

EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS SOBRE OS SINTOMAS DA DEPRESSÃO: revisão sistemática

Dhafine Palhano Tavares Santos¹
Gisele Barreto Lopes Menezes²

RESUMO

INTRODUÇÃO: Considerada o “mal do século”, a depressão é um fenômeno da contemporaneidade, devido aos altos índices epidemiológicos. Estudos científicos demonstram que o uso de probióticos podem ser benéficos na redução dos sintomas depressivos, já que podem atuar em estímulos nos centros cerebrais que iniciam respostas comportamentais. **OBJETIVO:** Sistematizar o conhecimento acerca do efeito do uso de probióticos sobre os sintomas da depressão. **METODOLOGIA:** Uma busca sistemática em 4 bases de dados foi realizada, resultando na seleção de 11 ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo sobre o uso dos probióticos como tratamento adjuvante da depressão. **RESULTADOS:** Nove artigos apresentaram efeito benéfico significativo em relação a redução dos sintomas depressivos ou nas escalas de depressão, sendo *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* as cepas probióticas mais utilizadas. **CONCLUSÃO:** O uso de probióticos para aliviar sintomas depressivos é promissor, mas são necessários ensaios clínicos randomizados duplo-cegos mais amplos e rigorosos para avaliar tais conclusões.

Palavras-chave: Sintomas depressivos. Depressão. Probióticos. Microbioma intestinal.

1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença caracterizada por alterações de humor, perda de interesse nas relações sociais e atividades cotidianas, pensamentos negativos e em muitos casos suicidas. Suas causas podem ser genéticas, bioquímicas e cerebrais quando há deficiência dos neurotransmissores e eventos estressantes (BRASIL, 2019). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2018) estima-se que mais de 300 milhões de pessoas no mundo sofram com esse transtorno, com maior prevalência em mulheres.

Atualmente, o tratamento da depressão é realizado com a utilização de antidepressivos, que são eficazes, porém apresentam aumento nas taxas de abandono e redução nas taxas de remissão. Por isso, os probióticos vêm sendo estudados como uma alternativa de tratamento (GOH et al., 2019). Os probióticos são

¹ Discente do curso de Nutrição, Universidade Católica do Salvador, dhafine.santos@ucsal.edu.br.

² Mestre em patologia e Docente da Universidade Católica do Salvador, gisele.menezes@pro.ucsal.br.

microrganismos vivos benéficos, utilizados para favorecer o equilíbrio da microbiota intestinal. Alguns estudos mostram que o cuidado com a microbiota apresenta efeitos positivos no controle de sintomas associados à ansiedade e depressão (MORAES et al., 2019).

As emoções influenciam quase que imediatamente no funcionamento intestinal, devido a conexão bidirecional do eixo intestino-cérebro (STEENBERGEN et al., 2015). Em 2015 foi realizado um estudo por Jiang et al., onde investigaram se havia alteração da microbiota intestinal em pacientes com sintomas depressivos. Constataram que em pacientes com depressão havia uma diminuição da população de Firmicutes e bactérias relacionadas a fermentação, e aumento de Bacteroidetes e Proteobacteria, demonstrando que as populações microbianas estão associadas à depressão.

Adicionalmente, Steenbergen et al., (2015) demonstraram redução significativa no humor triste e pensamentos negativos em indivíduos que fizeram uso de um probiótico multiespécies diariamente, durante 4 semanas, justificando o potencial terapêutico da suplementação de probióticos na depressão. Por isso, o objetivo do presente artigo é sistematizar o conhecimento acerca do efeito do uso de probióticos sobre os sintomas da depressão.

2. DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

Considerada um problema de saúde pública, devido à sua alta prevalência, a depressão é um transtorno mental multifatorial, que afeta o humor, a capacidade de interação social e qualidade de vida dos indivíduos. Diferente do que muitos pensam, a depressão não é definida apenas pelo sentimento de tristeza profunda (BASTOS, 2020).

Além do humor deprimido, que em extremos pode levar a pensamentos suicidas, sintomas como a perda de prazer e libido, baixa de energia, dificuldade de concentração, ansiedade, irritabilidade, sensação de fadiga, alterações psicomotoras e sinais opostos que se caracterizam pela intensidade (insônia ou sono excessivo, perda de peso ou ganho ponderal acentuado), fazem parte da identificação desse distúrbio (BASTOS, 2020).

Existem quatro principais fatores que podem levar ao quadro de depressão. A predisposição genética, atividades ou substâncias tóxicas, como o sedentarismo e o consumo de alimentos com potencial inflamatório, alterações cerebrais (diminuição

nas conexões dos neurônios) e dos neurotransmissores, com a desregulação de serotonina, dopamina e noradrenalina (NASERIBAFROUEI et al., 2014).

A serotonina é o neurotransmissor relacionado ao sono, humor, apetite e atividade sexual. Sua síntese acontece a partir do triptofano, componente essencial na alimentação, encontrado em alimentos ricos em proteínas. Depois da sua captação pelo neurônio por um transportador de membrana, o triptofano é convertido em serotonina. A redução na produção e circulação de serotonina pode originar distúrbios emocionais e comportamentais (VEDOVATO et al., 2014).

A dopamina está envolvida na regulação dos movimentos corporais, sensação de satisfação e prazer, memória, recompensa e reforço. A deficiência desse neurotransmissor, pode resultar em pensamentos confusos e desconexos. Já a noradrenalina influencia no sono e vigília, atenção e comportamento alimentar. Além disso, realiza a integração das várias regiões do encéfalo e respostas aos impactos estressores externos que atingem o indivíduo (SHAO E ZHU, 2020).

Diante disso, entende-se que o desequilíbrio nesta comunicação pode ocasionar o desenvolvimento de morbidades mentais como o transtorno de espectro autista (TEA), ansiedade e a depressão, devido a diminuição da proteção antioxidante e da biodisponibilidade dos neurotransmissores (ZORZO, 2017).

Estudos atuais demonstram que o tratamento da microbiota intestinal, apresenta efeitos positivos no controle de sintomas associados à saúde mental. Os probióticos podem atuar em estímulos nos centros cerebrais que iniciam respostas comportamentais (MORAES et al., 2019).

O estudo de Pinto-Sanchez et al., (2017) avaliou 44 indivíduos com síndrome do intestino irritável (SII) sintomáticos e que apresentavam sintomas depressivos e ansiosos (leve a moderado) e o uso de probióticos para tratamento desses sintomas. A investigação foi feita durante 10 semanas, e até a sexta semana, esses pacientes foram divididos em dois grupos, placebo e probiótico (*Bifidobacterium longum*). 14 dos 22 pacientes que fizeram uso do probiótico, apresentaram melhoras significativas nos sintomas depressivos. No grupo placebo, apenas 7 dos 22 pacientes tiveram alguma resposta.

Akkasheh et al., (2016) analisou as respostas clínicas e metabólicas em pacientes com transtorno depressivo maior, através da administração dos probióticos *L. acidophilus*, *L. casei* e *B. bifidum*, durante 8 semanas. A intervenção acarretou na

redução da insulina plasmática e PCR ultra sensível, além da queda importante na pontuação de BDI (Beck Depression Inventory).

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática, elaborada por coleta de dados obtidos de artigos, a partir das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), PubMed, BVS e LILACS, considerando-se os trabalhos científicos publicados nos últimos cinco anos (2015 a 2020). Os artigos foram selecionados seguindo o fichamento através da estratégia PICOS (paciente ou problema, intervenção, controle ou comparação, outcomes e tipo de estudo), no período de agosto de 2020 a abril de 2021.

Como estratégia de busca nas bases, foi utilizado o DeCS para obter palavras-chave como: “*depression*”, “*probiotics*”, “*depressive symptoms*” e “*gut microbiome*” e os retrospectivos descritores em português, combinados ao operador booleano “AND”.

A seleção dos artigos para a pesquisa foi realizada em três etapas: na primeira etapa foram pré-selecionados artigos encontrados nas bases de dados através da leitura dos títulos e resumos que preenchessem os critérios de inclusão. Na segunda etapa os artigos foram lidos na íntegra, e por meio dos critérios de inclusão, foi determinado quais artigos seriam incluídos. Na terceira etapa, os artigos incluídos foram lidos na íntegra e fichados para a coleta dos dados.

Para a seleção dos estudos, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo sobre o uso dos probióticos como tratamento adjuvante da depressão. Os estudos selecionados deveriam apresentar com clareza os aspectos metodológicos, tipo de estudo, amostra com indivíduos do sexo feminino e masculino, compostas por adultos, em diferentes faixas etárias e diagnóstico clínico de depressão. Não foram incluídos livros e estudos feitos com animais ou que não apresentassem uso de probióticos em indivíduos com depressão.

Foi elaborada uma tabela utilizando o programa Microsoft Excel®, contendo autor/data, população, número de participantes, cepas dos probióticos e dosagem diária em unidades formadoras de colônia (UFC), duração do tratamento e desfecho psicológico avaliado, retirados dos artigos.

RESULTADOS

A partir da pesquisa realizada nas principais bases de dados, 444 artigos foram encontrados, sendo 289 na *PubMed (Medline)*, 5 no *LILACS*, 148 na *BVS* e 2 na *SciELO*. Após seleção dos artigos duplicados e aplicação de todos os critérios de exclusão, 11 ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo foram selecionados e incluídos para análise final (Figura 1).

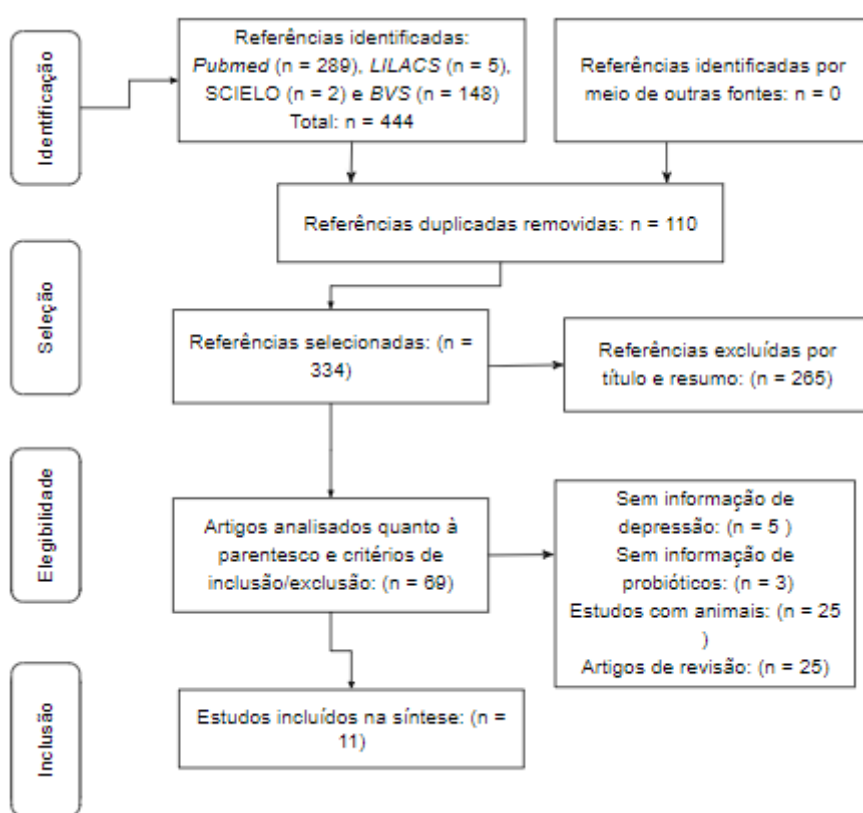


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos para a revisão sistemática, segundo o modelo PRISMA.

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

Em todos os estudos os participantes possuíam diagnóstico para transtorno depressivo maior medidos por diferentes escalas, entre elas o Inventário de Depressão de Beck (BDI), a Escala de avaliação de Hamilton para depressão (HAM D-17), a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e o Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM IV e V). Todos os artigos foram publicados entre 2016 e 2020 (GOH et al., 2019).

As espécies probióticas administradas eram predominantemente *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* com formulações de múltiplas cepas ou cepa única, exceto por um estudo em que a intervenção foi realizada com *Clostridium butyricum* (Miyaoaka et al., 2018). As intervenções duraram entre 28 dias a 8 semanas (GOH et al., 2019).

Tabela 1. Características dos 11 estudos incluíram ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlados por placebo.

Autor/Data	População	n°	Cepas dos probióticos (dosagem diária em UFC)	Duração do tratamento	Desfecho psicológico
Akkasheh et al. (2016)	Diagnóstico de TDM.	40	<i>L. acidophilus</i> (2×10^9), <i>L. casei</i> (2×10^9), <i>B. bifidum</i> (2×10^9)	8 semanas	Diminuição significativa na pontuação BDI para depressão.
Bambling et al. (2017)	TDM resistente	17	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. termófilos</i> (2×10^9)	8 semanas	Pontuações BDI mostraram uma significativa diminuição.
Chahwan et al. (2019)	TDM sem uso de antidepressivos.	71	<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>L. salivarius</i> W24, <i>L. lactis</i> W19 e <i>L. lactis</i> W58 (1×10^{10})	8 semanas	Melhora dos sintomas depressivos em ambos os grupos.
Ghorbani et al. (2018)	TDM moderado.	40	Familact H® <i>L. casei</i> (3×10^8), <i>L. acidophilus</i> (2×10^8), <i>L. bulgaricus</i> (2×10^9), <i>L. rhamnosus</i> (3×10^8), <i>B. breve</i> (2×10^8), <i>B. longum</i> (1×10^9), <i>S. thermophilus</i> (3×10^8)	6 semanas	Redução significativa na pontuação de HAMD-17.
Kazemi et al. (2018)	Diagnóstico de TDM leve a moderada.	110	<i>L. helveticus</i> R0052, <i>B. longum</i> R0175 ($\geq 2 \times 10^9$)	8 semanas	Diminuição na pontuação BDI e redução na razão quinurenina /triptofano.
Miyaoaka et al. (2018)	Sintomas de TDM segundo DSM-IV	40	<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588 (não indicado)	8 semanas	Reduziu a mediana da HAMD-17, BDI e BAI.
Reininghaus et al. (2020)	Diagnóstico de TDM ou episódio depressivo	61	<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W22, <i>L. casei</i> W56, <i>L. paracasei</i> W20, <i>L.</i>	28 dias	Melhora significativa nos sintomas psiquiátricos.

			plantarum W62, L. salivarius W24 e L. lactis W19 (1×10^7)		
Romijn et al. (2017)	Sintomatologia depressiva ou ≥ 14 na subescala DASS-42.	79	L. helveticus R0052 e B. longum Bactéria R0175 ($\geq 3 \times 10^9$)	8 semanas	Não apresentou melhora significativa entre os grupos em qualquer medida de resultado.
Rudzki et al. (2018)	TDM segundo DSM-IV	79	L. plantarum 299 (10×10^9)	8 semanas	Não houve mudanças significativas no tratamento.
Pinto-Sanchez et al. (2017)	Diagnóstico de SII e TDM ou ansiedade	44	B. longum NCC 3001 (2×10^{10})	6 semanas	14 pacientes apresentaram redução de 2 pontos no escore HADS.
Westfall e Brandenburg (2018)	Diagnóstico de TDM.	40	L. acidophilus (2×10^9), L. casei, (2×10^9) e B. bifidum (2×10^9)	8 semanas	Redução média de 5,7 pontos nas pontuações BDI.

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

Dos estudos selecionados, 81,82% (n = 9, Reininghaus et al., 2020; Chahwan et al., 2019; Ghorbani et al., 2018; Bambling et al., 2017; Westfall e Brandenburg, 2018; Akkasheh et al., 2016; Kazemi et al., 2018; Pinto-Sanchez et al., 2017; Miyaoka et al., 2018) relataram efeitos positivos nos sintomas depressivos ou na redução de pontos nas escalas de depressão, entre os grupos de intervenção probiótica em relação aos controlados por placebo. Os demais estudos (Romijn et al., 2017; Rudzki et al., 2018) não apresentaram resultados significativos entre os grupos.

Um ponto comum entre os estudos que demonstraram resultados efetivos, foi a combinação entre as cepas probióticas *L. acidophilus* e *B. bifidum*, em 6 (Reininghaus et al., 2020; Chahwan et al., 2019; Ghorbani et al., 2018; Bambling et al., 2017; Westfall e Brandenburg, 2018; Akkasheh et al., 2016) das 11 publicações analisadas. Ao final das intervenções, verificou-se que os grupos probióticos apresentaram diminuição na pontuação de BDI, escala de auto-relato para verificação da intensidade dos sintomas depressivos (SILVA, WENDT E ARGIMON, 2018).

Pinto-Sanchez et al., (2017) foi o primeiro ensaio clínico que demonstrou que o uso de probiótico específico (B.longum NCC 3001 2×10^{10} UFC) melhora os escores de depressão (≥ 2 pontos) em pacientes com síndrome do intestino irritável.

Bambling et al., (2017) apresentaram um estudo piloto com uma combinação de probióticos (*L. acidophilus*, *B. bifidum* e *S. termófilos* 2×10^9 UFC) e orotato de magnésio, em um período de 8 semanas, em indivíduos com diagnóstico de depressão resistente ao tratamento com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS). Apenas 4 dos 17 participantes não manifestaram nenhum efeito benéfico. Os demais (13 participantes), passaram de TDM grave para moderado, além de melhora na qualidade de vida.

Os probióticos foram significativamente superiores em relação ao placebo em 72,72% (n = 8, Reininghaus et al., 2020; Ghorbani et al., 2018; Bambling et al., 2017; Westfall e Brandenburg, 2018; Akkasheh et al., 2016; Kazemi et al., 2018; Pinto-Sanchez et al., 2017; Miyaoka et al., 2018) dos estudos analisados, na melhora dos sintomas depressivos ou na diminuição de escores psicológicos em pacientes com TDM. É complexo afirmar que uma cepa probiótica específica colaborou para resultados positivos. Os desfechos demonstraram que múltiplas cepas de probióticos podem reduzir consideravelmente os sintomas depressivos.

Rudzki et al., (2018) e Romijn et al., (2017) não encontraram evidências de que formulações probióticas sejam eficazes no tratamento dos sintomas depressivos, sugerindo que o tempo de intervenção (8 semanas) tenha sido insuficiente para efetuar melhorias no humor.

3. CONCLUSÃO

As evidências apresentadas nesta revisão demonstram que os probióticos podem ser utilizados como adjuvante no tratamento dos sintomas depressivos, apresentando resultados superiores e significativos em relação ao placebo em oito estudos. A manipulação do eixo intestino-cérebro também pode ser uma alternativa na melhora da gravidade da depressão. O uso de várias cepas probióticas podem ser mais eficazes na diminuição dos sintomas depressivos ou dos escores psicológicos, do que uma única cepa. Porém, devido a diversidade de cepas e espécies de probióticos, e a amostra de estudo em pacientes com TDM ser relativamente pequena, os resultados ainda são preliminares.

Diante dos resultados apresentados, conclui-se que ainda é necessário maior aprofundamento científico para confirmar os efeitos positivos do uso dos probióticos no tratamento dos sintomas de depressão. Os estudos que não apresentaram efeitos

nos sintomas depressivos podem ter sido devido à gravidade, cronicidade ou resistência ao tratamento da amostra. Estudos futuros com abordagem preventiva dos probióticos, também podem ser mais eficazes.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. **Depressão: causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção**. 2019.
2. STEENBERGEN, L; SELLARO, R; HEMERT, S.V; BOSCH, J.A; COLZATO, L.S; A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. **Brain, Behavior, and Immunity**, 2015.
3. AKKASHEH, G. KASHANI-POOR, Z. TAJABADI-EBRAHIMI, M. et al. Clinical and metabolic response to the administration of probiotics in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrição** 2016; **32**: 315 - - 320.
4. BAMBLING, M. EDWARDS, S. HALL, S. VITETTA, L. A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: an intestinal anti-inflammatory response is suggested. **Springer International Publishing** 2017.
5. CHAHWAN, B. KWAN, S. et al. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. **Journal of Affective Disorders** **253 (2019) 317–326**.
6. GHORBANI, Z. et al. The Effect of Synbiotic as an Adjuvant Therapy to Fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial **Arch Neurosci**. 2018 April; **5(2):e60507**.
7. KAZEMI A, et al., Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with severe depressive disorder: a randomized clinical trial. **Nutrição Clínica (2018)**.
8. MIYAOKA, T. et al. Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. **Clinical Neuropharmacology**. Volume 41, Number 5, September/October 2018.
9. MORAES, A.L.F; BUENO, R.G.A.L; FUENTES-ROJAS, M; ANTUNES, A.E.C; Suplementação com probióticos e depressão: estratégia terapêutica? **Rev. Ciênc. Méd.** 2019;**28(1):31-47**.
10. PINTO-SANCHEZ, M. HALL G. et al. Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: a Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome, **Gastroenterology (2017)**.
11. REININGHAUS, E. et al. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression - A Randomized Controlled Trial. **Nutrients** 2020, **12**, 3422.
12. ROMIJN, A. RUCKLIDGE, J. KUIJER, R. FRAMPTON, C. A double-blind, randomized, placebo controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, **51(8)**.
13. RUDZKI, L. OSTROWSKAs, L. et al. Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. **Psychoneuroendocrinology (2018)**.
14. WESTFALL, E. C., & BRANDENBURG, D. L. (2018). Probiotics for Symptoms of Depression and Anxiety. **American family physician**, **97(6)**
15. GOH KK et al., Effect of probiotics on depressive symptoms: a meta-analysis of studies in humans. **Psychiatry Research**, 2019.

16. BASTOS, S.V.B; **Neuroquímica da Depressão: Uma Revisão Integrativa**. TCC. Mossoró, 2020.
17. NASERIBAFROUEI, A; HESTAD, K; AVERSHINA, E; SEKELJA, M; LINLØKKEN, A; WILSON, R; RUDI, K; Correlation between the human fecal microbiota and depression. **Neurogastroenterol Motil (2014) 26, 1155–1162**.
18. Organização Mundial da Saúde. (2018). **Depressão**. São Paulo, SP.
19. VEDOVATO, K.; TREVIZAN, A. R.; ZUCOLOTO, C. N.; BERNARDI, M. D. L.; ZANONI, J. N.; MARTINS, J. V. C. P. O eixo intestino cérebro e o papel da serotonina. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 18 n. 1, p. 33-42, jan./abr. 2014.
20. Zorzo, R.A. Impacto do microbioma intestinal no Eixo Cérebro-Intestino. **International Journal of Nutrology**, a.10, n.1, p.298 S - 305 S, Março 2017.
21. SHAO, X; ZHU, G; Associations Among Monoamine Neurotransmitter Pathways, Personality Traits, and Major Depressive Disorder. **Frontiers in Psychiatry**, may 2020, vol. 11.
22. SILVA, M.A; WENDT, G.W; ARGIMON, I.I.L; Inventário de depressão de beck II: análises pela teoria do traço latente. **Aval. psicol. vol 17. no.3 Itatiba jul./set. 2018**.