



UNIVERSIDADE CATÓLICA DO SALVADOR

CURSO DE BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

DHAFINE PALHANO TAVARES SANTOS

**EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS SOBRE OS SINTOMAS DA
DEPRESSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

SALVADOR

2021

DHAFINE PALHANO TAVARES SANTOS

**EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS SOBRE OS SINTOMAS DA
DEPRESSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para
obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, no curso de
Bacharelado em Nutrição da Universidade Católica do
Salvador.

Orientação: Prof^a. Me. Gisele Barreto Lopes Menezes

SALVADOR

2021

DHAFINE PALHANO TAVARES SANTOS

**EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS SOBRE OS SINTOMAS DA DEPRESSÃO:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

FOLHA DE APROVAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de Bacharel em Nutrição no curso de Bacharelado em Nutrição da Universidade Católica do Salvador.

Salvador, 13 de Dezembro 2021

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Gisele Barreto Lopes Menezes - Mestre em Patologia - UFBA – Orientadora

Isabel Reis Oliveira dos Santos - Residente em Nutrição Clínica - UCSAL

Najara Amaral Brandão - Mestre em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas - UNEB

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me concedido saúde e paciência para superar todos os obstáculos que surgiram ao longo da graduação. A minha família por ter dado todo suporte necessário nesses 5 anos. A minha orientadora, Prof^ª. Me. Gisele Barreto Lopes Menezes, por ter sido extremamente compreensiva, serena e cuidadosa durante alguns momentos de dificuldade. E agradeço também, a Natanael Gonchoroski por ser sempre atencioso e paciente.

EFEITO DO USO DE PROBIÓTICOS SOBRE OS SINTOMAS DA DEPRESSÃO: REVISÃO SISTEMÁTICA

EFFECT OF PROBIOTICS USE ON DEPRESSION SYMPTOMS: SYSTEMATIC REVIEW

DHAFINE PALHANO TAVARES SANTOS¹
GISELE BARRETO LOPES MENEZES²

1. Discente do curso de Bacharelado em Nutrição da Ucsal. e-mail: dhafine.santos@ucsal.edu.br
2. Docente do curso de Bacharelado em Nutrição da Ucsal.

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:** Revisar, de forma sistemática, estudos clínicos randomizados envolvendo a suplementação de probióticos e seus efeitos sobre os sintomas depressivos. **Metodologia:** Uma busca sistemática nas bases de dados SciELO, BVS, Pubmed e LILACS, foi realizada, resultando na seleção de 10 ensaios clínicos duplo e triplo-cegos, randomizados e controlados por placebo sobre o uso dos probióticos como tratamento adjuvante da depressão. Os dados foram apresentados em uma tabela, contendo informações como as cepas de probióticos, duração do tratamento e desfecho psicológico. **Resultados:** Oito 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 apresenta resultados promissores, mas ainda são necessários ensaios clínicos randomizados duplo-cegos, controlados por placebo mais amplos e rigorosos para avaliar tais conclusões.

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

ABSTRACT

Introduction: Considered the “evil of the century”, depression is a contemporary phenomenon, due to the high epidemiological indices. Scientific studies demonstrate that the use of probiotics can be beneficial in reducing depressive symptoms, as they can act on stimuli in the brain centers that initiate behavioral responses. **Objective:** Systematically review, randomized clinical studies involving probiotic supplementation and its effects on depressive symptoms. **Methodology:** A systematic search in the SciELO, BVS, Pubmed and LILACS databases was performed, resulting in the selection of 10 double and triple-blind clinical studies, randomized and placebo-controlled on the use of probiotics as an adjuvant treatment for depression. Data were presented in a table, containing information such as probiotic strains, treatment duration and psychological outcome. **Results:** Eight articles showed a significant beneficial effect regarding the reduction of depressive symptoms or depression scales, with Lactobacillus and Bifidobacterium being the most used probiotic strains. **Conclusion:** The use of probiotics to alleviate depressive symptoms shows promising results, but larger and more rigorous randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials are still needed to assess these conclusions.

Keywords: Depressive symptoms. Depression. Probiotics. intestinal microbiome

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
BAI	Inventário de Depressão de Beck
BDI	Inventário de Ansiedade de Beck
CBM588	Clostridium butyricum MIYAIRI 588
DECS	Descritores em Ciência da Saúde
DSM V	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5
DSM VI	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4
HADS	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão
HAM D-17	Escala de avaliação de Hamilton para depressão
ISRS	Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PICOS	Paciente, intervenção, controle, outcomes e tipo de estudo
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
SII	Síndrome do Intestino Irritável
TDM	Transtorno Depressivo Maior
TEA	Transtorno do Espectro Autista
UFC	Unidade Formadora de Colônia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 METODOLOGIA.....	10
3 RESULTADOS.....	11
4 DISCUSSÃO.....	18
5 CONCLUSÃO.....	22
REFERÊNCIAS.....	23

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 estressantes¹. Segundo a Organização Mundial da Saúde² estima-se que mais de 300 milhões de pessoas no mundo sofram com esse transtorno, com maior prevalência em mulheres.

Diferente do que se pensa, a depressão não é definida apenas pelo sentimento de tristeza profunda. Além do humor deprimido, 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 distúrbio³.

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. Adicionalmente, os probióticos vêm sendo estudados como um coadjuvante no tratamento^{4,5,6}. Os probióticos podem atuar em estímulos nos centros cerebrais que iniciam respostas comportamentais. Alguns estudos mostram que o cuidado com a microbiota apresenta efeitos positivos no controle de sintomas associados à ansiedade e depressão⁷.

As emoções são capazes de influenciar quase que imediatamente o funcionamento intestinal, devido a conexão bidirecional do eixo intestino-cérebro⁸. 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 neurotransmissores⁹.

Em 2015 foi realizado um estudo por Jiang et al¹⁰, 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 al⁸, 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 revisar de forma sistemática ensaios clínicos randomizados acerca do efeito do uso de probióticos sobre os sintomas da depressão.

2 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática, elaborada por coleta de dados obtidos de artigos, a partir das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medline/PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (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 os Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) para obter palavras-chaves como: “*depression*”, “*depressive symptoms*”, “*probiotics*” e “*gut microbiome*” e os retrospectivos descritores em português, combinados ao operador booleano “AND” e “OR”.

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 ou triplo-cegos, randomizados e controlados por placebo sobre o uso dos probióticos como tratamento primário ou 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 *Documentos Google*®, 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.

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada de acordo com os Critérios de Colaboração Cochrane. Os estudos apresentaram um viés geral de baixo risco.

3 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 retirada dos artigos duplicados e aplicação de todos os critérios de exclusão, 10 ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo foram selecionados e incluídos para análise final (Figura 1).

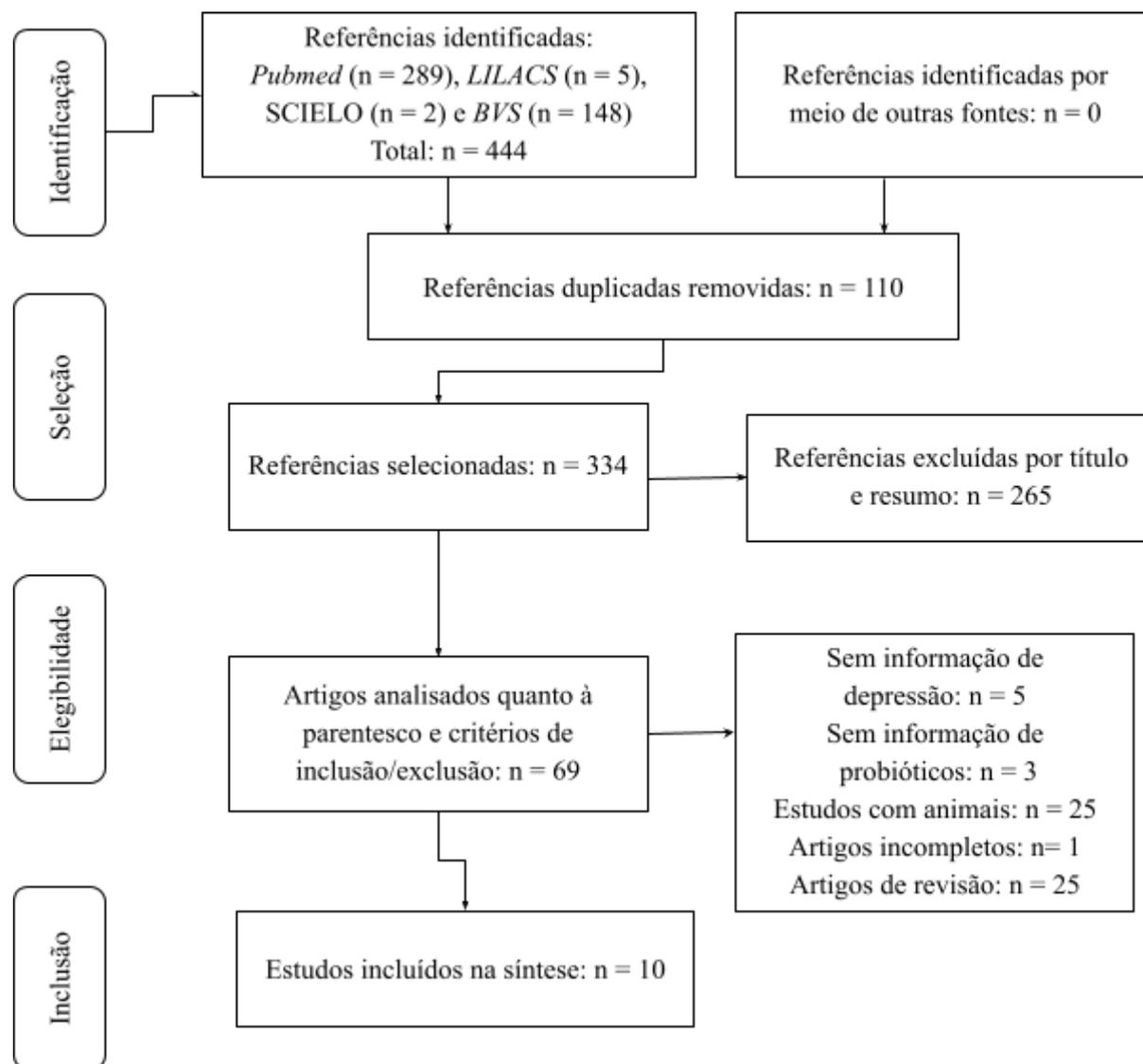


Figura 1. Fluxograma de seleção dos artigos para a revisão sistemática, segundo o modelo PRISMA.

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

As características dos 10 estudos selecionados para a revisão sistemática estão resumidos na tabela 1. Em todos os estudos os participantes possuíam diagnóstico para

Transtorno Depressivo Maior (TDM), 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.

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*. As intervenções duraram entre 28 dias a 8 semanas.

Tabela 1. Características dos 10 estudos incluíram ensaios clínicos randomizados, duplo e triplo-cego e controlados por placebo (continua).

Autor/Data	População	n°	Cepas dos probióticos (dosagem diária em UFC)	Duração do tratamento	Desfecho psicológico
Reininghaus et al. (2020)	Diagnóstico de TDM ou episódio depressivo	61	B. bifidum W23, B. lactis W51, B. lactis W52, L. acidophilus W22, L. casei W56, L. paracasei W20, L. plantarum W62, L. salivarius W24 e L. lactis W19 (1×10^7)	28 dias	Melhora significativa nos sintomas psiquiátricos em ambos os grupos.
Chahwan et al. (2019)	TDM sem uso de antidepressivos.	71	B. bifidum W23, B. lactis W51, B. lactis W52, L. acidophilus W37, L. brevis W63, L. casei W56, L. salivarius W24, L. lactis W19 e L. lactis W58 (1×10^{10})	8 semanas	Melhora dos sintomas depressivos em ambos os grupos.
Ghorbani et al. (2018)	TDM moderado.	40	Familact H® L. casei (3×10^8), L. acidophilus (2×10^8), L. bulgaricus (2×10^9), L. rhamnosus (3×10^8), B. breve (2×10^8), B. longum (1×10^9), S. thermophilus (3×10^8)	6 semanas	Redução significativa na pontuação de HAMD-17.
Bambling et al. (2017)	TDM resistente	17	L. acidophilus, B. bifidum, S. thermophilus (2×10^9)	8 semanas	Pontuações BDI mostraram uma significativa diminuição.
Akkasheh et al. (2016)	Diagnóstico de TDM.	35	L. acidophilus (2×10^9), L. casei (2×10^9), B. bifidum (2×10^9)	8 semanas	Diminuição significativa na pontuação BDI para depressão.
Kazemi et al. (2018)	Diagnóstico de TDM leve a moderada.	110	L. helveticus R0052, B. longum R0175 ($\geq 2 \times 10^9$)	8 semanas	Diminuição na pontuação BDI e redução na razão quinurenina /triptofano.

Autor/Data	População	n°	Cepas dos probióticos (dosagem diária em UFC)	Duração do tratamento	Desfecho psicológico
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	Melhora das funções cognitivas.
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.
Miyaoka et al. (2018)	Sintomas de TDM segundo DSM-IV	40	Clostridium butyricum MIYAIRI 588 (não indicado)	8 semanas	Reduziu a mediana da HAMD-17, BDI e BAI.

Abreviações: UFC = Unidades Formadoras de Colônia; TDM = Transtorno Depressivo Maior; BDI = Inventário de Depressão de Beck; HAM D-17 = Escala de avaliação de Hamilton para depressão; HADS = Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão; DSM IV e V = Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais; SII = Síndrome do intestino irritável.

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

Após a avaliação de acordo com os Critérios de Colaboração Cochrane, os estudos apresentaram um viés geral de baixo risco, evidenciando desfechos primários de alta qualidade, e desfechos secundários de baixa qualidade. O risco de viés de estudos individuais no contexto do desfecho primário é resumido na Tabela 2.

Tabela 2. Risco de viés dos estudos incluídos, segundo modelo Cochrane.

Estudos	Risco de viés						
	Geração da sequência de randomização	Sigilo da alocação	Cegamento dos participantes	Cegamento na avaliação de desfecho	Dados incompletos de desfechos	Relato seletivo de desfechos	Outras
Akkasheh et al. (2016)	Alto	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Bambling et al. (2017)	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Alto	Baixo	Baixo
Chahwan et al. (2019)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto
Ghorbani et al. (2018)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto
Kazemi et al. (2018)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo
Miyaoka et al. (2018)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Reininghaus et al. (2020)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Romijn et al. (2017)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Rudzki et al. (2018)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo
Pinto-Sanchez et al. (2017)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto

Fonte: Elaborado pela autora, 2021.

Dos estudos selecionados, 80% (n=8, ^{11,6,12,13,5,14,15,16}) 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 (n=2, ^{17,18}) não apresentaram resultados significativos entre os grupos, em relação aos sintomas da depressão, porém, Rudzki et al¹⁷, apresentaram melhorias nas funções cognitivas dos indivíduos do grupo controle.

Um ponto comum entre os estudos que demonstraram resultados efetivos, foi a combinação entre as cepas probióticas *L. acidophilus* e *B.bifidum* em 4^{11,6,13,5} dos 10 estudos. 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.

Como identificado na Tabela 3, nos estudos sistematizados, foram utilizadas cepas de probióticos distintas, variando na quantidade das cepas combinadas ou na utilização de cepas

únicas, dificultando uma conduta assertiva em relação a indicação de probióticos para esse fim.

Pinto-Sanchez et al¹⁵ 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 al¹³ 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 recaptção 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.

Miyaoka et al¹⁶ foi a única intervenção realizada com *Clostridium butyricum* como adjuvante, descrevendo mudanças positivas nas escalas de HAMD-17, BAI e BDI em pacientes com TDM no período de 8 semanas. A combinação de CBM588 e antidepressivos foi bem tolerada entre os participantes e não foi associada a nenhum efeito adverso grave.

No presente estudo, foi observado que o efeito do uso de probióticos foi superior em relação ao placebo em 6 estudos^{12, 13, 5, 14, 15, 16}, 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 al¹⁷ e Romijn et al¹⁸ 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.

4 DISCUSSÃO

A procura por novas terapêuticas que auxiliem e possibilitem uma melhora na qualidade de vida de indivíduos com transtornos mentais é de grande valia. Os indícios convincentes da ligação entre a microbiota entérica e as funções cerebrais, viabilizam a terapêutica adjuvante com os probióticos, devido a sua capacidade de modulação no processo de inflamação do corpo que está associado à depressão¹².

Os resultados das intervenções com a suplementação de probióticos, avaliadas nesta revisão, mostraram-se significativamente positivas nos sintomas depressivos^{11,6,12,13,5,14,15,16}. Wallace e Milev¹⁹ demonstram hipóteses distintas sobre os mecanismos de ação dos probióticos na saúde mental, envolvendo a neurotransmissão de serotonina e a regulação de biomarcadores inflamatórios.

Os estudos avaliaram os sintomas depressivos utilizando diversos instrumentos, entre eles o BDI, BAI, HAMD-17 e HADS, já outros utilizaram os critérios do DSM-IV e V, e um estudo¹⁴ optou por indivíduos com base no uso prévio de antidepressivos. Em todos os estudos foi feita uma comparação entre os escores do grupo controle com o grupo placebo adquiridos no início e no fim das intervenções, com o intuito de apontar modificações significativas nesses escores²⁰.

A desigualdade na avaliação dos instrumentos aplicados, resulta em grupos de participantes com perfis sintomatológicos distintos, já que cada instrumento possui diferentes formas de análise e pontos de corte. Todos os testes psicológicos detêm vantagens e desvantagens, porém não é indicado que estudos futuros utilizem unicamente a aplicação do BDI, devido seu enfoque sobre as funções cognitivas. Sobretudo, evidenciar os pontos de corte estabelecidos, pode auxiliar no esclarecimento sobre a aplicabilidade dos eventuais efeitos benéficos de probióticos em diferentes graus de sintomas depressivos²⁰.

Os estudos que compuseram essa revisão apresentaram heterogeneidade em relação às cepas probióticas utilizadas, a dose em UFC e o tempo de intervenção, incapacitando uma conclusão assertiva e consensual quanto aos benefícios do seu uso no distúrbio analisado^{11, 6, 12, 13, 5, 14, 15, 16, 17, 18}. No entanto, os estudos incluídos nesta revisão não averiguaram a composição da microbiota intestinal e as condições de disbiose nos indivíduos randomizados, que poderiam interferir diretamente nos resultados encontrados.

Na revisão sistemática de Minayo, Miranda e Telhado²¹ foi preliminarmente constatado efeitos positivos do uso de probióticos como adjuvante na depressão e ansiedade em humanos, porém nos estudos avaliados os indivíduos não necessariamente apresentavam

um diagnóstico de depressão, como nesta revisão sistemática. As limitações dos ensaios analisados também impediram um consenso sobre a suplementação de probióticos, apresentando inconsistências até o momento.

A depressão pode está associada ao aumento da permeabilidade intestinal, devido ao estresse psicológico que pode favorecer o aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias e dos níveis de quinureninas prejudiciais que podem afetar negativamente o humor e causar déficit cognitivo¹⁷.

No presente estudo, as intervenções analisadas indicaram ampla variação entre as cepas probióticas e as doses. *L. acidophilus*, *B. bifidum* e *B. longum* foram as cepas mais presentes nos ensaios, apresentando resultados potencialmente benéficos nos sintomas da depressão e conseqüentemente na diminuição da pontuação BDI, além da melhora sobre marcadores do metabolismo de insulina e biomarcadores de estresse oxidativo, que foram examinados por Akkasheh et al⁵. A administração de probiótico *L. plantarum* permitiu a melhora nas funções cognitivas de pacientes com depressão, possivelmente por meio da redução na concentração plasmática de quinurenina/triptofano.

Apenas Rudzki et al¹⁷, e Kazemi et al¹⁴, dosaram as concentrações de quinurenina/triptofano, sugerindo que os probióticos podem exercer funções sobre os sintomas depressivos por meio da razão quinurenina/triptofano. Existe a suposição que os probióticos contribuem com a melhora da barreira intestinal e subsequente redução da concentração de quinurenina, o que poderia impactar nos níveis de quinurenina no SNC, de modo que apresentasse melhorias nos aspectos cognitivos em pacientes que utilizassem a cepa probiótica *L. plantarum*.

O triptofano pode ser metabolizado pela serotonina e quinurenina. O extravio do triptofano para a produção de quinurenina, resulta na deficiência da concentração de serotonina. Estudos retratam que os probióticos direcionam o triptofano ao longo da via da serotonina, reduzindo as atividades das enzimas que convertem o triptofano em quinurenina. Por isso, uma diminuição na razão quinurenina/triptofano através da administração de probióticos seria um mecanismo para os sintomas observados na depressão²².

Romijn et al¹⁸, e Kazemi et al¹⁴ destacam-se pela utilização das mesmas cepas de probióticos (*B. longum* e *L. helveticus*), dosagem e o tempo de intervenção, e apresentarem resultados opostos. Romijn et al¹⁸, não relatou diferença entre os grupos (placebo e controle), enquanto Kazemi et al¹⁴, apresentou redução significativa nos escores do BDI. Em Kazemi et al¹⁴, houve uma diferença importante devido a combinação da suplementação de probióticos e prebióticos, o que pode ter influenciado no resultado, levando em conta a ingestão deles pode

modificar o microbioma, intervindo no bem-estar do hospedeiro.

Além disso, o uso de antidepressivos por três meses ou mais antes do início da intervenção foi um critério de inclusão no estudo de Kazemi et al¹⁴, enquanto no estudo de Romijn et al¹⁸ foi um critério de exclusão. Os antidepressivos podem conter efeitos antimicrobianos, que podem proporcionar a restauração do equilíbrio da microbiota intestinal ou causar o empobrecimento da mesma, favorecendo o aparecimento dos sintomas depressivos²⁰.

As evidências literárias sugerem que as intervenções com probióticos para redução dos sintomas depressivos ocorrem em indivíduos sem diagnóstico de depressão, no entanto, isso não ocorreu nesta revisão. Todas as intervenções foram realizadas em indivíduos deprimidos, sendo mais adequada para a compreensão da relação do alívio dos sintomas depressivos e o uso de probióticos.

Esta revisão sistemática conteve limitações em relação a quantidade de estudos realizados em seres humanos, estudos com amostras relativamente pequenas, a variação de questionários psicológicos aplicados em cada estudo, dificultando a comparação entre eles, a incapacidade de distinção entre as cepas de probióticos utilizadas que foram capazes de influenciar de forma benéfica nos sintomas da depressão e a impossibilidade de suspender o uso de medicamentos antidepressivos em alguns estudos para avaliar o efeito isolado dos probióticos.

Para solucionar os limitantes é necessário a ampliação de novos ensaios clínicos randomizados controlados por placebo para determinar a duração do tratamento, dosagem e qual cepa ou combinação de cepas de probióticos, comprovam a eficácia do uso dos probióticos sobre os sintomas da depressão. Estudos futuros devem atentar-se a população que irá compor a pesquisa em relação ao diagnóstico e as diferentes classificações de sintomas depressivos (leve, moderado e grave), além de distinguir os participantes por sexo, tendo em vista que essa variável pode influenciar os resultados.

5 CONCLUSÃO

As evidências apresentadas nesta revisão demonstram que os probióticos podem ser utilizados como adjuvante no tratamento dos sintomas depressivos, identificando 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. 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] Organização Mundial da Saúde. (2018). Depressão. São Paulo, SP.
- [3] BASTOS, S.V.B; Neuroquímica da Depressão: Uma Revisão Integrativa. TCC. Mossoró, 2020.
- [4] GOH, K.K. LIU, Y.W. KUO, P.H. CHUNG, Y.C.E. MONG, L.L. CHUN, H.C. Effect of probiotics on depressive symptoms: a meta-analysis of studies in humans. *Psychiatry Research*, 2019.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] JIANG, H; LING, Z; ZHANG, Y; MAO, H; MA, Z; YIN, Y; Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav. Immun.* (2015).
- [11] REININGHAUS, E. et al. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression - A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2020, 12, 3422.
- [12] GHORBANI, Z. NAZARI, S. ETESAN, F. NOURIMOMAJD, S. MOHAMMAD, A. JAHROMI, A. The Effect of Synbiotic as an Adjuvant Therapy to Fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial *Arch Neurosci.* 2018 April; 5(2):e60507.
- [13] 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.
- [14] KAZEMI A, et al., Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with severe depressive disorder: a randomized clinical trial. *Clinical Nutrition* (2018).
- [15] 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).

[16] MIYAOKA, T. et al. Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial.

[17] 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).

[18] 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).

[19] WALLACE, C.J.K, MILEV, R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*, 2017.

[20] SOUZEDO, F.B. BIZARRO, L. PEREIRA, A.P.A. O eixo intestino-cérebro e sintomas depressivos: uma revisão sistemática dos ensaios clínicos randomizados com probióticos. *J Bras Psiquiatr.* 2020;69(4):269-76.

[21] MINAYO, M.S. MIRANDA, I. TELHADO, R.S. Revisão sistemática sobre os efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: terapêutica alternativa? *Ciência & Saúde Coletiva*, 26(9):4087-4099, 2021.

[22] O'MAHONY, S.M. CLARKE, G. BORRE, Y.E. DINAN, T.G. CRYAN, J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research* (2014).