



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

JORDANA LOPES DE LUCENA
RAFAEL MAIA ALMEIDA

A CORRELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E DISTÚRBIOS DE
ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM ESTUDANTES DE MEDICINA

BRASÍLIA

2022



JORDANA LOPES DE LUCENA

RAFAEL MAIA ALMEIDA

**A CORRELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA INTESTINAL E DISTÚRBIOS DE
ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM ESTUDANTES DE MEDICINA**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Gerson Fernando Mendes Pereira

RESUMO

O presente estudo analisará a relação entre sintomas de disbiose e o funcionamento da microbiota intestinal com o aparecimento de sintomas de ansiedade e depressão em estudantes de medicina. Nos últimos anos, tornaram-se frequentes as pesquisas acerca da microbiota intestinal e sua relação com distúrbios de saúde mental, através de vários mecanismos já propostos, tais como estimulação do nervo vago, inflamação neural através de quebra da permeabilidade intestinal e produção de neurotransmissores, além da influência de citocinas inflamatórias. A ansiedade e depressão, por sua vez, são distúrbios frequentes em estudantes de medicina, vistos à vasta carga horária e cobrança em seus cotidianos. Para o estabelecimento da relação entre microbiota intestinal e os distúrbios em tal população, foram utilizados questionários para risco de Disbiose e sintomas de ansiedade e depressão, aplicados via Google Forms, para 128 estudantes de medicina de Brasília digitalmente, com o objetivo de esclarecer a influência da microbiota nesses sintomas em tais estudantes, obtendo dados acerca de hábitos de vida, permeabilidade intestinal e níveis de ansiedade e depressão, a fim de demonstrar a possibilidade da relação de maus hábitos de vida e o aparecimento dos distúrbios, além dos fatores de risco já citados, possibilitando a abordagem holística da saúde mental. Foi calculado o índice alfa de Cronbach, e após a validação dos questionários demonstrou-se altos índices de sinais de disbiose, ansiedade e depressão, com correlação direta entre estresse, uso de medicamentos tais como protetores gástricos e antibióticos, e tais sinais. Em suma, conclui-se que a relação é, direta ou indiretamente, forte entre sintomas de disbiose e distúrbios de ansiedade e depressão, porém, são necessárias mais evidências, com mais pesquisas na área estudantil médica, para estabelecer essa relação.

Palavras-chave: microbiota; ansiedade; depressão; estudantes; medicina;.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	5
2	OBJETIVOS	6
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	6
4	MÉTODO	14
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	17
7	REFERÊNCIAS	18

1. INTRODUÇÃO

Acerca do desequilíbrio orgânico, por meio de pesquisas recentes, houve a descoberta de que a microbiota intestinal, composta de aproximadamente 100 trilhões de bactérias, pode exercer papel em todos os aspectos da saúde, sendo essencial para a homeostase geral (BERDANI e ROSSI, 2009). A microbiota intestinal atua na imunidade, digestão, sensibilidade insulínica e no humor, mantendo forte comunicação com o encéfalo através do nervo vago (MAYER, 2011), assim como o sistema nervoso entérico. O estudo da microbiota ganhou enfoque na ciência, expandindo as pesquisas ao redor desta área, notando-se sua relação com problemas psicológicos, como depressão e ansiedade.

Os mecanismos pelos quais a composição bacteriana influencia na depressão e ansiedade não são completamente conhecidos. Porém, é conhecido que as bactérias intestinais estimulam a biossíntese de neurotransmissores importantes para o humor - serotonina e GABA - além de melhorarem a resposta ao estresse. Também produzidos pelas bactérias intestinais, ácidos graxos de cadeia curta auxiliam na permeabilização das paredes intestinais, reduzindo inflamações e, conseqüentemente, a depressão, visto que essa envolve uma reação inflamatória (HUANG et al., 2016). Já foi visto, além disso, a relação entre disbiose e diminuição de BDNF – a principal neurotrofina do cérebro humano - reduzido em pacientes com depressão.

Em estudantes de medicina, ocorre uma prevalência de distúrbios psiquiátricos (VASCONCELOS et al., 2014), como transtornos de ansiedade, depressão e síndrome de Burnout, correlacionados com a alta carga horária e altos níveis de estresse, além de uma alimentação que pode estar prejudicada e a sobrecarga acadêmica, principalmente nos primeiros anos do curso (COSTA, 2020). Todos esses fatores, além de outros aspectos internos, contribuem para uma alteração da microbiota intestinal, o que por sua vez leva a piora das condições psiquiátricas.

A importância do estudo dos transtornos de ansiedade e depressão nesse grupo específico reside no fato de tais impactarem, direta ou indiretamente, na prática clínica futura, levando a uma preocupação crescente no meio acadêmico e científico. Os estudantes aqui entrevistados residem na mesma cidade, consomem as mesmas fontes de água e estão sujeitos aos mesmos fatores estressantes do curso, tornando-os candidatos ideais para o

presente estudo sobre a prevalência de ansiedade e depressão relacionada à mudanças na composição da microbiota intestinal.

2. OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Identificar o papel da microbiota no desenvolvimento da ansiedade e da depressão em estudantes de medicina, e a relação entre esses fatores.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Interpretar informações acerca da:

2.2.1 hábitos de vida

2.2.2 microbiota intestinal

2.2.3 nível de ansiedade e depressão dos estudantes.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A depressão e a ansiedade são condições psiquiátricas debilitantes que, coletivamente, afetam cerca de 10% da população mundial todos os anos (Organização Mundial de Saúde, 2017), sendo que a prevalência mundial tem apresentado tendência de crescimento (Jorm, Patten, Brugha, & Mojtabai, 2017) gerando prejuízos econômicos e, principalmente, sociais, levando ao aumento de mortalidade, havendo 2,74 milhões de mortes anuais por depressão no mundo (Winter, 2018).

A depressão, particularmente, é o transtorno psiquiátrico mais comum em todo o mundo (Kessler et. al, 2011). As síndromes depressivas são diversas, porém o transtorno depressivo mais comum é o Transtorno Depressivo Maior (TDM), também chamado de unipolar. Esse transtorno é diagnosticado quando cinco ou mais dos seguintes sintomas estão presentes por pelo menos duas semanas (DSM-5, 2013): humor deprimido, diminuição do interesse ou prazer nas atividades, perda ou ganho de peso significativos sem dieta, insônia ou hipersonia na maioria dos dias, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou

perda de energia, sentimento de inutilidade ou culpa excessiva, diminuição da concentração ou indecisão, pensamentos recorrentes sobre morte e/ou ideiação suicida.

Além dos critérios supracitados, os tais devem influenciar de forma substancial na função psicossocial do paciente, e não podem ser causados por nenhuma substância medicamentosa ou condição médica subjacente. Dentre os fatores de risco para o TDM, podemos citar: idade jovem, episódio depressivo prévio, história familiar, gênero feminino, puerpério, trauma infantil, eventos estressantes, baixa renda, baixo suporte social, doenças graves, demência e transtorno de uso de substâncias (Hasin et. al., 2018).

Há diversas modalidades de tratamento para o Transtorno Depressivo Maior, porém esses tratamentos são efetivos somente em 74% dos casos, mesmo combinados, o que levanta a questão de outros fatores de risco para o transtorno do que somente a disfunção de neurotransmissores no sistema nervoso central. Podemos citar, por exemplo, a disfunção do sistema imune, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a prevalência de doenças anteriores, além do eixo microbiota-intestino-cérebro, que é o presente objeto de estudo.

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é caracterizado pela preocupação excessiva e ansiedade difíceis de controlar, causando perturbações no cotidiano e convívio social, ocorrendo por pelo menos 6 meses, segundo definição do DSM-5. Outros sintomas comuns são irritabilidade, apreensão e sintomas físicos (ou somáticos), tais como fadiga e tensão muscular.

É um distúrbio relativamente comum atualmente, sendo o mais comum dentre os transtornos de ansiedade descritos na literatura. Isso se deve a vários fatores: aceleração global do estilo de vida atual, fatores genéticos, psicológicos e hábitos de vida, dentre eles alimentação e sedentarismo, os quais interferem de maneira direta ou indireta na microbiota intestinal. Outros fatores de risco incluem sexo feminino, baixa renda, adversidades recentes, doenças crônicas, transtorno mental crônico (tais como depressão, fobia e história de TAG), perda de pais ou separação parental, baixo suporte afetivo durante a infância e história familiar de transtornos mentais (Zhang et.al, 2015). Mulheres são duas vezes mais propensas a desenvolverem transtornos de ansiedade e depressão (AZAD et.al, 2017).

O Transtorno de Ansiedade Generalizada pode estar associado a diversos outros transtornos psiquiátricos, dentre eles o Transtorno Depressivo Maior (entre 39 e 62% dos casos). Outro fator de risco interessante seria a obesidade abdominal, sem correlação com o

Índice de Massa Corporal (IMC), visto que ela pode estar relacionada à ativação do eixo HPA. A obesidade pode afetar a incidência de ansiedade pelo aumento do LDL, tendo alguns estudos sugerido que afeta a colecistocinina e receptores GABAérgicos (Zhang et.al, 2015).

A microbiota intestinal é, por definição, o conjunto de microrganismos que coloniza o trato gastrointestinal, e é composta por aproximadamente 100 trilhões de bactérias (Silva, Santos e Bressan, 2013), estando presentes também fungos e vírus. Estão presentes desde a cavidade oral até o reto intestinal. O microbioma, por sua vez, é definido como todo os microrganismos existentes no corpo humano, juntamente com seus respectivos materiais genéticos. Dentro do contexto do eixo cérebro-intestino-microbiota, destaca-se a colonização bacteriana do cólon, que é formada principalmente pelos gêneros *Bacteroides*, *Prevotella* e *Ruminococcus*, sendo estabelecido assim 3 enterótipos por pesquisadores, havendo, claro, pequenas diferenças nas amostras populacionais. Sendo assim, no cólon estão presentes a maioria das bactérias do trato gastrointestinal, devido às condições ideais para ocorrer a fermentação, que ocorre por tais bactérias através dos nutrientes advindos da digestão dos nutrientes.

A microbiota intestinal tem sua formação iniciada na gestação, pela transmissão materna via placenta, líquido amniótico e mecônio (GRITZ et al., 2015), e mudanças neonatais, tais como a forma de nascimento, também podem influenciar na composição das espécies bacterianas, visto que crianças nascidas em parto normal possuem maior diversidade, com destaque para *Lactobacillus*, *Prevotella* e *Sneathia* (GOULET et. al., 2015), enquanto crianças nascidas em parto cesárea possuem menor diversidade, adquirindo seu microbioma predominantemente através pela pele e microorganismos do ambiente, tais como *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*. Fatores gestacionais, como estresse pré-natal, também influenciam na composição da microbiota, já que fetos expostos ao estresse materno possuem menor quantidade de bactérias *Bifidobacterium*.

As mudanças nutricionais também influenciam na formação da microbiota intestinal neonatal, tendo influência tardia também, visto que pacientes que tiveram amamentação correta tiveram maior número de bactérias do gênero *Bifidobacterium*, um dos principais no eixo-cérebro-intestino (PATEL et. al, 2015), já que o leite materno possui diversos oligossacarídeos, como lactose, e substâncias não digeríveis, que são usadas para fermentação bacteriana. Enquanto isso, os recém-nascidos alimentados via fórmula possuem menor diversidade bacteriana, contribuindo para o aparecimento de doenças

metabólicas e psiquiátricas. Vale lembrar que a relação entre dieta, microbiota e mudanças neurológicas são pertinentes durante toda a vida, e alterações na dieta podem ter impacto significativo na composição bacteriana intestinal dentro de 24 horas (WRIGHT, 2015), como no caso de alimentos ricos em fibras e carboidratos fermentáveis.

Com a transição da alimentação via leite materno para alimentos sólidos, as crianças são expostas a diversos substratos energéticos. A microbiota intestinal adulta é formada predominantemente por bactérias dos filos *Bacteroides* e *Firmicutes*, ao invés de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Pode haver também bactérias dos filos *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Actinobacteria* e *Cyanobacteria* (CLAPP et.al, 2017). É importante ressaltar que a composição dessa microbiota depende de diversos fatores, como dieta, ambiente, saúde mental, sendo fatores inter-relacionados. Apesar de haver a diferenças, há 3 enterótipos principais, em que uma espécie domina sobre as outras: *Bacteroides*, *Prevotella* ou *Ruminococcus*. A espécie *Prevotella* é relacionada com dieta rica em carboidratos, enquanto *Bacteroides* está mais relacionada a dieta rica em proteínas. Essas espécies possuem pouca dependência com gênero, índice de massa corporal, gênero, localização e idade, e muito relacionadas à dieta, já que a alimentação garante o substrato para o crescimento de determinadas bactérias (Silva, Santos e Bressan, 2013).

Há diversas substâncias relacionadas com a microbiota intestinal, dentre elas temos serotonina, ácidos graxos de cadeia curta, GABA, norepinefrina e dopamina. Espécies de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são peças-chave na produção de GABA (ácido gama-aminobutírico), um inibidor de várias vias neurais. Tais substâncias são usadas nas sinalizações do plexo nervoso mioentérico, nervo vago e outras projeções.

Diversos fatores, tais como mudanças na dieta, estresse e uso de antibióticos podem alterar a composição da microbiota intestinal e todo o seu equilíbrio, possivelmente levando a um estado de disbiose, que é definido justamente pelo desequilíbrio da composição normal do conjunto de microrganismos existentes no intestino. A disbiose é caracterizada pelo aumento da permeabilidade da parede intestinal, possibilitando a travessia de metabólitos bacterianos, citocinas inflamatórias e até das próprias bactérias para a circulação sistêmica, onde agem estimulando uma resposta imune anormal. A alimentação rica em açúcares refinados, gorduras saturadas e sódio, e pobre em fibras, minerais, vitaminas e compostos antioxidantes, está relacionada à diversas alterações da microbiota, dentre elas a disbiose, levando a doenças como obesidade e síndrome metabólica.

Já foi demonstrado que a desregulação da microbiota intestinal está envolvida em diversos processos patológicos, tais como síndrome metabólica, obesidade, doenças autoimunes (RUSLING et al., 2019), ansiedade, depressão, esquizofrenia e transtorno bipolar, dentre vários outros processos.

O eixo intestino-cérebro tem ganhado importância crescente, com papel também da microbiota intestinal, que pode reagir a condições de estresse (FOSTER et al, 2017), possuindo papel chave em casos de ansiedade e transtornos depressivos (SIMPSON et al., 2020).

O sistema gastrointestinal, especificamente a microbiota intestinal, é ligada ao sistema nervoso central por vias hormonais, neurais e imunológicas (CLAPP et al., 2017), recebendo, assim, a nomenclatura eixo-cérebro-intestino, em que o indivíduo possui uma relação de simbiose com a sua microbiota. Vale destacar que é uma via bidirecional, em que mudanças no SNC levam à alterações no trato GI, como na secreção e na motilidade, enquanto mudanças no trato GI podem levar a alterações físicas e comportamentais. Assim, mudanças ocorridas na microbiota intestinal, como a disbiose, podem, de maneira significativa, influenciar no aparecimento de doenças neurológicas, como esquizofrenia e autismo, mas, sobretudo, na ansiedade e na depressão.

É notável que a microbiota intestinal difere significativamente em cada indivíduo, sendo influenciada pelos já ditos fatores e também pela dieta, idade, genética, sexo, ambiente, estação e condições de saúde, então é praticamente impossível descrever uma microbiota “normal”. Porém, há 3 gêneros predominantes: *Bacteroides*, *Prevotella* e *Ruminococcus*, sendo estabelecido assim 3 enterótipos por pesquisadores, sendo que na ansiedade e na depressão, os gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, menos prevalentes na microbiota adulta (CRYAN et al., 2012), são os principais expoentes, atuando no relaxamento através do nervo vago, na integridade da parede intestinal e na liberação de precursores ou neurotransmissores, além de regularem a expressão de alguns destes, tais como o GABA.

Pacientes com Transtorno de Ansiedade Generalizada possuem menor quantidade de Firmicutes, Ruminococcaceae, Subdoligranulum, and Dialister, e maior quantidade de Enterobacterales, Enterobacteriaceae e Escherichia/Shigella (SIMPSON et.al, 2020). Em relação à depressão, pacientes com o transtorno possuem menor quantidade de Prevotellaceae, Faecalibacterium, Sutterella e Dialister, e maior quantidade de Lactobacillus,

sendo que na depressão é notável a diminuição da diversidade e quantidade de bactérias da microbiota intestinal (Winter, 2018).

Com a disbiose, definida pelo desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, ocorre maior permeabilidade da parede intestinal, com passagem de citocinas inflamatórias como TNF-alfa e MCP, que aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica. Na patogênese da ansiedade e depressão está incluída a inflamação, evidenciada pelo aumento de proteínas pró-inflamatórias e citocinas como TNF-alfa e IL-6 nos indivíduos. O modo pelo qual a inflamação pode levar à depressão reside na influência das moléculas inflamatórias na neuroplasticidade, alterações físicas e em disfunções neuroquímicas, que, em estados alterados, levam a estados depressivos (MUSCATELLO, 2014), além do estímulo de citocinas pró-inflamatórias no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, causando a liberação de ACTH, o qual influencia a liberação de cortisol, o qual induz ainda mais o estresse. É notável, ainda, a presença da inflamação crônica em pacientes com depressão, demonstrada pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias no sangue periférico.

Outro fator relacionado à inflamação é a presença de lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias gram-negativas, que agem como gatilho na inflamação, ao se ligarem aos receptores Toll-Like-4 das células da mucosa intestinal, iniciam uma cascata inflamatória com a secreção de citocinas pró-inflamatórias tais como IL-6 e TNF-alfa (Silva, Santos e Bressan, 2013). É importante mencionar que a quantidade de LPS plasmático aumenta com a dieta rica em gorduras, a qual também aumenta a permeabilidade intestinal através da diminuição da decodificação de genes de proteínas das junções dos colonócitos.

Estudos demonstram que menor quantidade de espécies de *Bifidobacterium* levam a menor quantidade de BDNF, fator de crescimento que leva a diferenciação de novos neurônios e sinapses; além disso, já foi demonstrado que *Bifidobacterium* alteram a expressão de receptores do neurotransmissor GABA, um inibidor que diminui a excitação neuronal e controla a comunicação entre as sinapses nervosas, atuando assim na depressão e na ansiedade. Além disso, em estados inflamatórios há diminuição de BH4, um cofator importante das enzimas da síntese de neurotransmissores. Foi demonstrado, ainda, que a presença de bactérias patogênicas no trato gastrointestinal, como *C. jejuni*, mesmo na ausência de resposta imune, pode levar a comportamentos relacionados à ansiedade (FOSTER et.al, 2013).

Estima-se que 15 a 25% dos universitários apresentam algum transtorno psiquiátrico durante sua formação, notadamente depressão e ansiedade. Nos estudantes de Medicina a prevalência dos transtornos depressivos oscilou entre 30 e 60%. A prevalência da depressão em estudantes de Medicina é superior à da população geral, sendo subdiagnosticada em 50% dos casos e subtratada na maioria dos casos. (JUNIOR et.al, 2015).

A educação médica carrega consigo diversos fatores estressantes, levando a índices exorbitantes de transtornos de ansiedade e depressão nos acadêmicos de medicina, diretamente relacionados ao estresse vivenciado. Tais transtornos geralmente se iniciam no início da faculdade, por volta do 2º ano do curso de medicina (AZAD et.al, 2017), apesar de alguns estudos demonstrarem alto índice durante as práticas clínicas, podendo chegar aos sintomas da síndrome de Burnout. Algumas pesquisas demonstram a prevalência de depressão e ansiedade em 29% dos estudantes, sendo que em alguns locais, como na Universidade Federal de São Paulo, foi indicada a prevalência de 38,2% no caso da depressão, e alguns estudos demonstram prevalência de 80% de ansiedade, em qualquer nível. Em um estudo realizado nos Estados Unidos, indicou-se que a tentativa de autoextermínio é a segunda causa de morte de graduandos de medicina, por efeitos da depressão profunda (MACHADO et.al, 2019).

Além disso, o perfil ativo, ambicioso, competitivo, compulsivo, entusiasta e individualista, que está frequentemente presente, é facilmente frustrado em suas necessidades de realização e reconhecimento. Isso pode ser suficiente para causar ansiedade, depressão e necessidade de cuidados psiquiátricos. Foi demonstrado ainda que a prevalência de transtornos depressivos e de ansiedade está presente não só na graduação médica, mas também durante o preparatório para o vestibular, época de excessiva cobrança e pressão social (JUNIOR et.al, 2015), além das mudanças nos hábitos alimentares, de sono e de cuidados relacionados à saúde. No que diz respeito à graduação, há vários fatores que influenciam o aparecimento de tais transtornos, tais como provas orais, seminários, trabalhos, todos agindo como possíveis gatilhos.

Os estudantes que experienciam o transtorno depressivo experimentam sintomas como tristeza intensa, fadiga, culpa, auto-invalidação, distúrbios do sono e apetite, diminuição da concentração e baixa energia, os quais, conjuntamente, podem levar a declínio da capacidade cognitiva e da empatia e ética, com maior ocorrência de erros (MACHADO et.al, 2019). Dentre os fatores relacionados com o aparecimento dos

transtornos, estão o medo do fracasso, cobrança pessoal e externa, mercado de trabalho, longas jornadas de trabalho, conteúdos acadêmicos extensos e exposição constante ao sofrimento humano, sendo que as cobranças e o estresse diário se iniciam desde a preparação para o vestibular de medicina, em sua maioria, quando os hábitos de vida mudam drasticamente, além da alta cobrança e pressão interna e externa.

O rastreamento da depressão em estudantes de Medicina torna-se fato de extrema importância, uma vez que estudos revelam que mais de 60% dos estudantes de Medicina são subtratados e/ou não buscam tratamento, sendo a principal causa o estigma associado aos transtornos psiquiátricos, levando ao medo da rejeição e repercussão na carreira, além dos possíveis altos custos do tratamento. Grande parte dos alunos diz que prefere lidar com os problemas por conta própria do que buscar ajuda e se expor, o que poderia prejudicá-los não só em suas vidas acadêmicas, mas também profissionalmente. (JUNIOR et.al, 2015).

A grande maioria dos artigos aponta para uma prevalência maior dos transtornos depressivos e de ansiedade no começo da faculdade, porém há um segundo pico durante o início do internato, época em que os estudantes passam a colocar em prática aquilo que aprenderam nos 4 primeiros anos do curso. Tal informação é relevante pois, com o aparecimento desses transtornos, as capacidades de decisão e raciocínio clínico podem ser prejudicadas durante este período. Foi demonstrado que a distância de amigos e familiares, que muitos estudantes vivenciam, contribui substancialmente para a gênese desses transtornos. Além disso, alguns artigos sugerem que estudantes casados tendem a ter menos índices de depressão e ansiedade que os demais. Ao mesmo tempo, ficou evidenciado que estudantes que possuem filhos têm maior grau de estresse, e, conseqüentemente, de depressão e ansiedade.

Os estudantes de medicina, globalmente, enfrentam extensas cargas horárias, o que é fator de risco para diminuição do cuidado relacionado à alimentação, atividade física, sono e estresse, contribuindo para transtornos da microbiota intestinal. A resiliência, dentro desse contexto, é um fator essencial para a adaptação ao estresse, e está intimamente relacionada aos fatores biológicos intrínsecos de cada um, mas também está relacionada à composição da microbiota, visto que as composições neurais são determinantes no estresse.

Outro fator associado aos estudantes de medicina é o consumo regular de cafeína, o qual pode agir na microbiota intestinal, modulando-a e aumentando a quantidade de bactérias do gênero *Bifidobacterium*, através da inibição de espécies oxidativas, propiciando

a proliferação de tal gênero (Silva, Santos e Bressan, 2013). Como já mencionado, tais espécies podem possuir papel na modulação da sinalização GABAérgica, devendo-se assim levar em conta o consumo regular de cafeína influenciando no aparecimento ou não de transtornos ansiosos e depressivos.

O sono, fator importante para regulação da microbiota intestinal, pode estar prejudicado em alguns estudantes de medicina, que se encontram muitas vezes em privação do sono (BAHAMMAN et.al, 2005), sendo que muitos deles tentam compensar tal privação através de cochilos durante o dia. A diversidade da microbiota e o número de Bacteroidetes apresentam relação positiva com o sono (SMITH et.al, 2019), além dos Lactobacillus, que são sabidamente protetores contra a depressão.

Um momento propício para o aparecimento de ansiedade e depressão é o período do internato, em que os estudantes colocam em prática aquilo que aprenderam nos últimos 4 anos (MACHADO et.al, 2019), levando a tomadas de decisões importantes, além de alta cobrança por parte dos familiares, dos professores, pacientes e do próprio aluno. Isso pode levar a falhas durante o atendimento médico, prejudicando a saúde e bem-estar da população como um todo.

4. MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa básica, quantitativa, exploratória e experimental, realizada em Brasília – DF, no Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. O objetivo do estudo é avaliar como a microbiota intestinal pode influenciar na prevenção/não aparecimento de ansiedade e/ou depressão, visando os principais sintomas da disbiose relacionados aos distúrbios citados, tais como relação entre inflamação, motilidade e estresse e grau dos sintomas dos distúrbios de ansiedade e depressão, a fim de analisar a possível relação entre tais sintomas e essas doenças.

Foram recrutados 128 participantes, através de redes sociais, de acordo com os seguintes critérios:

1. Critérios de inclusão: pacientes de ambos os gêneros, idade entre 18 e 65 anos, estudantes universitários do curso de medicina.
2. Critérios de exclusão: portadores de câncer, etilistas, gestantes, dependentes químicos e fumantes.

Para coleta de dados, foram aplicados 2 questionários: primeiro, o questionário HADS (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão), que possui 14 itens voltados para avaliação da ansiedade (HADS-A) e 7 itens voltados para a depressão (HADS-D). O segundo questionário, Questionário de Risco para Disbiose, possui 17 itens, com pontuação de acordo com os níveis de disbiose, analisando os seguintes aspectos: idade, nascimento, amamentação, alimentação, etilismo, atividade física, estresse, tabagismo, medicamentos e, por último, condição clínica. Ambos os questionários tiveram modalidade digital, via Google Forms, e foram aplicados em um período de 1 mês.

Após a aplicação dos questionários, foi realizada análise descritiva dos resultados, e para o estudo da confiabilidade e consistência interna das respostas usamos o índice alpha de Cronbach, com comparação dos resultados entre pacientes que relataram mudanças gastrointestinais significativas e aqueles relataram não notarem, destacando os aspectos diferenciais de humor de cada um deles. Após análise de dados, os resultados foram encaminhados aos participantes da pesquisa, para conhecimento dos diversos fatores de risco relacionados à ansiedade, depressão e disbiose.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados no presente estudo os dados de 128 respostas ao questionário sobre a correlação entre microbiota intestinal e distúrbios de ansiedade e depressão em estudantes de medicina, no período de julho a outubro de 2022, sendo que 66,4% (n= 85) dos participantes eram do sexo feminino; 33,6% (n= 43) do sexo masculino; 63,3% (n= 81) tinham entre 18 a 24 anos de idade e 91,4% (n=117) estavam solteiros no momento da resposta ao questionário.

Para calcular o índice Alfa de Cronbach, foi pontuado, com valores progressivos que variam de 1 a 4, todas as perguntas do formulário de acordo com a tendência à disbiose, ansiedade ou depressão. Aplicando a fórmula em todas as perguntas, excluindo-se gênero, idade, estado civil e medicações em uso especificadas, foi encontrado o valor de 0,828 utilizando o programa *IBM SPSS Statistics*.

Dentre os 128 entrevistados, 63,3% (n= 81) utilizaram nos últimos 3 meses antibióticos ou protetores gástricos. Destes, apenas 18,51% (n= 15) relataram o uso de probióticos/simbióticos atualmente.

Sobre os participantes, 36,71% (n= 47) possuem escore para provável depressão e/ou ansiedade segundo a escala HAD - Avaliação do Nível de Ansiedade e Depressão. Destes, 93,61% (n= 44) pontuaram para ansiedade, 19,14% (n= 9) para depressão e 12,76% (n= 6) para ansiedade e depressão. Nesse cenário, algumas correlações são percebidas: 77,77% (n= 7) dos participantes que possuem escore para provável quadro de depressão nasceram de parto cesariano, 100% (n= 9) não estavam utilizando probióticos/simbióticos, 77,77% (n= 7) estavam no ciclo básico do curso de medicina e 0% (n= 0) no internato. Além disso, 77,77% (n= 7) desses participantes relataram utilizar, com frequência, alimentos industrializados e nenhum deles informaram que não consomem esse tipo de alimentação.

No caso dos participantes com escore para provável quadro de ansiedade, 84,44% (n= 38) não utilizavam probióticos/simbióticos, 68,88% (n= 31) utilizaram antibióticos ou protetores gástricos nos últimos 3 meses, 75,55% (n= 34) nasceram de parto cesariano, 73,33% (n= 33) referem consumir alimentos industrializados com frequência, 24,44% (n= 11) consumir com moderação e nenhum desses participantes relatou não consumir esse tipo de alimento.

Além disso, 100% dos entrevistados com escore com ansiedade e/ou depressão relataram se sentir com sintomas de estresse regularmente e 100% deles referiram ter pelo menos um dos outros sintomas do questionário (diarreia, enjoos, queda de cabelo, distensão abdominal, constipação e acne). Não foram observadas correlações significativas quanto à amamentação, tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas e de medicações de uso contínuo nos participantes com valores elevados nos escores de ansiedade/depressão.

No que tange à atividade física, foi observado que os entrevistados que possuem escore para provável depressão, apenas 22,22% (n=2) praticam atividade física 3 vezes na semana ou mais. Entre os pacientes com escore para provável ansiedade, 45,45% (n= 20) praticam atividade física 3 vezes na semana ou mais.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a coleta dos dados, demonstrou-se forte relação entre alguns hábitos de vida, tais como consumo de industrializados e estresse, e sinais de disbiose (diarreia, enjoos, queda de cabelo, distensão abdominal, constipação e acne) com sintomas de ansiedade e depressão. Quanto a outros parâmetros, tais como tabagismo, amamentação e medicações de uso contínuo, não foi estabelecida uma clara relação.

Ademais, demonstrou-se que 1/3 dos estudantes apresentam sinais de ansiedade, sendo que a maioria destes encontra-se no ciclo básico, que compreende os dois primeiros anos do curso de medicina, podendo-se pensar, portanto, em quais razões para tal relação. De certo, a carga horária intensa e as possíveis frustrações podem ser consideradas, levando a altos índices de estresse, os quais podem interferir, direta ou indiretamente, na saúde da microbiota intestinal e na qualidade de saúde mental.

Outros fatores, tais como parto cesárea, prática de atividade física e uso de medicações, podem ser objetos de futuras pesquisas, visto que podem ser fatores influenciadores importantes na gênese da disbiose, ansiedade e depressão.

Portanto, faz-se necessário, dentro deste contexto, a maior atenção aos sinais de disbiose na comunidade estudantil médica, os quais podem ser influenciados pelos hábitos de vida, os quais são estressores, levando assim a sintomas de ansiedade e depressão. Sobretudo, pesquisas futuras acerca de tais distúrbios em tal comunidade podem abordar a disbiose como fator predisponente ou desencadeador dos distúrbios.

REFERÊNCIAS

1. Winter, G., Hart, R. A., Charlesworth, R. P. G., & Sharpley, C. F. (2018). Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. *Reviews in the Neurosciences*, 29(6), 629–643. doi:10.1515/revneuro-2017-0072
2. Simpson, C. A., Diaz-Arteche, C., Eliby, D., Schwartz, O. S., Simmons, J. G., & Cowan, C. S. M. (2020). *The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. Clinical Psychology Review*, 101943. doi:10.1016/j.cpr.2020.101943
3. Jorm, A. F., Patten, S. B., Brugha, T. S., & Mojtabai, R. (2017). Has increased provision of treatment reduced the prevalence of common mental disorders? Review of the evidence from four countries. *World Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/wps.20388>
4. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68:90.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
6. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* 2018; 75:336
7. Silva, S. T., Santos, C. A., Bressan, J. (2013). Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp*, 28(4), 1039- 48.
8. Gritz EC, Bhandari V. The human neonatal gut microbiome: a brief review. *Front Pediatr* 2015;3.
9. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev* 2015;73:32-40.
10. Patel K, Konduru K, Patra AK, et al. Trends and determinants of gastric bacterial colonization of preterm neonates in a NICU setting. *PLoS One* 2015;10:e0114664
11. Wright ML, Starkweather AR. Antenatal microbiome: potential contributor to fetal programming and establishment of the microbiome in offspring. *Nurs Res* 2015;64:306-19.
12. CLAPP, M. et. al. Gut microbiota's effect on mental health: the gut-brain axis. *Clinics and Practice*, volume 7:987, Texas Tech University, TX, USA, 2017." -> the adult microbiome"
13. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:701-12.
14. Zhang X, Norton J, Carrière I, et al. Risk factors for late-onset generalized anxiety disorder: results from a 12-year prospective cohort (the ESPRIT study). *Transl Psychiatry* 2015; 5:e536.
15. Muscatello MRA. Role of negative affects in pathophysiology and clinical expression of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2014;20:7570.
16. Azad, M. et.al. FREQUENCY OF ANXIETY AND DEPRESSION IN MEDICAL STUDENTS OF A PRIVATE MEDICAL COLLEGE. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2017;29(1): 123-7
17. Machado, S., Sirico, N., Barbosa, P., Machado, R., ANSIEDADE E DEPRESSÃO EM ESTUDANTES DE MEDICINA. *RSM – Revista Saúde Multidisciplinar* 2019.2; 6ª Ed.
18. Rusling, M. et.al. Perceived Stress in First-Year Medical Students and its Effect on Gut Microbiota (2019). Department of Physiology and Pharmacology, Des Moines University, Des Moines, IA 50312

19. Foster, J. A., Rinaman, L., & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*, 7, 124–136. doi:10.1016/j.ynstr.2017.03.00
20. Júnior, M. A. G. N., et al. Depressão em estudantes de medicina. *Rev. méd. Minas Gerais*, 2015, 25(4).
21. Bahamman, A. S., et al. Sleep habits and patterns among medical students. *Neurosciences* 2005; Vol. 10 (2).
22. Smith RP, Easson C, Lyle SM, Kapoor R, Donnelly CP, Davidson EJ, Parikh E, Lopez JV, Tartar JL. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS One*. 2019 Oct 7;14(10):e0222394. doi: 10.1371/journal.pone.0222394. PMID: 31589627; PMCID: PMC6779243.
23. Nogueira EG, matos NC, machado JN, aráujo LB, silva AMTC, almeida RJ. Avaliação dos níveis de ansiedade e seus fatores associados em estudantes internos de medicina. *Rev bras educ med*. 2021; 45 (1):e017.
24. Smith RP, Easson C, Lyle SM, Kapoor R, Donnelly CP, Davidson EJ, Parikh E, Lopez JV, Tartar JL. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS One*. 2019 Oct 7;14(10):e0222394. doi: 10.1371/journal.pone.0222394. PMID: 31589627; PMCID: PMC6779243.