



**CENTRO UNIVERITÁRIO FAMETRO**  
**CURSO DE NUTRIÇÃO**

**MARIA REGIANE DA CONCEIÇÃO RODRIGUES**

**A INFLUÊNCIA DOS PROBIÓTICOS NA PRESENÇA DE SINTOMAS  
DEPRESSIVOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

**FORTALEZA**

**2021**

MARIA REGIANE DA CONCEIÇÃO RODRIGUES

A INFLUÊNCIA DOS PROBIÓTICOS NA PRESENÇA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Bacharel em Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – como requisito para aprovação na disciplina de Trabalho de Conclusão de curso, sob orientação da Prof.<sup>a</sup> Ms. Alane Nogueira Bezerra.

FORTALEZA

2021

MARIA REGIANE DA CONCEIÇÃO RODRIGUES

A INFLUÊNCIA DOS PROBIÓTICOS NA PRESENÇA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS:  
UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Artigo TCC que será apresentado no dia 7 de junho de 2021 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO – tendo a banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>o</sup>. M<sup>a</sup>. Alane Nogueira Bezerra  
Orientador – Centro Universitário Fametro

---

Prof<sup>a</sup>. Msc. Roberta Freitas Celedônio  
Membro - Centro Universitário Fametro

---

Prof<sup>a</sup>. M<sup>a</sup> Daniela Vieira de Souza  
Membro - Centro Universitário Fametro

A Deus sou grata pela força e coragem durante toda esta longa caminhada. A professora Raquel Paim e professora Alane Bezerra, que com dedicação e cuidado de mestre, orientou-me na produção deste trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pelo dom da vida, pela ajuda e proteção, pela sua força e presença constante, e por me guiar à conclusão de mais uma preciosa etapa de minha vida.

A este centro universitário, pelo ambiente criativo e amigável que proporciona.

A minha orientadora Alane Nogueira Bezerra, pelo suporte e incentivos.

A minha mãe, pelo amor, apoio, incentivo e suporte em todos os momentos da minha vida.

Aos meus amigos, companheiros de trabalhos e irmão na amizade que fizeram parte da minha formação.

E todos que direta e/ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

# A INFLUÊNCIA DOS PROBIÓTICOS NA PRESENÇA DE SINTOMAS DEPRESSIVOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

Maria Regiane da Conceição Rodrigues<sup>1</sup>

Alane Nogueira Bezerra<sup>2</sup>

## RESUMO

A depressão representa um grave problema de saúde pública, sendo uns dos transtornos mentais mais comuns em todo mundo. Esse transtorno tem como característica comum a presença de tristeza, sensação de vazio ou neurastenia, acompanhado de alterações físicas e cognitivas. Essas alterações afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo. Desta forma, a literatura vem comprovando cada vez mais a importância da relação entre o intestino e o cérebro nos transtornos depressivos. A relação estreita entre a microbiota, o eixo intestino-cérebro e a psicopatologia tem sido alvo de estudos frequentes, pois estabelece-se uma nova perspectiva acerca da fisiopatogenia, prevenção e tratamento da depressão, com a regulação da microbiota intestinal. Diante disso, esta pesquisa objetivou compreender a influência da microbiota intestinal com a patogênese da depressão e a relação da sua modulação como uma possível forma de tratamento alternativo para a depressão. Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, o levantamento de dados científicos foi feito utilizando as seguintes bases de dados: PubMed, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* – Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS, tendo um espaço temporal de 2011 a 2021. Os estudos propuseram avaliar os efeitos dos probióticos sobre os sintomas depressivos. A suplementação com probióticos reduziu os escores de depressão, melhorou a composição da microbiota intestinal e reduziu os índices de Interleucina 6 (IL-6). O presente estudo sugere que a suplementação com probióticos seja pensada como possível tratamento alternativo para a depressão. Portanto, se faz necessário estudos futuros com a finalidade de esclarecer os benefícios dos probióticos em longo prazo. Além disso se faz necessário a análise de forma criteriosa e específica dosagens e cepas de probióticos, para que se tenha uma melhor efeitos desta suplementação sobre as doenças mentais.

**Palavras-chave:** Probiótico. Depressão. Microbiota. Ensaio Clínico.

---

<sup>1</sup> Graduanda do curso de Nutrição pelo Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.  
Email: regiane6608@gmail.com

<sup>2</sup> Prof<sup>a</sup>. M<sup>a</sup>. Orientador do curso de Nutrição do Centro Universitário Fametro – UNIFAMETRO.  
Email: alane.bezerra@professor.inifametro.edu.br

## ABSTRACT

Depression represents a serious public health problem, being one of the most common mental disorders in the world. This disorder has as a common characteristic the presence of sadness, feeling of emptiness, or neurasthenia, accompanied by physical and cognitive changes. These changes significantly affect the individual's ability to function. Thus, the literature has increasingly proven the importance of the relationship between the gut and the brain in depressive disorders. The close relationship between the microbiota, the gut-brain axis, and psychopathology has been the subject of frequent studies, as a new perspective on the pathophysiology, prevention, and treatment of depression is established with the regulation of the gut microbiota. In view of this, this research aims to understand the influence of the gut microbiota with the pathogenesis of depression and the relationship of its modulation as a possible form of alternative treatment for depression. This is an integrative literature review, the survey of scientific data was performed using the following databases: PubMed, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online - Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences - LILACS, having a temporal space from 2011 to 2021. The studies proposed to evaluate the effects of probiotics on depressive symptoms. Probiotic supplementation reduced depression scores, improved the composition of the gut microbiota, and reduced Interleukin 6 (IL-6) indices. The present study suggests that probiotic supplementation be considered as a possible alternative treatment for depression. Therefore, future studies are needed to clarify the long-term benefits of probiotics. Furthermore, it is necessary to analyze the dosages and strains of probiotics in a careful and specific way, in order to have a better effect of this supplementation on mental illnesses.

**Keywords:** Probiotic. Depression. Microbiota. Clinical Trial.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Fluxograma da seleção de artigos para a revisão.....	12
Quadro 1- Descrição dos artigos .....	14

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 METODOLOGIA.....	11
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	12
4 CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS .....	25

## 1 INTRODUÇÃO

Segundo Cardoso (2011) a depressão é considerada uma das doenças mentais mais comuns do mundo. Este transtorno mental tem como característica comum a presença de tristeza, sensação de vazio ou neurastenia, acompanhada de alterações físicas e cognitivas. Essas alterações afetam significativamente a capacidade de funcionamento do indivíduo (APA, 2014).

A depressão é um dos transtornos mentais mais frequentes. Estima-se que, globalmente, mais de 300 milhões de pessoas de todas as idades sofram com esse tipo de doença. A depressão é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo e aumentou drasticamente a carga global de doenças. Aproximadamente cerca de 800 mil pessoas morrem por suicídio a cada ano devido a depressão, sendo essa a segunda principal causa de morte entre pessoas com faixa etária de 15 a 29 anos (OPAS, 2018).

Nesse seguimento, diz-se, que os transtornos mentais podem possuir muitas causas, no entanto, a literatura vem comprovando cada vez mais a importância da relação entre o intestino e o cérebro na depressão (TONINI; VAZ; MAZUR, 2020).

Em um estudo, Marese (2019) afirma que existe uma relação estreita entre a microbiota, o eixo intestino-cérebro e a psicopatologia, de forma que por conseguinte, estabelece-se uma nova perspectiva acerca da fisiopatogenia, prevenção e tratamento da depressão com a regulação da Microbiota Intestinal (MI).

A MI é representada por microrganismos que habitam no corpo humano, sendo uma população estimada de aproximadamente  $10^{14}$  de células bacterianas (SEKIROV *et al.*, 2010). Assim, o desequilíbrio da flora intestinal pode acarretar diversos prejuízos a saúde do hospedeiro.

Desta forma, os psicobióticos vem sendo alvo constante de estudos, sendo definidos como bactérias vivas que concedem benefícios a saúde mental, ou mesmo, qualquer intercessão voltada a MI que auxilia a saúde do cérebro (REA *et al.*, 2020). Portanto, a modulação da MI por intermédio dos probióticos, pode surtir efeitos benéficos ao hospedeiro (FIROUZI *et al.*, 2013). Assim, sob a importância de novos métodos terapêuticos para o controle e melhora do quadro depressivo, o objetivo deste estudo foi revisar os efeitos da suplementação de probióticos sob a patogênese da depressão.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa baseada na análise de estudos publicados que responderam a seguinte pergunta norteadora: Qual é a influência do uso de probióticos na prevenção e no controle dos sintomas da depressão?

A pesquisa dos artigos foi realizada nas bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed), em que foram empregues os seguintes descritores conforme a terminologia do DeCS (Descritores em Ciência da Saúde criado pela BIREME), na língua portuguesa: “*Probiótico AND Depressão AND Ensaio Clínico*” e “*Microbiota AND Depressão AND Ensaio Clínico*”. E na língua inglesa: “*Probiotic AND Depression AND Clinical Trial*” e “*Microbiota AND Depression AND Clinical Trial*”.

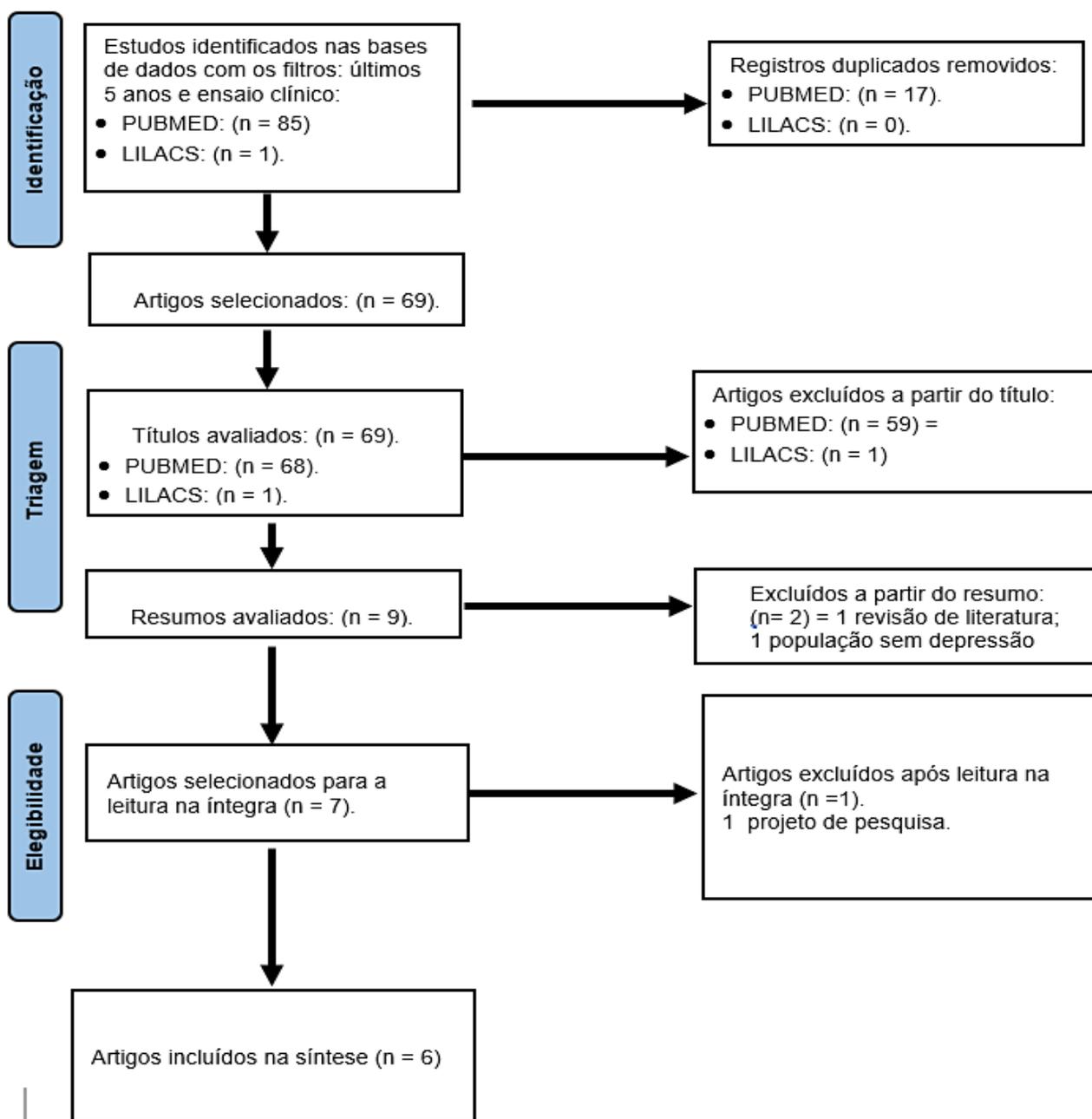
Os critérios de inclusão foram organizados de acordo com a ferramenta acrônimo PICO, sendo: *População – Pessoas com transtornos depressivo; Intervenção – O uso de suplementos com probióticos e/ou alimentos enriquecidos com probióticos; Comparação – grupo com ou sem uso de probióticos; Desfecho – prevenção e controle dos sintomas da depressão?* Além disso, foram incluídos estudos do tipo ensaio clínico, com o texto completo disponível na íntegra, publicados em periódicos nacionais e internacionais na língua portuguesa e inglesa, tendo um espaço temporal de 2011 a 2021. Foram excluídos os estudos duplicados; artigos com gestantes e lactantes; que envolviam outras patologias; estudos que não respondiam à pergunta norteadora e estudos de revisão de literatura.

A busca por artigos ocorreu nos meses de Março e Abril do ano de 2021. Inicialmente foram retiradas as referências duplicadas dos estudos encontrados. Logo após, os estudos foram analisados pelos seus títulos e resumos, para o reconhecimento dos objetivos e metodologia deles. Por fim, os artigos restantes foram lidos e examinados de forma integral para obtenção de artigos potencialmente relevantes para a revisão.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Preliminarmente foram identificados 86 artigos científicos publicados na íntegra. Após a leitura de títulos, resumos e da leitura na íntegra dos artigos, 6 ensaios clínicos foram incluídos na revisão, por apresentarem aspectos que respondiam à questão norteadora deste estudo. Para detalhar o processo de seleção dos artigos foi utilizado o fluxograma descrito na figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma da seleção de artigos para a revisão.



Os artigos incluídos após a utilização dos critérios de inclusão e exclusão analisaram a influência dos probióticos sobre os sintomas depressivos conforme descrito no Quadro 1.

Os estudos propuseram avaliar os efeitos dos probióticos sobre os sintomas depressivos. Alguns estudos alocaram indivíduos em grupos de intervenção com probióticos e grupo placebo com a finalidade de comparação. Já a pesquisa de Chahwan *et al.* (2019) e Heidarzadeh-Rad *et al.* (2020) apresentaram três grupos para o confronto de resultados, sendo que Chahwan *et al.* (2019) realizaram os seus estudos com grupo intervenção, placebo e grupo não deprimido e Heidarzadeh-Rad *et al.* (2020) trabalharam com grupo de intervenção, placebo e grupo prebiótico.

Os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* foram usados em conjuntos em (83,33%; n = 5). A cepa *Bifidobacterium* foi empregue em todos os estudos presente neste trabalho (100%; n = 6). Os autores utilizaram também o gênero *Lactococcus* presente em três estudos (50 %; n = 3). Referente as formas em que os probióticos foram ofertados, verificou-se que 83,33 % (n = 5) utilizaram probiótico em pó e 16,66% e (n = 1) utilizaram probióticos em forma de bebida. Dos ensaios clínicos analisados, todos apresentaram uma curta duração, variando entre 4 a 8 semanas.

**Quadro 1.** Descrição dos artigos.

Autor/Tipo de estudo	Detalhamento do estudo	Objetivos	Escala de aval. dos sint. de ansiedade e depressão	Resultados	Limitações	Conclusão
(CHAHWAN <i>et al.</i> , 2019)/Ensaio clínico triplo-cego randomizado	<p>71 participantes com sintomas depressivos com idade maior de 18 anos</p> <p>Tempo de intervenção: 8 semanas</p> <p>GI: (n = 34 )</p> <p>2g de pó probiótico liofilizado contendo <math>2,5 \times 10^9</math> UFC/g constituído das seguintes nove cepas: Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, L. acidophilus W37, Lactobacillus brevis W63, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus</p>	Avaliar se a fórmula (Winlove's Ecologic® Barrier) influencia na redução dos sintomas depressivos	BDI-II, DASS-21, BAI, LEIDS-R	Redução da reatividade cognitiva entre os participantes do grupo probióticos, com grau de gravidade de depressão Leve/moderada.	Curta duração, visitas presenciais semanais, não uso de antidepressivos	Os autores concluíram que o consumo de probióticos pode exercer melhora nos padrões cognitivos associados à depressão.

	salivarius W24, Lactococcus lactis W19 e Lactococcus lactis W58					
	GP: (n = 37) 2 g de pó sem microrganismos.					
	GND: 20 Participantes					
(ROMIJN <i>et al.</i> , 2017) / Ensaio Clínico Randomizado	79 participantes, com no mínimo 16 anos, Tempo de intervenção: 8 semanas GI: (n = 40) 2g de pó probiótico liofilizado contendo ( $\geq 3 \times 10^9$ UFC/1,5g) constituído das seguintes duas cepas: <i>Lactobacillus helveticus</i> e <i>Bifidobacterium longum</i> . GP: (n = 39) 2 g de pó sem microrganismos	Investigar se os probióticos melhoram o humor, o estresse e a ansiedade, e testar se a presença ou gravidade dos sintomas da síndrome do intestino irritável podem impactar a resposta do tratamento	QIDS-SR16, DASS-42, MADRS.	Os dados indicam que não teve diferenças significativas em ambos os grupos. No entanto, 9 (23%) participantes do GI mostraram mudanças de $\geq 60\%$ na escala de MADRS.	Curta duração, não uso de antidepressivos, gravidade e cronicidade da amostra atual.	O estudo não encontrou evidências de que a formulação com probióticos seja eficaz no tratamento da depressão.
	61 Pacientes com idade entre 18 e 75 anos	Investigar os efeitos de uma suplementação	MINI,	Os dados indicam que houve uma diminuição	Curta duração, o não uso de	O consumo de probióticos oferece mudanças

(REITER <i>et al.</i> , 2020)/ Ensaio Clínico Randomizado	Tempo de intervenção: 4 semanas	de probióticos multiespécies na expressão gênica de genes inflamatórios em pacientes depressivos.	HAMD, BDI-II	nos níveis de expressão do gene IL-6.	medicamentos antidepressivos, probióticos multiespécies e variedade de sexo.	favoráveis na expressão gênica de IL-6 no sangue em jejum de pacientes deprimidos
	GI: (n = 28) 3g de uma bebida contendo  Lactobacillus casei W56, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus paracasei W20, Bifidobacterium lactis W51, Lactobacillus salivarius W24, Lactococcus lactis W19, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus plantaridum W62, Bifidobacterium plantaridum W62, (7,5 × 10 <sup>9</sup> UFC por saco), e Biotina.					
	GP: (n = 33) biotina / vitamina B 7					
PINTO <i>et al.</i> , (2017)/ Ensaio Clínico Randomizado	44 adultos com SII(Síndrome do intestino irritável) e ansiedade e / ou depressão leve a moderada	Avaliar os efeitos do probiótico cepa Bifidobacterium longum NCC3001 (BL) na ansiedade e	HAD-A; HAD-D; STAI.	Redução nos escores de ansiedade e / ou depressão de ≥2 pontos no HAD (risco relativo (RR) 1,98; 95%	O uso de uma ferramenta simples para rastrear ansiedade ou depressão e a diferença nos escores	Em conclusão houve redução nos escores de depressão, mas não reduziu os escores de ansiedade, diminuição na resposta aos estímulos de medo em

		depressão em pacientes com SII.		<p>intervalo de confiança (IC) 1,16-3,38; <math>p = 0,04</math>).</p> <p>O GI mostrou redução estatisticamente significativo dos sintomas SII sobre GP (RR 2,03 IC 95% 1,13-3,65; <math>p = 0,02</math>).</p> <p>Os dados indicam a redução da amígdala, córtex frontal e temporal no GI, que se correlacionou com a mudança nos escores de depressão (<math>r = 0,52</math>, <math>p = 0,004</math>;</p> <p>Não houve grandes diferenças na composição da microbiota intestinal em ambos os grupos.</p>	de depressão de base entre os dois grupos com valores mais baixos no grupo placebo.	várias áreas do cérebro envolvidas no processamento emocional (incluindo a amígdala e as regiões fronto-límbicas).
	Tempo de intervenção: 6 semanas					
	<p>GI: (n=22)</p> <p>1g pó probiótico com maltodextrina contendo <math>1,0 \times 10^{10}</math> UFC / 1 grama pó com maltodextrina, contendo a cepa: <i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001.</p>					
	<p>GP: (n = 22)</p> <p>1g de maltodextrina, sem microrganismos.</p>					
REININGHAUS <i>et al.</i> , (2020) / Ensaio Clínico Randomizado	<p>61 indivíduos atualmente deprimidos com idade entre 18 e 75 anos.</p> <p>Tempo de intervenção: 28 dias/ 4 semanas.</p> <p>GI: (n=28)</p>	Analisar e comparar os efeitos sobre sintomas psiquiátricos, função de barreira intestinal e microbioma entre os GI e GP.	<p>MINI;</p> <p>HAMD;</p> <p>BDI-II;</p> <p>SCL-90;</p> <p>LIKERT;</p>	Não houve diferença significativa nas mudanças em qualquer escala psiquiátrica entre os grupos probiótico e placebo.	Curta duração, mudanças nos hábitos nutricionais, devido às refeições hospitalares, diferença no início do estudo para o	O uso de suplementação de probióticos com biotina, além da terapia padrão em pacientes hospitalizados com diagnóstico de depressão maior, mostrou o efeito benéfico geral do

	<p>3 g pó probiótico com 7,5 bilhões (7,5x 10<sup>9</sup>UFC) de organismos por 1 porção (3 g), contendo as seguintes cepas: Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus paracasei W20, Lactobacillus plantarum W62, Lactobacillus salivarius W24 e Lactococcus lactis W19. Além disso, 125 mg de D-Biotina (vitamina B7)</p>			<p>Na análise de microbioma, verificou-se no GI maior Beta-Diversidade em comparação com o grupo de placebo (R2 = 0,02112, p = 0,001).</p> <p>Aumento no grupo Ruminococcus (R.) gauvreauii no grupo GI (q = 0,098, tamanho do efeito = 0,748) e em t2 (q = 0,092, tamanho do efeito = 0,809).</p> <p>Aumento do Coprococcus no GI (q = 0,15058645, tamanho do efeito = 0,4241559).</p> <p>Os dados demonstraram uma regulação positiva das vias da Interleucina-17 (IL-17), com efeito mais forte induzido pelo o GI.</p>	<p>status de tabagismo entre os dois grupos, a ingestão de biotina, elevado número de mulheres do que dos homens.</p>	<p>tratamento clínico e melhora na composição da microbiota.</p>
	<p>GP: (n = 33)</p> <p>125 mg de D-Biotina (vitamina B7).</p>					
<p>HEIDARZADEH-RAD <i>et al.</i>, (2020) / Ensaio Clínico Randomizado</p>	<p>78 pacientes com depressão de baixa a moderada, com idades entre 20 e 50 anos.</p>	<p>Avaliar as mudanças nos níveis séricos de BDNF em uma coorte de pacientes com</p>	<p>BDI; BDI-II.</p>	<p>Os níveis de BDNF aumentaram significativamente no GI em comparação com os</p>	<p>Prescrição de diferentes antidepressivos, curta duração.</p>	<p>Os autores concluíram que houve melhora nos sintomas de depressão, possivelmente</p>

<p>Tempo de intervenção: 8 semanas.</p>	<p>TDM e reunir percepções mecanicistas sobre o efeito antidepressivo deste psicobiótico em pacientes com depressão de baixa a moderada.</p>		<p>GCP (<math>p &lt; 0,001</math>) e GP (<math>p = 0,021</math>), que se correlacionou inversamente com a gravidade da depressão em comparação com o placebo (ANOVA / ANCOVA, <math>p = 0,012</math>). No grupo prebiótico, os níveis de BDNF foram reduzidos, mas não significativamente, em comparação com o grupo placebo (<math>p &gt; 0,05</math>).</p> <p>Diminuição significativa na pontuação BDI apenas no GI em comparação com o GP (<math>p = 0,012</math>). Não houve diferença significativa entre GI e GCP.</p>		<p>aumentando os níveis de BDNF.</p>
<p>GI: (n=28) 5 g contendo 10 bilhões (<math>\geq 10 \times 10^9</math>) UFC de Lactobacillus helveticus R0052 e Bifidobacterium longum R0175 (CNCM cepa I-3470) junto com excipientes (xilitol, maltodextrina, ácido málico e sabor de ameixa).</p>					
<p>GP: (n = 25) sachês de 5 g com excipientes (xilitol, maltodextrina, ácido málico e sabor de ameixa).</p>					
<p>GCP: (n = 25) 5 g com 80% de pó de galactalogsacárido (GOS) por saqueta juntamente com os excipientes.</p>					

GI: grupo intervenção; GP: grupo placebo; GND: grupo não deprimido; GCP: grupo controle prebiótico; BDI-II: Índice de Depressão de Beck 2; DASS-21: Escala de Ansiedade de Depressão; BAI: Índice de Ansiedade de Beck; LEIDS-R: Índice de Leiden de sensibilidade à depressão revisado; UFC: unidade formadora de colônia; QIDS-SR16: Inventário rápido de sintomatologia depressiva; MADRS: Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery; HAMD: escala de depressão de Hamilton; IL-6: Interleucina 6; BDNF: Fator neurotrófico derivado do cérebro; SII: Síndrome do intestino irritável STAI: O Inventário de Ansiedade Traço-Estado; SCL-90: Escala de avaliação de sintomas 90; LIKERT: Escala Likert.

**Fonte: Os autores (2021).**

A microbiota intestinal tem, dentre suas funções, a capacidade de sintetizar uma vasta variedade de neurotransmissores e, devido a isso, é possível regular a função neural e a homeostase, sendo esse um dos principais mecanismos que envolve a microbiota ao sistema nervoso. Conseqüentemente, um desequilíbrio na flora intestinal pode causar diversos problemas à saúde do indivíduo, uma das conseqüências deste descontrole é a alteração no comportamento, desencadeando quadros de depressão, ansiedade e estresse (TONINI; VAZ; MAZUR, 2020). Em outro estudo, Bastiaanssen *et al.*, (2020) afirmaram que o microbioma intestinal é alterado em pacientes com transtornos depressivos e com uso de drogas terapêuticas. Portanto, os autores sugerem estudos futuros com intuito de investigar novos tratamentos para o Transtorno Depressivo Maior, por meio da modulação da microbiota.

Sudo *et al.* (2004), em estudo com 3 grupos de Camundongos (grupo que não tiveram exposição a microorganismos - livre de germes - GF; grupo criado com uma microbiota funcional normal, mas não com patógenos específicos - patógeno específico livre - SPF; grupo criado com uma seleção de organismos - gnotobiótico), mostraram que a microbiota comensal é crucial no desenvolvimento da resposta ao estresse, por meio da regulação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA), que quando desregulado está associado a episódios de depressão.

À vista disso, alguns autores deste estudo avaliaram a presença dos microrganismos presente no intestino (PINTO-SANCHEZ *et al.*, 2017; REININGHAUS *et al.*, 2020). Um estudo que teve como objetivo explorar associações entre características microbianas intestinais, sofrimento psicológico, ansiedade e depressão, em 48 pacientes com SII (Síndrome do intestino irritável), constatou que a depressão está associada com a composição da microbiota intestinal, ressaltando a interação entre cérebro e intestino (PETER *et al.*, 2018).

Observa-se que nenhum dos artigos incluídos neste estudo controlou outros fatores que influenciam a flora intestinal. Um estudo, que avaliou por três semanas 76 indivíduos com depressão, confirmou em seus resultados que aderir a uma intervenção dietética reduz os sintomas de depressão (FRANCIS *et al.*, 2019). Fatores de controle como uma dieta equilibrada influenciam de forma positiva a microbiota intestinal e podem ajudar a obter resultados mais confiáveis sobre as intervenções realizadas.

Além de uma dieta equilibrada, a regulação da microbiota intestinal em consonância com a suplementação com probióticos surte efeitos promissores na redução dos sintomas depressivos. Dinan e seus colaboradores (2013) definem os probióticos como

organismo vivo que, quando ingerido em quantidades adequadas, produz benefício à saúde em pacientes que sofrem de doenças psiquiátricas.

Portanto, levanta-se duas suposições predominantes sobre os possíveis mecanismos de ação dos probióticos sobre o humor e a cognição. Essas hipóteses envolvem a regulação de marcadores inflamatórios e a neurotransmissão da serotonina. Portanto, é viável que os dois mecanismos citados atuem simultaneamente para produzir os efeitos provocados pelo uso de probióticos, uma vez que o sistema nervoso central e o sistema nervoso entérico encontram-se estreitamente conectados (WALLACE; MILEV, 2017).

Nesse contexto, moléculas inflamatórias, como fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina (IL-6), proteína C reativa (PCR), são associados com a diminuição do humor e da cognição. Em contrapartida, os probióticos podem exercer efeitos benéficos a essa condição, visto que a ingestão de probióticos melhora a integridade do revestimento gastrointestinal, assim reduzindo a capacidade das endotoxinas de transpassar para a corrente sanguínea, resultando assim na redução da inflamação. Essa diminuição na inflamação sucede na possível regulação do eixo HPA e na atividade de neurotransmissores como a serotonina (KELLY *et al.*, 2015; WALLACE; MILEV, 2017).

Baseado nisso, a suplementação com probióticos apresenta melhora de forma considerável nos sintomas da depressão em um público com transtornos depressivos (CHAHWAN *et al.*, 2019; HEIDARZADEH-RAD *et al.*, 2020) e melhora na composição da microbiota intestinal (REININGHAUS *et al.*, 2020). Outro estudo observou que o consumo de probióticos reduziu a expressão genética de genes inflamatórios (IL-6), fator que está associado a depressão (REITER *et al.*, 2020). Pinto-Sanchez *et al.*, (2017), em outro estudo envolvendo adultos com o diagnóstico de SII, de ansiedade e de depressão de grau leve a moderado, evidenciaram que houve redução nos escores de depressão, mas não na ansiedade, validando efeitos positivos dos probióticos. Tais resultados divergem com os encontrados por Romijn *et al.* (2017), que não detectaram evidências de que a formulação com probióticos seja eficaz no tratamento da depressão.

No que se refere as cepas de probióticos, há uma vasta espécies e variedades de cepas diferentes, espécies essas que coabitam de maneira fisiológica o nosso intestino, podendo também serem encontrados em certos alimentos e suplementos (WALLACE; MILEV, 2017). Os efeitos benéficos dos probióticos vão de acordo com o tipo de espécie e cepa utilizada. Neste sentido, Sudo *et al.* (2004) descobriram que uma cepa específica de *Bifidobacterium* reverteu o efeito de uma maior resposta ao estresse sobre o eixo HPA em camundongos livres de germes.

Liu e colaboradores (2020), em um estudo com camundongos, utilizaram uma formulação de probióticos contendo diversas cepas de *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve* e *Pediococcus*. Após a intervenção, obtiveram-se mudanças significativas na microbiota dos animais submetidos ao estresse.

Segundo um estudo triplo cego, randomizado com 71 participantes com sintomas depressivos, que teve como objetivo avaliar se a suplementação com probióticos, constituído por *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Lactococcus* por um período de oito semanas, influencia ou não na redução dos sintomas da depressão, demonstrou resultados significativos na redução da reatividade cognitiva entre os participantes do grupo probiótico, com o grau entre leve e moderado. O mesmo ensaio encontrou um aumento na população de *Rominoccus gnaiiis* (CHAHWAN *et al.*, 2019).

Tais resultados vão de acordo com os que também foram encontrados por Reininghaus *et al.* (2020), que utilizou como intervenção as mesmas cepas de probióticos. Eles detectaram o aumento da população de *Rominoccus* e *Coprococcus*, sendo eles correlacionados com maior escores de depressão. Por outro lado, os autores concluíram que a suplementação de probióticos com biotina, além da terapia padrão em paciente com TDM, mostrou efeito benéfico tanto no tratamento clínico como na composição da flora intestinal. No entanto, vários estudos utilizam combinações de cepas variadas, sendo improvável isolar cepas distintas. Logo, a combinação de cepas diferentes parece promover um melhor resultado.

A escassez de estudos originais e com seres humanos que retratam os efeitos sobre os sintomas depressivos foi uns dos fatores limitantes deste estudo. Além disso, há na literatura a carência de estudos que descrevam de maneira mais sucinta as doses e cepas específicas para um maior conhecimento sobre como as mesmas atuam na presença dos sintomas da depressão. Por isso, se faz necessário que, em estudos futuros, se analise de forma criteriosa e específica dosagens e cepas de probióticos, para que se tenha melhores efeitos sobre as doenças mentais.

## 4 CONCLUSÃO

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise de como os probióticos atuam sob os sintomas depressivos, surtindo a melhora desses sintomas em pacientes que sofrem com transtornos mentais. Os índices científicos revelam relação da MI com marcadores relacionados aos transtornos mentais. A regulação da MI por intermédio dos probióticos mostram resultados encorajadores.

Grande parte dos ensaios clínicos analisados neste estudo, mostrou que o tratamento com probióticos tem efeitos benéficos sob os sintomas depressivos. Além disso, também foram encontrados melhora nos padrões cognitivos associados a depressão, marcadores imunológicos e perfil inflamatório, considerados fatores importantes para o desenvolvimento da depressão.

Esses achados podem apontar para novas estratégias de tratamento alternativo adjunto ao tratamento já existente da depressão. Por fim, sugere-se a necessidade da realização de novos estudos com essa mesma temática, a fim de esclarecer quais cepas, quantidade terapêutica e os efeitos dos probióticos a longo prazo, para uma melhor abordagem terapêutica.

## REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). DSM-5: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5a ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
- BASTIAANSEN, T. F. S.; CUSSOTTO, S.; CLAEISSON, M. J.; CLARKE, G.; DINAN, T.G.; CRYAN, J. F. Gutted! Unraveling the Role of the Microbiome in Major Depressive Disorder. **Harvard Review of Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. 26–39, 2020.
- CARDOSO, L. R. D. Psicoterapia comportamentais no tratamento da depressão. **Psicologia Argumentos.**, Curitiba, v. 29, n. 67, p. 479-489, 2011.
- CHAHWAN, B.; KWAN, S.; ISIK, A.; HEMERTE, S., BURKE, C.; ROBERTS, L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. **Journal of Affective Disorders**, v. 253, p. 317–326, 2019.
- CRUZ-PEREIRA, J. S.; REA, K.; NOLAN, Y. M.; O'LEARY, O. F.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Depression's Unholy Trinity: Dysregulated Stress, Immunity, and the Microbiome. *Annual Review of Psychology*, v. 71, n. 1, p. 49–78, 2020.
- DINAN, T. G.; STANTON, C.; CRYAN, J. F. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. **Biological Psychiatry**, v. 74, n. 10, p. 720–726, 2013.
- FRANCIS, H. M.; STEVENSON, R. J.; CHAMBERS, J. R.; GUPTA, D.; NEWAY, B.; LIM, C. K. A brief diet intervention can reduce symptoms of depression in young adults – A randomised controlled trial. **PLOS ONE**, v. 14, n. 10, p. e0222768, 2019.
- FIROUZI, S.; BARAKATUN-NISAK, M. Y.; ISMAIL, A.; MAJID, H. A.; AZMI, K. N. Role of probiotics in modulating glucose homeostasis: evidence from animal and human studies. **International journal of food sciences and nutrition**, v. 64, n. 6, p. 780-786, 2013.
- HEIDARZADEH-RAD, N.; GÖKMEN-ÖZEL, H.; KAZEMI, A.; ALMASI, N.; DJAFARIAN, K. Effects of a Psychobiotic Supplement on Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels in Depressive Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. **Journal of neurogastroenterology and motility**, v. 26, n. 4, p. 486–495, 2020.
- KELLY, J. R.; KENNEDY, P. J.; CRYAN, J. F.; DINAN, T. G.; CLARKE, G.; HYLAND, N. P. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 9, p. 392, 2015.
- LIU, Q. F.; KIM, H. M.; LIM, S.; CHUNG, M. J.; LIM, C. Y.; KOO, B. S.; KANG, S. S. Effect of probiotic administration on gut microbiota and depressive behaviors in mice. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 28, n. 1, p. 181–189, 2020.
- MARESE, A. C. M.; FICAGNA, E. J.; PARIZOTTO, R. A.; LINARTEVICHI, V. F. Principais mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da depressão. **FAG JOURNAL OF HEALTH (FJH)**, v. 1, n. 3, p. 232-239, 2019.
- ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **Folha informativa – Depressão**. Brasília (DF); 2018. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>. Acesso em: 26. abril. 2021.
- PETER, J.; FOURNIER, C.; DURDEVIC, M.; KNOBLICH, L.; KEIP, B.; DEJACO, C.; TRAUNER, M.; MOSER, G. A Microbial Signature of Psychological Distress in Irritable

Bowel Syndrome. **Psychosomatic Medicine**, v. 80, n. 8, p. 698–709, 2018.

PINTO-SANCHEZ, M. I.; HALL, G. B.; GHAJAR, K.; NARDELLI, A.; BOLINO, C.; LAU, J. T.; ... BERCIK, P. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. **Gastroenterology**, v. 153, n. 2, p. 448- 459.e8, 2017.

REININGHAUS, E. Z.; PLATZER, M.; KOHLHAMMER-DOHR, A.; HAMM, C., MÖRKEL, S.; BENGESSER, S. A.; ... DALKNER, N. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3422, 2020.

REITER, A.; BENGESSER, S. A.; HAUSCHILD, A. C.; BIRKL-TÖGLHOFER, A. M.; FELLENDORF, F. T.; PLATZER, M.; ... REININGHAUS, E. Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder—Preliminary Results of the PROVIT Study. **Nutrients**, v. 12, n. 9, p. 2575, 2020.ROMIJN, A. R.; RUCKLIDGE, J. J.; KUIJER, R. G.; FRAMPTON, C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. **Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 51, n. 8, p. 810–821, 2017.

SEKIROV, I.; RUSSELL, S. L.; ANTUNES, L. C. M.; FINLAY, B. B. Gut Microbiota in Health and Disease. **Physiological Reviews**, v. 90, n. 3, p. 859-904, 2010.

SUDO, N.; CHIDA, Y.; AIBA, Y.; SONODA, J.; OYAMA, N.; YU, X. N.; KUBO, C.; KOGA, Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. **The Journal of Physiology**, v. 558, n. 1, p. 263–275, jul. 2004.

TONINI, I. G. DE O.; VAZ, D. S. S.; MAZUR, C. E. Eixo intestino-cérebro: relação entre a microbiota intestinal e desordens mentais. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. e499974303, 23 maio 2020.

WALLACE, C. J. K.; MILEV, R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. **Annals of general psychiatry**, v. 16, p. 14, 2017.

