seja, para que as interações benéficas com a microbiota aconteçam, ela deve ocorrer no início do desenvolvimento. Esse dado sugere que não apenas a microbiota intestinal é capaz de provocar alterações no Sistema Nervoso, como também que podem existir janelas de oportunidade no neurodesenvolvimento nas quais esses microrganismos têm maior impacto no cérebro.

Em humanos, a perda da diversidade microbiana intestinal materna durante o terceiro trimestre da gestação já foi correlacionada com comportamentos internalizantes mais acentuados nos filhos até dois anos após o parto. Enquanto isso, em animais já foi demonstrado que a alteração da microbiota intestinal de fêmeas gestantes com microrganismos provenientes de fêmeas obesas ou mesmo com antibióticos é capaz de provocar prejuízos comportamentais nos filhotes, impactando a cognição, ansiedade e comportamento compulsivo dos filhotes. Desse modo, é demonstrado que já durante a gestação a disbiose materna pode provocar prejuízos no neurodesenvolvimento.

Por outro lado, é no nascimento que começamos a ter contato direto com microrganismos do ambiente, começando por aqueles que são de nossas mães. Assim, o tipo de parto já influencia o perfil dos primeiros microrganismos que irão nos colonizar. Crianças nascidas de parto normal têm contato com o canal vaginal materno, o que leva à sua colonização pela microbiota deste microambiente. Já

crianças nascidas de cesárea são privadas desta exposição direcional, sendo colonizadas majoritariamente por bactérias da pele da mãe, ou mesmo da equipe do hospital e do ambiente hospitalar. Ao longo dos 3 primeiros anos de vida a microbiota da criança ainda não está bem estabelecida, sendo dinâmica e fortemente influenciada pelo contato materno e com o ambiente, até atingir uma população mais complexa e estável de microrganismos. Porém, conforme a Hipótese das Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHAD), os primeiros 3 anos de vida compõem uma janela crítica para o crescimento e desenvolvimento da criança.

Neste sentido, foi visto que a composição e riqueza da microbiota entérica da criança durante os primeiros anos de vida têm grande influência sobre a expressão do comportamento social, sendo que populações de bactérias alteradas em crianças foi associada à manifestação do Transtorno do Espectro Autista. Além disso, estudos observacionais sugerem que a microbiota intestinal saudável e diversificada está relacionada à melhora na linguagem expressiva de crianças de dois anos. Também foi visto que o uso de antibióticos pela mãe durante a gestação e pela criança nas primeiras semanas de vida, com consequente perda da diversidade microbiana intestinal, podem levar a prejuízos na atividade neural das crianças, visível em seus eletroencefalogramas. Desse modo, a microbiota intestinal nos primeiros anos de vida tem chamado atenção como potencial agente no neurodesenvolvimento saudável, com capacidade de gerar prejuízos em casos de disbiose.

Isso acontece porque a microbiota e o cérebro se comunicam de forma complexa e bidirecional. Essa comunicação ocorre através dos Sistemas Imune e Endócrino, através de nervos que conectam o cérebro ao intestino, e por neurotransmissores e metabólitos produzidos pela microbiota que são capazes de chegar ao Sistema Nervoso. Dessa forma, a influência que ocorre entre as bactérias residentes do intestino e o cérebro, através de múltiplas vias de comunicação, têm sido cada vez mais estudadas. Assim, busca-se entender como que perturbações nas populações de microrganismos podem prejudicar o Sistema Nervoso, com déficits na produção de neurotransmissores, na formação de sinapses, na proliferação e morte celular, e em processos inflamatórios.

Frente às evidências da capacidade da disbiose intestinal provocar prejuízos no sistema nervoso em diferentes momentos do desenvolvimento, inclusive

ainda durante o período gestacional, nosso grupo desenvolveu o interesse em investigar em quais momentos essas alterações da microbiota poderiam causar maiores impactos, com prejuízos comportamentais e na expressão de diferentes genes importantes para o Sistema Nervoso. Para isso, padronizamos um modelo de estresse capaz de provocar prejuízos comportamentais similares à transtornos de depressão e ansiedade em camundongos que alterasse a composição da microbiota intestinal dos animais, como é observado em pacientes com esses transtornos. Dessa forma, conseguimos animais que serviram como doadores de uma microbiota intestinal alterada. O transplante da microbiota de doadores para animais receptores saudáveis foi realizado a partir das fezes dos doadores, que eram transferidas diretamente do trato gastrointestinal de animais receptores. O transplante de microbiota foi realizado em camundongos durante diferentes momentos do desenvolvimento: em animais adultos, em filhotes durante o período de amamentação e em fêmeas gestantes. Os animais foram analisados através de testes comportamentais e tiveram amostras extraídas para análise de expressão gênica de duas regiões encefálicas importantes no desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos: o córtex pré-frontal e o hipocampo. No caso dos filhotes que tiveram a microbiota alterada durante a amamentação e dos filhotes das fêmeas que sofreram a disbiose durante a gestação, as análises foram realizadas em dois momentos diferentes em grupos independentes: quando os filhotes eram jovens e quando eram adultos. Dessa forma conseguimos estudar se alterações observadas durante a juventude dos camundongos seriam mantidas até a fase adulta, já que o desenvolvimento do cérebro continua acontecendo até o final da adolescência.

Neste estudo, que está em fase final de desenvolvimento, observamos que a disbiose em todos os

estágios do desenvolvimento foi capaz de provocar prejuízos comportamentais nos animais, que duram até a idade adulta. Contudo, ela causou maiores danos quando realizada durante a amamentação, sugerindo, ainda segundo propõe a DOHAD, que o período neonatal foi o mais sensível à alterações da microbiota intestinal. A expressão gênica dos animais que sofreram a disbiose também estava alterada para genes responsáveis pela comunicação sináptica, pela mielinização do Sistema Nervoso Central e para o desenvolvimento de Células Tronco Neurais, sendo uma possível explicação para como a alteração da composição da microbiota intestinal provocou os prejuízos comportamentais observados.

Agora nosso grupo tem interesse em entender os mecanismos fisiológicos, celulares e moleculares pelos quais a microbiota pode estar modulando a expressão gênica encefálica, assim como as vias pelas quais a disbiose gestacional materna pode estar impactando o neurodesenvolvimento da prole. Isso será fundamental para refinar a compreensão dessa interação chave para a fisiologia humana e uma oportunidade de aplicar esses conhecimentos na vanguarda da medicina para melhorar o prognóstico de diferentes transtornos neuropsiquiátricos.

*Lucas Hassib Camina (lucas.hassib@usp.br) é mestrando do Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental. Foi o vencedor do Prêmio Vídeo de Pós-Graduação USP 2022 - Área Ciências da Saúde I). [Clique aqui para assistir o vídeo.](#)

** Frederico Rogério Ferreira (frederico.ferreira@ioc.fiocruz.br) é orientador do Programa de Pós-graduação em Saúde Mental e Pesquisador Associado no Instituto Oswaldo Cruz-FIOCRUZ.

