**O potencial terapêutico dos probióticos na depressão: uma revisão de literatura**

The therapeutic potential of probiotics in depression: a literature review

**Probióticos no tratamento para depressão.**

Probiotics as a treatment for depression.

2928 palavras.

Julia Garcia Gouveia¹, Marta Isabel Valente², Vanessa Roriz Ferreira de Abreu3

¹,2,3 Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GOIÁS), Escola de Ciências Sociais e da Saúde (ECISS), Goiânia, GO, Brasil.

Endereço de correspondência: Rua 15, N. 678, Jardim Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

E-mail: juliaggouveiaid@gmail.com

**RESUMO**

**Objetivo:** avaliar o efeito dos probióticos e sua associação com a depressão e sintomas depressivos**. Métodos:** Revisão de literatura utilizando a base de dados PubMed. Foram incluídos estudos dos últimos cinco anos com os descritores: “depression”, “probiotics” e “gastrointestinal microbiome”. **Resultados:** Nessa revisão,onze artigos foram incluídos, dentre eles, seis não encontraram diferenças significativas da suplementação probiótica na redução das pontuações nas escalas de depressão analisadas, enquanto cinco mostraram efeitos benéficos relevantes, incluindo reduções no quadro sintomatológico, mudanças na composição da microbiota e melhora do apetite, função cognitiva, estresse, ansiedade e parâmetros bioquímicos. As cepas *L. plantarum* HEAL9, *C. butyricum* MIYARI *L. helveticus* R0052, B*. longum* R0175 e L. *plantarum* P128 se mostraram benéficas, em doses que variaram de 60mg/dia ou 1 x 109 UFC/dia a 3 x 1010 UFC/dia. **Conclusões:** os estudos trouxeram resultados conflitantes e a maioria não encontrou efeito significativo da suplementação probiótica nos sintomas depressivos. Entretanto, essa é uma área de pesquisa que se mostrou crescente e promissora.

**PALAVRAS-CHAVE**

Depressão, probióticos, microbioma gastrointestinal.

**ABSTRACT**

**Objective:** evaluate the effect of probiotics and their association with depression and depressive symptoms. **Methods:** Literature review using the PubMed database. Studies from the last five years with the descriptors: “depression”, “probiotics” and “gastrointestinal microbiome” were included. **Results:** In this review, eleven articles were included, among them, six did not find significant differences of probiotic supplementation in reducing scores on the analyzed depression scales, while five showed relevant beneficial effects, including reductions in symptomatology, changes in microbiota composition and improvement in appetite, cognitive function, stress, anxiety and biochemical parameters. The strains *L. plantarum* HEAL9, *C. butyricum* MIYARI, *L. helveticus* R0052, *B. longum* R0175 and *L. plantarum* P128 proved to be beneficial, at doses ranging from 60mg/day or 1 x 109 CFU/day to 3 x 1010 CFU/ day. **Conclusions:** studies brought conflicting results and most did not find a significant effect of probiotic supplementation on depressive symptoms. However, this is an area of ​​research that has shown itself to be growing and promising.

**KEYWORDS**

Depression, probiotics, gastrointestinal microbiome.

**INTRODUÇÃO**

Os transtornos mentais comuns (TMCs) - ansiedade e depressão - afetam não só o bem-estar, mas também o desenvolvimento físico, cognitivo, renda e participação social do indivíduo, o que resulta em repercussões negativas na qualidade de vida, progresso pessoal e na contribuição social, além de onerarem os sistemas de saúde1. Mundialmente, estima-se que os custos envolvidos com os distúrbios mentais nos próximos 30 anos ultrapassem a faixa de 2,5 trilhões de dólares2.

A depressão, em especial, é uma integrante significativa desses transtornos no contexto atual, afetando mais de 322 milhões de pessoas no mundo todo e 5,8% da população brasileira, além disso, é previsto que até 2030 essa seja a principal causa da carga de doenças com base em anos de vida ajustados por incapacidade3,4. Dentre os principais sintomas estão o humor deprimido, perda do interesse ou prazer, alteração de apetite e de peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga e perda de energia, sentimento de inutilidade ou culpa excessiva, capacidade diminuída de pensar, de se concentrar, tomar decisões e pensamentos de morte recorrentes, que podem levar ao suicídio5,6. Segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-V) da *American Psychiatric Association* (2014), se cinco ou mais dessas manifestações, incluindo pelo menos anedonia ou humor deprimido estiverem presentes de forma persistente por duas ou mais semanas, há a caracterização de um episódio de Transtorno Depressivo Maior (TDM)6.

 Várias causas estão envolvidas com o surgimento da doença, como a interação entre fatores neurobiológicos, ambientais e genéticos. A depressão cursa com várias alterações orgânicas, tais quais as disfunções na neurotransmissão monoaminérgica, gabaérgica e glutamatérgica, distúrbio na regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), aumento de citocinas pró-inflamatórias, alteração da neuroplasticidade em decorrência da redução de fatores neurotróficos e neurotoxicidade. À vista disso, a depressão é um distúrbio complexo, multifatorial que está além do sentimento ampliado de tristeza7.

 Assim, por ser tão prevalente e impactar os indivíduos, a sociedade e os sistemas de saúde de diversas formas, estratégias que buscam a prevenção e o tratamento da depressão são de suma importância e urgência. O manejo tradicional envolve psicoterapia e uso de drogas antidepressivas. É válido destacar que, apesar da grande importância e eficácia do tratamento medicamentoso, até um terço dos pacientes pode não apresentar resposta adequada, além disso, como qualquer medicamento, pode trazer efeitos colaterais incluindo dependência, convulsão, disfunção sexual e cefaleia8. Dessa forma, meios de terapia alternativa ou complementar tem surgido no tratamento para depressão, incluindo mudanças no estilo de vida, alimentação e até mesmo a suplementação de determinados nutrientes ou compostos bioativos.

Nessa perspectiva, um dos componentes que está sendo alvo de muitos estudos é o uso dos probióticos no transtorno depressivo e/ou sintomas depressivos. A utilização desses micro-organismos pode auxiliar na modulação da microbiota intestinal, promovendo a proliferação de bactérias benéficas em detrimento de cepas com o potencial patogênico de modo a contribuir para bom funcionamento entérico9. Sabe-se que há ligação importante entre esse órgão, incluindo o microbioma, e o sistema nervoso: o chamado eixo microbioma-intestino-cérebro, via constituída pela comunicação bidirecional por meio do sistema nervoso parassimpático, do sistema imune, neuroendócrino e circulatório10,11.

Dessa forma, a microbiota pode influenciar no funcionamento cerebral e nos aspectos relacionados ao comportamento, cognição e humor11. Em condição fisiológica essa via bidirecional encontra-se equilibrada, mas em situações patológicas como o hipercrescimento microbiano, essa homeostase é perturbada, de modo a gerar manifestações a nível intestinal, imunológico e central podendo levar ao desenvolvimento de distúrbios envolvendo o sistema nervoso como a depressão12. O termo psicobióticos surgiu para descrever probióticos que podem ocasionar benefícios à saúde mental13. Diante do exposto acima e das implicações do eixo intestino-cérebro, o objetivo desta revisão foi avaliar o efeito dos probióticos e sua associação com a depressão e os sintomas depressivos.

**MÉTODOS**

Este estudo trata-se de revisão narrativa sobre evidências científicas que abordam as possíveis associações do uso de probióticos no tratamento da depressão ou sintomas depressivos. Para isso, foi realizada pesquisa na base de dados PubMed usando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DECs): “probióticos” e “depressão”, “microbiota intestinal” e “depressão”, e os seus correspondentes na língua inglesa: “probiotics”, “depression” e “gastrointestinal microbiome”.

Para construção dos resultados, os critérios de inclusão foram ensaios clínicos randomizados (ECR), publicados de 2017 a 2021, nos idiomas inglês e português, com texto completo, abordando o transtorno depressivo maior (TDM) e os sintomas depressivos. Foram excluídos artigos com fuga ao objetivo do estudo, como aqueles que não apresentaram relação direta com a nutrição ou que abordaram exclusivamente outros distúrbios psiquiátricos, além disso, os estudos realizados em crianças, animais e com gestantes ou mulheres no período pré ou pós-natal. Não foram incluídos estudos com outras comorbidades, como síndrome do intestino irritável, síndrome dos ovários policísticos, fibromialgia, esclerose múltipla, síndrome do olho irritável, enxaqueca vestibular ou outras, com exceção de insônia autorrelatada. Além disso, também foram parâmetros de exclusão os protocolos de estudo, monografias, dissertações de mestrado ou teses de doutorado, trabalhos de conclusão de curso, estudos de caso, relatos de caso e artigos de revisão de literatura.

Seguindo os critérios delimitados, foram incluídos ECR que passaram por uma investigação de títulos e resumos. Por fim, os artigos pertinentes foram submetidos a análise mais criteriosa do texto completo e foram selecionados aqueles de maior relevância ao presente estudo, conforme descrito na figura 1.

Figura 1.

**RESULTADOS**

A Figura 1 contém o fluxograma de elegibilidade dos estudos. No total, 45 artigos foram encontrados com o uso dos termos de busca, publicados entre 2017 a 2021, destes, 11 foram incluídos na revisão final. De forma geral, o objetivo dos ECR analisados foi avaliar o efeito de cepas probióticas comparadas a um placebo nos sintomas depressivos em pessoas com TDM em intensidades variadas ou baixo humor. Apenas dois estudos analisaram esse efeito em idosos saudáveis ou indivíduos com insônia autorrelatada.

O tamanho das amostras oscilou de 40 a 110 adultos e/ou idosos, de ambos os sexos, assim como o tempo de intervenção que foi de quatro a 12 semanas, sendo que na maioria deles, a suplementação ocorreu em oito semanas utilizando também de cepas variadas, entre elas: *B. bifidum, B. lactis, B. longum, C. butyricum, L. acidophilus, L. brevis, L. casei, L. paracasei, L. salivarus, L. plantarum, L. helveticus, Lactococcus lactis*. Além disso, houve diferença na dosagem, que variou de 60mg/dia ou 1 x 109 unidades formadoras de colônia por dia (UFC/dia) até 1 x 1012 UFC/dia.

A análise do quadro clínico de depressão nos estudos foi realizada por diferentes escalas, principalmente pelo Inventário de Depressão de Beck (BDI-II), dessa forma, os artigos diferiram nas cepas, na duração da intervenção, escolha e inclusão da população estudada, instrumentos de avaliação dos sintomas depressivos, controle dos potenciais fatores de confusão e outros critérios metodológicos.

Os resultados foram conflitantes, seis deles não encontraram diferenças significativas da intervenção probiótica nos sintomas depressivos enquanto cinco apontaram um efeito benéfico desses micro-organismos para a depressão, incluindo reduções significativas no quadro sintomatológico, melhora do apetite, função cognitiva, estresse, ansiedade, influência na composição da microbiota e em parâmetros bioquímicos como na concentração de quinurenina, níveis *de Brain-derived neurotrophic factor* (BNDF) e razão quinurenina/triptofano, conforme observado na Tabela 1.

Tabela 1.

**DISCUSSÃO**

A depressão é um transtorno multifatorial, que envolve estressores ambientais como condições sociais e financeiras, luto, doenças físicas, uso de drogas, rompimento de relacionamentos, entre outros3. Além disso, possui influência genética e de causas neurobiológicas como prejuízos na neurotransmissão, desequilíbrios hormonais, inflamação orgânica, neurotoxicidade e alterações na plasticidade neuronal7. Entre 2005 e 2015, a prevalência desse transtorno aumentou em 18,4%, atualmente estima-se que afeta 4,4% da população mundial e 5,8% da população brasileira, valores que tendem a crescer e provocar cada vez mais incapacidade segundo estimativas globais de saúde da OMS (2017)3. Adicionalmente, é a principal contribuinte para mortes por suicídios, que alcançam valores alarmantes de aproximadamente 800 mil casos por ano no mundo3.

Dessa forma, é de suma importância a atenção ao tratamento da depressão. O eixo microbioma-intestino-cérebro conecta o trato gastrointestinal, a microbiota entérica e o sistema nervoso central (SNC) por várias vias complexas e bidirecionais imunorregulatórias, neuroendócrinas e pelo nervo vago, que os liga diretamente10. O microbioma intestinal é capaz de modular a síntese e influenciar na disponibilidade dos precursores ou dos próprios neurotransmissores como o triptofano e a serotonina, respectivamente, dopamina e ácido gama-aminobutírico (GABA)10. Além disso, pode estimular a produção de outros compostos neuroativos como ácidos graxos de cadeia curta, associados a efeitos neuroprotetores em ratos, interferir no eixo HPA e nos níveis de citocinas, que por sua vez, cruzam a barreira hematoencefálica e afetam o funcionamento cerebral10,13-15.

Da mesma forma, o eixo HPA hiperativo em situações de estresse pode afetar o equilíbrio do microbioma entérico, aumentando a permeabilidade intestinal, desencadeando uma resposta inflamatória de baixo grau e níveis elevados de quinureninas, metabólitos do triptofano, que podem afetar o humor e a cognição10,15. Produtos neurotóxicos como a amônia produzidos pela microbiota também podem passar pelo nervo vago para o SNC, levando a prejuízos na função cerebral e nas respostas ao estresse10. Micro-organismos intestinais também regulam os níveis de BNDF, a permeabilidade e integridade da barreira intestinal que, uma vez prejudicada, pode favorecer a entrada de bactérias e metabólitos prejudiciais como os lipossacarídeos no tecido linfático mesentérico, estimulando uma reação inflamatória e excitando o nervo vago, o que influencia ainda mais no SNC e pode contribuir com a depressão10,16. Uma ilustração desses mecanismos está descrita na Figura 2.

Figura 2.

Nessa perspectiva, os psicobióticos têm sido investigados como terapia adjuvante da depressão. Romijn *et al.*17 não encontraram diferenças significativas na suplementação com *L. helveticus* R0052 e *B. longum* R0175 nos sintomas depressivos em pacientes com baixo humor (p>0,53*)*, enquanto Kazemi *et al*.18 analisaram as mesmas cepas e no mesmo tempo de intervenção (8 semanas) e concluíram que a suplementação resultou em uma redução significativa nos escores de depressão em indivíduos com TDM leve a moderado (p=0,008). Entende-se que um dos impactos da depressão pode ser a inapetência6. Nesse sentido, a análise *post hoc* de Kazemi *et al.*19 mostrou um aumento significativo no apetite, incluindo desejo de comer (p=0,025) e ingestão energética (p=0,03) nessa mesma população submetida aos probióticos (Tabela 1).

Outros três estudos que realizaram a intervenção por 8 semanas: Miyaoka e colaboradores14 encontraram benefícios associados ao uso de *C. butyricum* MIYARI 588, adjuvante ao tratamento com antidepressivos variados, na sintomatologia de pacientes com TDM (p<0,001), apoiando o uso dessa cepa para complementar o cuidado em indivíduos resistentes ao tratamento. Por outro lado, Chahwan *et al.*13 não acharam diferenças significativas da suplementação de um produto multicepas na diminuição das escalas psiquiátricas analisadas (p>0,05). Entretanto, defenderam que os probióticos podem potencialmente interferir em processos cognitivos associados à vulnerabilidade a depressão (p=0,04) e desse modo podem ser úteis para amplificar efeitos de terapias como a terapia cognitivo-comportamental. De forma semelhante, Rudzki *et al.*15 também não encontraram alterações significativas nos escores psicológicos com o uso de *L. plantarum* 299v adjuvante ao uso de ISRS, porém relataram que a intervenção melhorou o desempenho cognitivo e reduziu a concentração de quinurenina, substância neurotóxica e neurodegenerativa em níveis anormais, a qual acredita-se estar presente na patogênese da depressão.

Além desse ensaio, outros dois utilizaram *L. plantarum*, contudo encontraram efeitos positivos da suplementação. Ho *et al.*20 usaram *L. plantarum* PS128 em indivíduos com insônia autorrelatada, mostrando que houve uma diminuição significativa dos sintomas depressivos (p=0,017), nível de fadiga excitação cortical e melhora na qualidade do sono profundo. Saccarello *et al.*21 combinaram SAMe e *L. plantarum* HEAL9 ou placebo por 6 semanas em indivíduos com depressão leve a moderada obtendo redução nos escores de Z-SDS de forma segura e rápida no primeiro grupo (p=0,0165).

Reininghaus *et al.*22, Kazemi *et al.*18,19 também testaram outras suplementações de forma concomitante. O primeiro utilizou um probiótico multicepas junto à D-biotina não encontrando diferenças significativas nos sintomas depressivos (p>0,660), entretanto mostraram que tal intervenção tem o potencial de equilibrar a composição do microbioma intestinal em indivíduos depressivos22. Ambos estudos de Kazemi e colaboradores alocaram os indivíduos para usarem os probióticos ou o placebo ou o prebiótico galacto-oligossacarídeo18,19.

Os trabalhos de Zhang *et al.*23 e de Kim *et al.*16 tiveram as intervenções mais duradouras. O primeiro encontrou efeito benéfico no uso por 9 semanas de uma bebida láctea contendo *Lacticaseibacillus Shirota* na modulação da microbiota intestinal, na constipação e na redução dos níveis de IL-6 em pacientes depressivos. Ademais, o uso de probióticos ou placebo promoveu melhora dos sintomas relacionados ao humor (p<0,05), entretanto a diferença não foi significativa entre ambos23. Kim *et al.*16 também não observaram melhora significativa da pontuação de depressão geriátrica em idosos saudáveis após a suplementação por 12 semanas de *B. bifidum* BGN4 e *B. longum* BORI (p=0,39). Por outro lado, associaram com melhorias na flexibidade mental, nos níveis de BNDF séricos, alívio do estresse e mudanças na microbiota intestinal.

Como observado, a análise do quadro clínico de depressão nos estudos foi realizada por diferentes escalas, incluindo BDI (n=6), HAMD (n=4), BAI (n=2), SCL-90 (n=2), MINI (n=1), DASS-21 (n=1), LEIDS-R (n=1), MADRS (n=1), DASS-42 (n=1), QIDS-SR16 (n=1), GDS-K (n=1), PSS-10 (n=1), Z-SDS (n=1). Alguns analisaram apenas uma das escalas (n=5), enquanto outros utilizaram de mais de uma (n=6).

Devido às várias divergências no delineamento de cada pesquisa, encontrou-se resultados diversos. Seis trabalhos não observaram diferenças significativas na sintomatologia depressiva com o uso de probióticos13,15-17,22,23. Östlund-Lagerström *et al.*24 assim como Kim *et al.*16analisaram uma população de idosos saudáveis e também concluiram que a suplementação probiótica não afetou significativamente os escores de depressão. Por outro lado, cinco autores encontraram relevância significativa no uso dos probióticos para o tratamento de sintomas depressivos14,18-21. De forma similar, um ensaio suplementou *L. acidophilus* (2 × 109 UFC / g), *L. casei* (2 × 109 UFC / g) e *B. bifidum* (2 × 109 UFC / g) de forma adjuvante ao citalopram, mostrando redução significativa na pontuação dos sintomas depressivos em pacientes adultos com TDM25.

Assim como Rudzki *et al*.15, um outro trabalho de Ghorbani *et al.*26 analisou o efeito do uso de probióticos de forma adjuvante ao tratamento com antidepressivos da classe dos ISRS, porém, ao contrário do ensaio de Rudzki *et al.*15, encontrou benefícios associados a essa suplementação na sintomatologia depressiva. Entretanto, utilizou um produto simbiótico composto por cepas distintas (*L. casaei, L. acidofilus, L. bulgarigus, L. rhamnosus, B. breve, B. longum e S. thermophilus*) e o prébiótico fruto-oligossacarídeo26.

Um estudo semelhante ao de Chahwan *et al.*13 concluiu que um probiótico multiespécie poderia reduzir a reatividade cognitiva ao humor triste, em vista da redução de pensamentos agressivos e ruminativos, entretanto este ensaio focou em indivíduos não deprimidos27.

Os autores encontraram limitações importantes, principalmente relacionadas ao tempo curto das intervenções, que pode não ter sido suficiente para detectar mudanças a nível clínico em alguns trabalhos, ou não ter permitido conclusões a longo prazo. Além disso, a falta de análise do microbioma intestinal também foi um ponto relevante elucidado em alguns estudos, uma vez que não é possível verificar com clareza se o probiótico utilizado conseguiu colonizar o intestino de forma eficaz.

Outro problema foi a ausência de controle e registro da ingestão alimentar dos participantes durante a intervenção. Adicionalmente, alguns autores abordaram que o tamanho da amostra também pode ter sido um item limitante, assim como a gravidade, cronicidade ou resistência do tratamento às cepas usadas, o que também não foi averiguado. O uso de medicamentos incluindo antidepressivos diversos e suplementos concomitantes ao tratamento com os probióticos pode ter dificultado a compreensão dos autores sobre a contribuição de cada droga ou suplemento para a melhoria dos sintomas.

Por fim, é valido ressaltar que também houve o viés de memória dos participantes nas avaliações de autorrelato sobre o humor e parâmetros cognitivos e alguns autores evidenciaram que os estudos também teriam sido beneficiados de análises bioquímicas como níveis de quinurenina e parâmetros de inflamação, bem como metabólitos da microbiota intestinal. Estudos que testaram mais de um tipo de bactéria acabaram impossibilitando a análise individual de cada cepa nos sintomas depressivos.

**CONCLUSÕES**

O presente trabalho encontrou resultados heterogêneos no que se refere ao efeito dos probióticos nos sintomas depressivos, principalmente devido aos diferentes aspectos metodológicos utilizados pelos autores. A maioria dos ensaios desta revisão não achou diferenças significativas da suplementação para melhoria dos sintomas depressivos, de forma que ainda não é possível preconizar o uso de probióticos como protocolo de tratamento. Apesar disso, estudos sobre essa temática ofereceram resultados promissores: as cepas *L. plantarum* HEAL9, *C. butyricum* MIYARI *L. helveticus* R0052, B*. longum* R0175 e L. *plantarum* P128 se mostraram benéficas contra os sintomas depressivos, em doses que variaram de 60mg/dia ou 1 x 109 UFC/dia a 3 x 1010 UFC/dia.

Mais estudos são necessários para que se possa concluir com exatidão o papel dos probióticos no alívio dos sintomas depressivos, bem como definir as cepas e dosagens ideais, assim como o tempo de intervenção necessário para determinar melhorias clínicas do TDM. Parece relevante que estudos futuros controlem fatores de confusão (dieta, atividade física, uso de medicamentos antidepressivos, gravidade dos sintomas depressivos e análise do microbioma intestinal), testem cepas de forma isolada e acompanhem os impactos da suplementação psicobiótica a longo prazo. Vale ressaltar, que os probióticos oferecem outros benefícios à saúde, tais como a melhora do funcionamento intestinal, do sistema imunológico, proteção contra o dano oxidativo e melhora da função epitelial9.

**CONTRIBUIÇÕES INDIVIDUAIS**

Todos os autores participaram ativamente de todas as etapas da elaboração do manuscrito: (1) contribuíram significativamente na concepção e desenho dos estudos ou na análise e interpretação dos dados; (2) contribuíram substancialmente na elaboração do artigo ou revisando criticamente o seu conteúdo intelectual e (3) aprovaram sua versão final a ser publicada.

**CONFLITOS DE INTERESSES**

Nenhum.

**AGRADECIMENTOS**

Não houve fonte de financiamento.

**REFERÊNCIAS**

1. Razzouk D. Por que o Brasil deveria priorizar o tratamento da depressão na alocação dos recursos da Saúde? Epidemiologia e Serviços de Saúde. Dezembro de 2016;25(4):845–8.
2. Botturi A, Ciappolino V, Delvecchio G, Boscutti A, Viscardi B, Brambilla P. The role and the effect of magnesium in mental disorders: a systematic review. Nutrients. 3 de junho de 2020;12(6):1661.
3. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
4. Tarleton EK, Littenberg B, MacLean CD, Kennedy AG, Daley C. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. PLoS One. 27 de junho de 2017;12(6):e0180067.
5. Del Porto JA. Conceito e diagnóstico. Braz J Psychiatry. Maio de 1999;21:06–11.
6. American Psychiatric Association. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5a. ed. Artmed Editora; 2014.
7. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? World Psychiatry. Outubro de 2010;9(3):155–61.
8. Yeung KS, Hernandez M, Mao JJ, Haviland I, Gubili J. Herbal medicine for depression and anxiety: a systematic review with assessment of potential psycho-oncologic relevance. Phytother Res. Maio de 2018;32(5):865–91.
9. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrients. 6 de agosto de 2016;8(8):483.
10. Li Y, Hao Y, Fan F, Zhang B. The role of microbiome in insomnia, circadian disturbance and depression. Front Psychiatry. 5 de dezembro de 2018;9:669.
11. Du Y, Gao X-R, Peng L, Ge J-F. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. Heliyon. Junho de 2020;6(6):e04097.
12. Klimova B, Novotny M, Valis M. The impact of nutrition and intestinal microbiome on elderly depression-a systematic review. Nutrients. 7 de março de 2020;12(3):710.
13. Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. J Affect Disord. 15 de junho de 2019;253:317–26.
14. Miyaoka T, Kanayama M, Wake R, Hashioka S, Hayashida M, Nagahama M, *et al.* Clostridium butyricum miyairi 588 as adjunctive therapy for treatment-resistant major depressive disorder: a prospective open-label trial. Clin Neuropharmacol. Outubro de 2018;41(5):151–5.
15. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, *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. Fevereiro de 2019;100:213–22.
16. Kim C-S, Cha L, Sim M, Jung S, Chun WY, Baik HW, *et al.* Probiotic supplementation improves cognitive function and mood with changes in gut microbiota in community-dwelling older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1 de janeiro de 2021;76(1):32–40.
17. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijer RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression. Aust N Z J Psychiatry. Agosto de 2017;51(8):810–21.
18. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. Clin Nutr. Abril de 2019;38(2):522–8.
19. Kazemi A, Noorbala AA, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic versus placebo on appetite in patients with major depressive disorder: post hoc analysis of a randomised clinical trial. J Hum Nutr Diet. Fevereiro de 2020;33(1):56–65.
20. Ho Y-T, Tsai Y-C, Kuo TBJ, Yang CCH. Effects of lactobacillus plantarum ps128 on depressive symptoms and sleep quality in self-reported insomniacs: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. Nutrients. 17 de agosto de 2021;13(8):2820.
21. Saccarello A, Montarsolo P, Massardo I, Picciotto R, Pedemonte A, Castagnaro R, *et al.* Oral administration of s-adenosylmethionine (SAMe) and lactobacillus plantarum heal9 improves the mild-to-moderate symptoms of depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Prim Care Companion CNS Disord. 25 de junho de 2020;22(4):19m02578.
22. Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, Hamm C, Mörkl S, Bengesser SA, *et al.* Provit: supplementary probiotic treatment and vitamin b7 in depression-a randomized controlled trial. Nutrients. 8 de novembro de 2020;12(11):3422.

23. Zhang X, Chen S, Zhang M, Ren F, Ren Y, Li Y, *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. 29 de junho de 2021;13(7):2238.

24. Östlund-Lagerström L, Kihlgren A, Repsilber D, Björkstén B, Brummer RJ, Schoultz I. Probiotic administration among free-living older adults: a double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. Nutr J. 10 de setembro de 2016;15(1):80.

25. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, *et al.* Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Nutrition. Março de 2016;32(3):315–20.

26. Ghorbani Z, Nazari S, Etesam F, Nourimajd S, Ahmadpanah M, Razeghi Jahromi S. The effect of synbiotic as an adjuvant therapy to fluoxetine in moderate depression: a randomized multicenter trial. Arch Neurosci. 30 de abril de 2018;5(2): e60507.

27. Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. Brain Behav Immun. Agosto de 2015;48:258–64.

**IDENTIFICAÇÃO**

Palavras chave: “depression and probiotics”- PUBMED: 33 artigos encontrados (2017-2021).

Palavras chave: “gastrointestinal microbiome and probiotics” - PUBMED: 21 artigos encontrados (2017-2021).

45 estudos encontrados com exclusão das duplicatas.

**SELEÇÃO**

1a exclusão (após a leitura dos títulos). n = 22

22 artigos selecionados para leitura dos resumos.

2a exclusão (após a leitura dos resumos). n = 11

**ELEGIBILIDADE**

11 artigos selecionados para leitura completa.

**Figura 1.** Fluxograma de elegibilidade dos estudos.



**Figura 2.** Mecanismos de comunicação entre o eixo microbiota-intestino-cérebro.

Fonte: Li *et al*. (2018)10.

|  |
| --- |
|  |
|  | **Autor e ano** | **População estudada** | **Intervenção** | **Escala de sintomas psiquiátricos utilizada** | **Resultados** | **Conclusão** |
|  |

|  |
| --- |
| ESTUDOS SEM EFEITOS SIGNIFICATIVOS NOS SINTOMAS DEPRESSIVOS |

 |
|  | Chahwan *et al*.13 | 71 indivíduos com sintomas depressivos em intensidades variadas, divididos aleatoriamente em probióticos (n=34) ou placebo (n=37). | Suplementação duas vezes ao dia (4g/dia) por 8 semanas do probiótico Winclove’s Ecologic® Barrier, constituído pelas cepas *B. bifidum* W23*, B. lactis* W51*, B. lactis* W52*, L. acidophilus* W37*, L. brevis* W63*, L. casei* W56*, L. salivarius* W24*, Lactococcus lactis* W19 *e Lactococcus lactis* W58 (contagem total de células 1 × 1010 UFC / dia) ou placebo. | MINI, BDI-II, DASS-21, BAI e LEIDS-R. | Não houve diferença significativa entre os grupos na redução dos sintomas depressivos. Entretanto, o grupo dos probióticos com depressão leve a moderada relatou menor reatividade cognitiva ao humor triste.  | Embora os probióticos não pareçam ter um efeito direto sobre os sintomas depressivos, atuam potencialmente nos processos cognitivos que associados à depressão.  |
|  | Reininghaus *et al.*22 | 82 pacientes deprimidos entre 18-75 anos, dos quais 61 foram incluídos e alocados aleatoriamente em probióticos com biotina (n=28) ou placebo e biotina (n=33). | Suplementação por 28 dias de 125mg de D-biotina junto ao probiótico OMNi-BiOTiC ® Stress Repair, constituído pelas cepas 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 ( 7,5 x 109 de organismos por porção de 3g) ou 125mg de D-biotina mais placebo, além do tratamento usual (fisioterapia, terapia ocupacional, terapia psicofarmacológica e psicoterapia). | HAMD, BDI-II, SCL-90. | Ambos apresentaram melhora de sintomas psiquiátricos, contudo não houve diferença significativa entre os probióticos e o placebo. | A suplementação probiótica pode auxiliar a equilibrar a composição da microbiota em indivíduos com transtornos depressivos. |
|  | Romijn *et al.*17 | 79 pacientes com baixo humor alocados aleatoriamente para receberem probiótico (n = 40) ou placebo (n = 39).  | Suplementação por 8 semanas de *L. helveticus* R0052 e *B. longum* R0175(⩾3 × 109 UFC) por 1,5 g sachêou placebo. | MADRS, DASS-42, QIDS-SR16 | Não houve diferenças significativas entre os grupos nas escalas analisadas. | Não houve efeito dos probióticos como tratamento primário sobre resultados psicológicos ou biológicos neste estudo. |
|  | Kim *et al.*16 | 63 idosos (>65 anos) saudáveis foram alocados aleatoriamente para receberem probiótico (n=32) ou placebo (n=31). | Suplementação de 4 cápsulas, 2 vezes ao dia por 12 semanas de *B. bifidum* BGN4 e *B. longum* BORI (1 x 109 UFC/dia) ou placebo. | GDS-K. | Não houve alterações nos escores GDS-K, entretanto o grupo dos probióticos mostrou melhoria da flexibilidade mental, nos níveis séricos de BNDF e nas pontuações de estresse. | A combinação promove flexibilidade mental, alivia o estresse e auxilia na mudança do microbioma intestinal. |
|  | Zhang *et al.*23 | 82 pacientes depressivos de 18 a 60 anos com constipação foram incluídos no estudo, dos quais 69 permaneceram e foram divididos entre o grupo probiótico (n=38) ou o placebo (n=31). | Utilização de 100mL de uma bebida contendo Lacticaseibacillus pracasei Shirota (1 x 1010 UFC/mL) ou placebo todos os dias durante 9 semanas. | BDI e HAMD. | Ambos os grupos apresentaram redução dos sintomas depressivos, entretanto não houve diferenças significativas entre eles. | O probiótico pareceu modular a microbiota intestinal associada a transtornos mentais, melhorar a constipação e reduzir os níveis séricos de IL-6 além disso, pareceu melhorar os sintomas potencialmente depressivos, entretanto esta diferença não foi significativa entre os grupos. |
|  | Rudzki *et al.*15 | 79 pacientes com TDM usando medicação antidepressiva foram alocados aleatoriamente para receberem probiótico (n=40) ou placebo (n=39). | Suplementação por 8 semanas de 2 cápsulas por dia contendo 1 x 1010 UFC de *L. plantarum* 299vem cada junto com a medicação ISRS ou placebo mais ISRS. | HAMD 17, SCL-90, PSS-10 | Não houve diferenças significativas nas escalas de depressão e/ou sintomas psicológicos utilizadas, entretanto houve redução de quinurenina e melhora das funções cognitivas. | *L. plantarum 299v* adjuvante ao uso de ISRS melhorou o desempenho cognitivo e diminuiu a concentração de quinurenina em pacientes com TDM. |
|  | ESTUDOS COM EFEITOS BENÉFICOS SIGNIFICATIVOS NOS SINTOMAS DEPRESSIVOS |
|  | Saccarello *et al.*21 | 91 indivíduos entre 18-60 anos com sintomas leves a moderados de depressão dos quais 90 foram alocados aleatoriamente para receberem o probiótico junto ao SAMe (n=46) ou o placebo (n=44). | Suplementação por 6 semanas de 200mg de SAMe e *L. plantarum* HEAL9 (1 × 109 UFC / dia) ou placebo. | Z-SDS. | Maior redução na pontuação total de Z-SDS no grupo do probiótico em comparação com o placebo. | A combinação mostrou efeitos significativos, seguros e rápidos sobre os sintomas de depressão (independente da gravidade), incluindo ansiedade e componentes cognitivos e somáticos. |
|  | Miyaoka *et al.*14 | 45 adultos diagnosticados com TDM dos quais 40 foram incluídos e alocados aleatoriamente para receberem probiótico (n=20) ou controle (n=20). | Suplementação por 8 semanas de CBM588 (20 mg por via oral duas vezes ao dia durante a primeira semana e 20 mg por via oral três vezes ao dia das semanas 2 a 8) adjuvante à medicação antidepressiva. | HAMD-17, BDI e BAI. | A suplementação resultou em melhora significativa dos sintomas depressivos independentemente do tipo de antidepressivo utilizado.  | A terapia com probióticos CBM588 pode ser útil para complementar, com efeitos adversos mínimos, a terapêutica em pacientes com TD resistentes ao tratamento. |
|  | Kazemi *et al.*18 |  110 pacientes de 18-50 anos com TDM leve a moderado alocados aleatoriamente para receberem o probiótico (n=38), prebiótico (n=36) ou placebo (n=36). | Suplementação diária por 8 semanas de probiótico (contendo *L. helveticus* R0052 e *B. longum* R0175) de 10x109 UFC por sachê de 5g ou prebiótico (galacto-oligossacarídeo) ou placebo. | BDI. | A suplementação probiótica resultou em uma redução significativa dos escores de depressão em comparação com o placebo e os prebióticos.  | Os probióticos apresentam efeitos benéficos nos sintomas depressivos e estes podem estar relacionados à relação quinurenina para triptofano. |
|  | Kazemi *et al.*19 | 110 pacientes de 18-50 anos com TDM leve a moderado alocados aleatoriamente para receberem o probiótico (n=38), prebiótico (n=36) ou placebo (n=36). | Suplementação diária por 8 semanas de probiótico (contendo *L. helveticus* R0052 e *B. longum* R0175) de 10x109 UFC por sachê de 5g ou prebiótico (galacto-oligossacarídeo) ou placebo. | VAS (p/ avaliação subjetiva do apetite – a cada 2 semanas). | Aumento significativo ao longo do tempo no apetite, incluindo desejo de comer e ingestão de energia dentro do grupo probiótico | A suplementação de probióticos em pacientes com TDM resultou na melhora do apetite, enquanto a administração de prebióticos não teve efeito significativo. |
|  | Ho *et al.* 20 | 40 participantes entre 20 a 40 anos e com insônia autorrelatada foram alocados aleatoriamente para receberem probiótico (n=21) ou placebo (n=19). | Suplementação por 30 dias de duas cápsulas de *L. plantarum* PS128 (cada uma com 3 × 1010UFC) ou placebo. | BDI-II | Redução significativa das pontuações BDI-II do grupo do *L.plantarum* em relação ao placebo. | A administração diária de PS128 pode levar a uma diminuição dos sintomas depressivos, nível de fadiga, excitação cortical e uma melhora na qualidade do sono durante o estágio de sono profundo. |

Notas: BAI - *Beck Anxiety Inventory;* BDI - *Beck Depression Inventory*; *B. – Bifidobacterium;* BNDF - *Brain Derived Neurotrophic Factor*; *C*. – *Clostridium;* DASS-21 - *Depression Anxiety and Stress Scale*; GDS-K - *Geriatric Depression Scale*; HAMD- *Hamilton Depression Rate Scale*; IL-6 - interleucina-6; IMC - Índice de Massa Corpórea; ISRS - Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina; *L.* – *Lactobacillus;* LEIDS-R - *Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised*; MADRS - *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale;* MINI- Mini *International Neuropsychiatric Interview*; PSS-10 - *Perceived Stress Scale*; QIDS-SR16 - *Quick Inventory of Depressive Symptomatology*; SAMe - S- adenosilmetionina; SLC-90 - *Symptom Checklist-90;* TD - Transtorno Depressivo**;** TDM - Transtorno Depressivo Maior;UFC - Unidades Formadoras de Colônias**;** VAS - *Visual* Analogue *Scale*; ZSDS - *Zung Self-Rating Depression Scale*.