

O PAPEL DO USO DOS PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO: REVISÃO DE LITERATURA

Maria Regina Soares Dias, Patrícia de Almeida Durães, Patrícia de Souza Genaro.

Universidade do Vale do Paraíba - UNIVAP, Faculdade de Ciências da Saúde (FCS), Av. Shishima Hifumi, 2911, Urbanova São José dos Campos, SP, diass.mariaregina@gmail.com; pattyalmeida655@gmail.com; psgenaro@univap.com.

Resumo

O Transtorno Depressivo Maior (TDM), também conhecido como depressão, afeta cerca de 4,4% da população mundial. Estudos recentes apontam que a depressão pode ser influenciada pela microbiota intestinal. O uso de probióticos parece melhorar os sintomas, partindo do princípio que os mesmos têm a capacidade de regular o eixo intestino cérebro. A presente pesquisa objetivou revisar estudos que abordassem o uso de probióticos para redução dos sintomas associados a esse transtorno. Foram selecionados dez artigos científicos, publicados nos últimos seis anos, pesquisados na plataforma *online* PubMed, Google Acadêmico e SciELO, em língua portuguesa e inglesa, utilizando para busca as palavras-chave: depressão, microbiota intestinal e probióticos. Segundo os estudos selecionados, foi possível concluir uma relação entre sintomas depressivos e o uso de probióticos. Pois esses estudos observaram que o uso de probióticos no tratamento da depressão podem trazer resultados promissores, principalmente quando acompanhados do tratamento psicológico e/ou medicamentoso.

Palavras-chave: Depressão, Microbiota Intestinal e Probióticos.

Área do Conhecimento: Nutrição.

Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM), também conhecido como depressão, é uma condição onde o indivíduo passa a padecer de um sofrimento intenso, comumente caracterizada pela perda do prazer ou interesse em atividades antes prazerosas e/ou humor deprimido (MÔNEGO *et al.* 2022). Além de ser um transtorno crônico que afeta o bem-estar mental e físico, desregulando o cortisol, a resistência insulínica, diminuindo os níveis de antioxidantes e reduzindo os níveis de neurotransmissores, os TDM podem causar sintomas como transtornos de humor e tristeza profunda, afetando a capacidade funcional e o empenho em realizar atividades cotidianas (AKKASHEH *et al.*, 2016; SILVA *et al.*, 2022).

Esse transtorno afeta cerca de 4,4% da população mundial e desse estima-se que 2-3% dos casos sejam moderados-graves, posto que, cerca de 50% dessas não recebem o devido tratamento (KARAKULA-JUCHNOWICZ *et al.*, 2019). Todavia, alguns pacientes não atingem os critérios de diagnóstico mínimo, esses, portanto, são descritos como tendo depressão menor, subliminar ou subclínica, deixando seu tratamento indefinido na maioria das vezes, mesmo que isso afete a vida diária dos mesmos (SACCARELLO *et al.*, 2020). Além disso, os medicamentos utilizados no tratamento dos transtornos estão diretamente relacionados à gravidade dos sintomas, ao ponto em que os pacientes com sintomas graves apresentam grandes melhoras, enquanto os com níveis subclínicos, tomando os mesmos medicamentos, apresentam índices mínimos de melhora. (SACCARELLO *et al.*, 2020).

Estudos recentes apontam que a depressão pode ser influenciada pela microbiota intestinal, por meio do eixo intestino-cérebro, uma vez que se tem um sistema de comunicação bidirecional entre o Trato Gastrointestinal (TGI) e o Sistema Nervoso Central (SNC), abrangendo sinais neurais, hormonais e imunológicos. A disbiose da flora intestinal pode afetar o nosso organismo de diversas formas, interferindo na produção de citocinas inflamatória e anti inflamatórias, podendo afetar inclusive a permeabilidade intestinal, facilitando a penetração de antígenos e produtos bacterianos, influenciando ou piorando um possível quadro inflamatório, habitualmente observado em pacientes com depressão (CHAHWAN *et al.*, 2019; MARESE *et al.* 2019). Estudos atuais vêm relacionando o uso de probióticos com a melhora dos sintomas da depressão, partindo do princípio que os mesmos têm a capacidade de

regular o eixo intestino cérebro, promovendo um intestino saudável e equilibrado (LEE *et al.*, 2021; HO *et al.*, 2021).

Considerando que a microbiota intestinal representa um importante fator que pode exercer influência no transtorno depressivo maior, depressão, a presente pesquisa objetivou revisar estudos que abordassem o uso de probióticos para redução dos sintomas associados a esse transtorno.

Metodologia

Para o presente estudo foram selecionados dez artigos científicos, publicados nos últimos seis anos, pesquisados na plataforma *online* PubMed, Google Acadêmico e SciELO, em língua portuguesa e inglesa, utilizando para busca as palavras-chave: depressão, microbiota intestinal e probióticos. Foram excluídos estudos em duplicidade e que não fizessem suplementação com probióticos.

Resultados

TABELA 1- Aspectos de destaque dos artigos selecionados no estudo.

Autores, Anos	Características da Amostra	Desenho do Estudo/Duração da Intervenção	Cepas e Dosagens	Resultados, Principais achados
Kazemi <i>et al.</i> , 2018	110 pacientes deprimidos	Ensaio clínico randomizado. 8 semanas	Probiótico (<i>Lactobacillus helveticus</i> e <i>Bifidobacterium longum</i>), prebiótico (galactooligosacarídeo)	A razão quinurenina/triptofano diminuiu significativamente no grupo probiótico em comparação com o grupo placebo. A proporção triptofano/isoleucina aumentou significativamente no grupo probiótico quando comparado ao grupo placebo
Majeed <i>et al.</i> , 2018	40 pacientes	Estudo clínico piloto, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico. 90 dias	<i>B. coagulans</i> MTCC 5856 em uma dose diária de 2 x 10 ⁹ cfu (2 bilhões de esporos).	<i>B. coagulans</i> MTCC 5856 mostrou eficácia robusta para o tratamento de pacientes com sintomas de SII com transtorno depressivo maior. A melhora na depressão e nos sintomas de SII foi estatisticamente significativa e clinicamente significativa.
Rudzki <i>et al.</i> , 2019	69 pacientes com TDM	Estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo. 8 semanas.	ISRS com o probiótico LP299v	Melhorou o desempenho cognitivo e diminuiu a concentração de quinurenina (KYN) em pacientes deprimidos em comparação ao placebo. A diminuição da concentração de quinurenina pode contribuir para a melhora das funções cognitivas em um grupo de pacientes recebendo LP299v em comparação ao placebo.
Chahwan <i>et al.</i> , 2019	71 participantes com sintomas depressivos.	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado. 8 semanas	2 sachês ao dia contendo 2g de mistura probiótica em pó liofilizada (<i>Ecologic®</i> Barreira; Probióticos Winclove, Holanda)	Os probióticos não alteraram significativamente a microbiota de indivíduos deprimidos, no entanto, foram encontradas evidências que indicam que o consumo de probióticos pode exercer mudanças nos padrões cognitivos associados à depressão.
Kim <i>et al.</i> , 2020	63 indivíduos acima de 65 anos	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e	1x10 ⁹ unidade formadora de colônias de <i>Bifidobacterium bifidum</i> BGN4 e <i>Bifidobacterium</i>	No grupo de probióticos, a composição microbiana intestinal mudou gradualmente, e a mudança mais relevante foi a redução na abundância de bactérias que causam

		multicêntrico. 12 semanas	longum BORI em óleo de soja.	inflamação, incluindo Eubacterium , Allisonella e Prevotellaceae.
Reininghaus <i>et al.</i> , 2020	82 indivíduos atualmente deprimidos.	Estudo monocêntrico, randomizado e controlado por placebo. 28 dias	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.	Ambos os grupos melhoraram significativamente em relação aos sintomas psiquiátricos.
Ho <i>et al.</i> , 2021	40 participantes entre 20 e 40 anos	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado. 30 dias	PS128	Apresentou reduções significativas nas pontuações do Inventário de Depressão de Beck-II, nos níveis de fadiga, na atividade das ondas cerebrais e nos despertares durante o estágio de sono profundo.
Lee <i>et al.</i> , 2021	122 indivíduos saudáveis entre 19 e 65 anos com estresse psicológico e sintomas subclínicos de depressão ou ansiedade.	Um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. 8 semanas	Probiótico NVP-1704, uma mistura de Lactobacillus reuteri NK33 e Bifidobacterium adolescentis NK98.	Observamos uma diminuição significativa nos sintomas depressivos em ambos os grupos de estudo.
Zhang <i>et al.</i> , 2021	69 indivíduos entre 18 e 60 anos com depressão e constipação diagnosticadas.	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (ECR). Período inicial de 14 dias, um período de ingestão de 9 semanas e quatro visitas (V1-V4, com 21 dias de intervalo).	Probiótico NVP-1704.	Os graus de depressão melhoraram significativamente em ambos os grupos.
Schaub <i>et al.</i> , 2022	10 pacientes com transtornos depressivos	Ensaio clínico randomizado. 31 dias	suplemento probiótico (Vivomixx®, Mendes SA, Lugano, Suíça). Dose diária continha 900 bilhões de UFC/dia	A principal descoberta do estudo foi a melhora mais forte dos sintomas depressivos após a suplementação de probióticos, que apoia um estudo anterior que relata um efeito benéfico contínuo dos probióticos nos sintomas depressivos.

Fonte: O autor.

Discussão

Foi possível observar que as pesquisas selecionadas mostram uma relação entre o uso de probióticos e a melhora dos sintomas de depressão. Alguns estudos mostraram que a microbiota intestinal é diferente em indivíduos saudáveis em comparação com pacientes com depressão. Foi observado também que pacientes com depressão apresentavam níveis mais baixos de Bifidobacterium e uma quantidade menor de lactobacilos em comparação aos indivíduos saudáveis (ZHANG *et al.*, 2021). Estudos recentes mostram que os metabólitos do triptofano são alguns dos mecanismos que

possivelmente estão envolvidos na ligação intestino cérebro, pois mesmo também sendo convertido em serotonina, a maioria do triptofano é convertida em quinurenina (cujo aumento pode precipitar os sintomas depressivos), principalmente em condições inflamatórias (CHAHWAN et al., 2019).

No estudo produzido por RUDZKI et al., 2019 pode-se observar que os pacientes tratados com *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299v) tiveram uma melhora no desempenho cognitivo e diminuição na concentração de quinurenina, que tem efeitos neurotóxicos e neurodegenerativos, segundo o próprio autor, podendo ter um papel significativo na patogênese do TDM. O que se correlaciona com os resultados achados no estudo realizado por KAZEMI et al., 2018, que constatou que embora a relação quinurenina/triptofano não tenha mostrado uma diferença significativa entre os grupos, houve uma redução significativa quando se considerou o ajuste para os níveis de isoleucina sérica. Além disso, a relação diminuiu no grupo que recebeu probióticos em comparação ao grupo placebo, sugerindo que a quinurenina e o triptofano podem ser os mecanismos através dos quais os probióticos ajudam no tratamento da depressão. Ademais, a suplementação com probióticos levou a uma melhora na pontuação do BDI quando comparado ao placebo.

O estudo realizado por MAJEED et al., 2018, buscou analisar o uso da cepa probiótica *Bacillus coagulans* MTCC 5856 no tratamento da TDM em pacientes com síndrome do intestino irritável (SII). Em um estudo anterior realizado pelos mesmos autores, o tratamento com *B. coagulans* MTCC 5856 apresentou melhoras significativas nos sintomas de SII. No presente estudo analisado, os pacientes medicados com MTCC 5856 apresentaram melhora nos sintomas da depressão, assim como da SII, quando comparados ao grupo placebo, porém os mesmos alegaram que ainda são necessários mais estudos, em maior escala, para confirmar e obter uma informação detalhada dos efeitos terapêuticos do mesmo.

CHAHWAN et al., 2019 analisaram o efeito dos probióticos no tratamento dos sintomas depressivos, onde os participantes foram designados aleatoriamente em 2 grupos (placebo e probiótico). No grupo probiótico cada participante recebeu dois sachês para cada dia do estudo, contendo 2g de mistura probiótica em pó liofilizada (Ecologic@Barreira, contendo 9 cepas: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W51, *Bifidobacterium lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 e *Lactococcus lactis* W58; Probióticos Winclove, Holanda), produtos que já demonstraram influenciar o comportamento depressivo em ratos. Os resultados demonstraram que não houve maiores níveis de redução dos sintomas depressivos do grupo probiótico em comparação ao grupo placebo, não sendo observadas diferenças significativas entre os grupos nas medidas de depressão, ansiedade ou estresse em qualquer nível de gravidade. No entanto, pode-se observar como resultado secundário do mesmo que o consumo de probióticos pode oferecer mudanças nos padrões cognitivos associados à depressão, porém não observou diferenças na comparação da microbiota intestinal dos indivíduos deprimidos antes e depois do estudo.

O estudo realizado por REININGHAUS et al., 2020 analisou a suplementação probiótica e a vitamina B7 na depressão, avaliando o efeito do tratamento probiótico em indivíduos deprimidos, onde o grupo probiótico receberam uma suplementação probiótica contendo 9 cepas bacterianas da “OMNi-BiOTiC@Stress Repair” (*B. bifidum* W23, *B. lactis* W51, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W22, *L. casei* W56, *L. paracasei* W20, *L. plantarum* W62, *L. salivarius* W24, *L. lactis* W19). Pode-se observar nos resultados que o estudo apresentou melhora em ambos os grupos (probiótico e placebo), porém não houve diferença significativa nos parâmetros clínicos em nenhuma das escalas psiquiátricas entre os grupos. Observou-se ainda um aumento significativo da bactéria *Ruminococcus gausvreauii* e *Coprococcus* nos pacientes do grupo probiótico no final do estudo (bactéria que normalmente é encontrada esgotada em pacientes com depressão).

Uma diferença significativa entre os estudos realizados por MAJEED et al., 2018, RUDZKI et al., 2019, CHAHWAN et al., 2019, HO et al., 2021, e ZHANG et al., 2021 e os demais estudos foi o critério de exclusão, pois nesses estudos foram excluídos os participantes que fizessem ou que tenham feito o uso de algum medicamento antidepressivo, ou que pudesse influenciar no estudo até 3 semanas antes do mesmo, demonstrando que o uso dos probióticos tendem a ser mais eficazes nos sintomas depressivos quando associados ao tratamento medicamentoso e psicológico.

SCHAUB et al., 2022 observaram que no grupo dos probióticos houve uma melhora significativa dos sintomas depressivos quando comparado com o grupo placebo, podendo-se observar uma diminuição dos escores HAM-D (trata-se, segundo REININGHAUS et al., 2020, de uma avaliação externa realizada por psiquiatras para avaliar a gravidade dos sintomas depressivos) mais fortes no grupo probiótico,

além do mesmo, apresentaram um aumento dos *Lactobacilos*, comparado ao grupo placebo. Como resultado, os participantes do grupo probiótico tiveram uma melhora significativa dos sintomas depressivos ao longo do tempo, em comparação aos participantes do grupo placebo.

Além dos resultados associados à depressão, nos estudos realizados por HO *et al.*, 2021 e LEE *et al.*, 2021 encontramos uma melhora significativa na qualidade subjetiva do sono e nos sintomas de insônia após os tratamentos com PS128 e NVP-1704, respectivamente, medidos usando as escalas PSQI e ISI, que é atribuível ao tratamento com probióticos. Observou-se ainda uma melhora prolongada dos sintomas da depressão e ansiedade, quando realizado um consumo regular do mesmo, porém ainda são necessários mais estudos com amostras maiores para esclarecimento dos mecanismos subjacentes dos efeitos do PS128 no alívio dos sintomas depressivos

Já no estudo realizado por ZHANG *et al.*, 2021, foi observado alívio nos sintomas de constipação avaliados com PAC-SYM, aliviados por LcS. Em ambos os grupos ocorreu diminuição nos níveis de IL-6, demonstrando uma baixa nas citocinas pró-inflamatórias, que em pacientes com depressão apresentam níveis altos.

Em relação às cepas, no estudo feito por ZHANG *et al.*, 2021, após 9 semanas de intervenção com LcS a abundância relativa de *Adlercreutzia*, uma bactéria produtora igual produzindo efeitos benéficos e possui propriedades imunorreguladoras e *Megasphaera*, que produz ácido butírico, foram significativamente aumentadas. Já no estudo feito por LEE *et al.*, 2021, os NVP-1704 aumentaram as cepas de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, e diminuíram a população de *Proteobacteria* no nível do filo, o que deve ser considerado um resultado positivo, pois, conforme os mesmos autores, pacientes com transtornos depressivos apresentaram níveis mais elevados de *Proteobacteria* e *Enterobacteriaceae*, em comparação com controles saudáveis.

O estudo realizado por KIM *et al.*, 2020 observou que a disbiose se relaciona com a expressão reduzida do BDNF e probióticos podem afetar a interação entre o microbioma intestinal e o BDNF do hospedeiro, melhorando assim as funções cerebrais, ou seja, mudanças na comunidade microbiana refletiram mudanças nas pontuações cognitivas e mentais. Também pode-se notar, no mesmo estudo, que houve uma mudança na microbiota gradual, com redução da abundância de bactérias que causam inflamação incluindo *Eubacterium*, *Allisonella* e *Prevotellaceae*, o gênero *Allisonella* produz histamina que induz resposta pró-inflamatória e as espécies de *Eubacterium* e *Prevotellaceae*.

Conclusão

Segundo os estudos selecionados, é possível concluir uma relação entre sintomas depressivos e o uso de probióticos. Pois esses estudos observaram que o uso de probióticos no tratamento da depressão podem trazer resultados promissores, principalmente quando acompanhados do tratamento psicológico e/ou medicamentoso.

Referências

AKKASHEH, G. *et al.* Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition**, v. 32, n. 3, p. 315–320, mar. 2016.

CHAHWAN, B. *et al.* Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. **Journal of Affective Disorders**, v. 253, p. 317–326, jun. 2019.

HO, Y.-T. *et al.* Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Depressive Symptoms and Sleep Quality in Self-Reported Insomniacs: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2820, 17 ago. 2021.

KARAKULA-JUCHNOWICZ, H. *et al.* The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol. **Nutrition Journal**, v. 18, n. 1, 31 ago. 2019.

KAZEMI, A. et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*, v. 38, n. 2, p. 522–528, abr. 2019.

KIM, C.-S. et al. Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *The Journals of Gerontology: Series A*, v. 76, n. 1, 17 abr. 2020.

LEE, H. J. et al. Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, v. 13, n. 8, p. 2660, 30 jul. 2021.

MARESE, A. C. M. et al. Principais Mecanismos que Correlacionam a Microbiota Intestinal com a Patogênese Da Depressão. *Fag Journal Of Health (FJH)*, v. 1, n. 3, p. 232–239, 20 out. 2019.

MAJEED, M. et al. Bacillus coagulans MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. *Food & Nutrition Research*, v. 62, n. 0, 4 jul. 2018.

MÔNEGO, B. G. et al. Transtorno Depressivo Maior: Um Estudo Comparativo sobre Cognição Socioemocional e Funções Executivas. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, v. 38, 2022.

REININGHAUS, E. Z. et al. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, v. 12, n. 11, 8 nov. 2020.

RUDZKI, 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*, v. 100, p. 213–222, fev. 2019.

SACCARELLO, A. et al. Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAME) and Lactobacillus Plantarum HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*, v. 22, n. 4, 25 jun. 2020.

SCHAUB, A.-C. et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Translational Psychiatry*, v. 12, n. 1, p. 1–10, 3 jun. 2022

SILVA, F. E. DE S. et al. Probióticos no tratamento da depressão: uma revisão sistemática / Probiotics in the treatment of depression: a systematic review. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 1, p. 1863–1877, 28 jan. 2022.

ZHANG, X. et al. Effects of Fermented Milk Containing Lacticaseibacillus paracasei Strain Shirota on Constipation in Patients with Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, v. 13, n. 7, p. 2238, 29 jun. 2021.