

USO DE PROBIÓTICOS E SEUS EFEITOS NOS SINTOMAS DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

USE OF PROBIOTICS AND THEIR EFFECTS ON DEPRESSION SYMPTOMS: A SYSTEMATIC REVIEW LITERATURE REVIEW

Autor (es):

Ana Paula da Silva - Silva, A.P. - anapaula.farnut@hotmail.com - Goiânia, GO. ORCID:

<https://orcid.org/0000-0003-4171-2461>

Thaís Borges Rocha - Rocha, T.B. – thaisaborgesnutricionista@yahoo.com.br - Goiânia, GO. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3687-1003>

RESUMO

A depressão é uma doença mental caracterizada como um transtorno de curso crônico que leva a incapacitação funcional e até ao suicídio. A microbiota intestinal é um importante regulador da fisiologia cerebral e do comportamento, e a ingestão de probióticos parece ser um tratamento potencial para recuperação e prevenção do Transtorno Depressivo Maior. O Objetivo dessa revisão foi compilar dados da literatura científica sobre os efeitos do uso de probióticos nos sintomas da depressão. Foram selecionados artigos originais. A seleção incluiu estudos randomizados e controlados, em humanos e em animais, que analisaram os efeitos do consumo de suplemento probiótico nos sintomas de depressão. Transtorno Depressivo Maior possui componente dismetabólico, e os probióticos tem capacidade de reduzir o nível de comportamento do tipo depressivo, sendo capaz de impedir o efeito pró-depressivo. As alterações bioquímicas, comportamentais, neurológicas e funcionais no hipocampo, induzidas por estresse crônico responderam positivamente ao tratamento. A modulação da microbiota intestinal impacta na depressão pois o probiótico pode alterar a função do epitélio intestinal melhorando a barreira intestinal. A microbiota intestinal está relacionada com a gravidade dos sintomas da depressão e os probióticos parecem poder interferir positivamente, prevenindo e amenizando os sintomas.

Palavras-chave: probióticos, depressão, microbioma gastrointestinal

ABSTRACT

Depression is a mental illness characterized as a chronic course disorder that leads to functional disability and even suicide. The intestinal microbiota is an important regulator of

brain physiology and behavior, and the intake of probiotics appears to be a potential treatment for recovery and prevention of Major Depressive Disorder. The purpose of this review was to compile data from the scientific literature on the effects of the use of probiotics on symptoms of depression. Original articles were selected. The selection included randomized and controlled studies, in humans and animals, that analyzed the effects of the consumption of probiotic supplement on the symptoms of depression. Major Depressive Disorder has a dismetabolic component and probiotics are able to reduce the level of depressive behavior, regardless of diet, being able to prevent the pro-depressive effect. Biochemical, behavioral, neurological and effective changes in the hippocampus, induced by chronic stress, responded positively to treatment. Modulation of the intestinal microbiota impacts depression because the probiotic can alter the function of the intestinal epithelium and intensify the intestinal barrier. The intestinal microbiota is related to the severity of the symptoms of depression and the probiotics seem to be able to interfere positively, preventing and ameliorating the symptoms.

Keywords: Probiotic, Depression, Gastrointestinal Microbiome

INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença mental de elevada prevalência mundial. De acordo com um levantamento da OMS publicado em janeiro de 2020, estima-se que a depressão afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo¹. Pacientes deprimidos apresentam uma maior utilização de serviços de saúde. A depressão é caracterizada como um transtorno, uma condição de curso crônico, que leva a níveis de limitação elevada, incapacitação funcional, comprometimento na execução de atividades, da saúde física e bem-estar. A depressão tende a ser de carácter recorrente, sendo a doença mental mais associada ao suicídio, principalmente quando não é tratada^{2,3}.

As causas de depressão podem variar, e alguns fatores de risco podem contribuir para o desenvolvimento da depressão, como estresse crônico, ansiedade crônica, traumas psicológicos, disfunções hormonais. A bioquímica cerebral evidencia que a deficiência de neurotransmissores, como serotonina, dopamina e noradrenalina estão envolvidos na regulação do humor⁴.

Os sintomas da depressão podem variar muito, desde dores e sintomas físicos difusos como mal estar, cansaço, falta de energia, falta de concentração, queixas de falta de memória, e sensação de tristeza, autodesvalorização e sentimento de culpa, incapacidade de sentir prazer ou alegria, redução do interesse sexual, insônia ou sonolência, queixas digestivas, alterações

de apetite, geralmente diminuído, mas pode ocorrer aumento de interesse por carboidratos e doces ⁴.

O diagnóstico da depressão é clínico, pois não existem exames laboratoriais específicos para diagnosticar depressão. Após diagnóstico médico, há a classificação do subtipo de depressão, que se distinguem em depressão endógena, depressão atípica, depressão sazonal, depressão psicótica, depressão secundária, depressão bipolar e a distímia, sendo o tratamento dessas medicamentoso e psicoterápico ⁴.

A microbiota intestinal tem sido considerada importante regulador da fisiologia cerebral e do comportamento animal,⁵ pois desempenha um papel fundamental na atividade do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), que envolve de forma complexa e múltiplos mecanismos em diferentes ambientes anatômicos para mediar uma resposta coordenada em vários sistemas fisiológicos⁶. Há uma estimativa de que mais de 100 espécies⁷ e 7000 cepas de bactérias coabitam o intestino humano ⁸.

As bactérias comensais possuem a capacidade de sintetizar e liberar vários neuromoduladores e neurotransmissores⁹. Esses neurotransmissores sintetizados microbialmente podem atravessar a mucosa intestinal e intervir localmente no intestino, ou permear a corrente sanguínea e impactar fisiologicamente no cérebro ⁶.

Vários mecanismos de ação foram sugeridos, mas de forma especulativa, pois poucos estudos apresentam de forma conclusiva mudanças mediadas pela microbiota intestinal e seus efeitos ⁶. Estudos em camundongos, mostraram que a microbiota gastrointestinal interfere no metabolismo de triptofano, que é precursor do neurotransmissor serotonina ¹⁰.

A ingestão de probióticos parece ser um tratamento potencial para transtorno depressivo maior (TDM)⁵. Assim, este estudo teve o objetivo de investigar o efeito in vivo do uso de probióticos no quadro clínico da depressão.

METODOS

Em março de 2020, foi realizada uma busca sistemática na base de dados Science Direct, utilizando os descritores Probiotic, Depression, Gastrointestinal Microbiome, onde foram encontrados 651 artigos publicados entre 2015 e 2020. Foram excluídos os artigos de revisão, restando 151 artigos originais, estes estavam agrupados em suas revistas de publicação. A partir de uma pré-seleção fornecido pela plataforma SUCUPIRA, foram escolhidas apenas as revistas que tinham classificação A1, A2 e B1 no QUALIS, nas áreas de medicina, nutrição ou psicologia. Após definir quais revistas atendiam a classificação estabelecida, foram analisados todos os artigos que continham em seu título os descritores, para a leitura do seu

resumo. Após leitura dos resumos foram selecionados 5 artigos com estudos em animais e 4 estudos com humanos. A seleção incluiu estudos duplo e triplo-cegos, randomizados e controlados, em humanos e animais, que analisaram os efeitos do consumo de probiótico nos sintomas de depressão. Os critérios para inclusão eram: texto completo disponível, tempo de intervenção com probióticos, administração de probiótico isoladamente, resultados e principais achados. Não houve restrição quanto a seleção de cepas específicas, dosagem específicas, ou forma de administração dos probióticos nos experimentos.

Foram excluídos estudos com gestantes, crianças, artigos de revisão, artigos publicados antes de 2015, trabalhos com metodologia e amostra mal delimitada, monografias, dissertações e teses, não identificação das cepas utilizadas, associação de probiótico a prebiótico.

O desfecho primário esperado é o esclarecimento dos efeitos do uso de probióticos como adjuvante no tratamento da depressão.

RESULTADOS

No Brasil os probióticos são regulamentados pela RDC nº 2 de 7 de janeiro de 2002, que define substâncias bioativas e probióticos isolados com alegação de propriedade funcional, e pela RDC nº 323 de 10 de novembro de 2003, que regulamenta o registro, alterações e revalidações de Medicamentos-Probióticos. Nestas resoluções, os probióticos são definidos como microrganismos vivos capazes de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal, produzindo efeitos benéficos à saúde do indivíduo hospedeiro ^{11, 12}.

ESTUDOS EM ANIMAIS

Ensaio pré-clínicos avaliaram se as manipulações da microbiota intestinal por meio da ingestão de probióticos conferem benefícios à saúde do hospedeiro e se podem afetar o comportamento do tipo depressivo causado por estresse em ratos e camundongos ^{3,5}. Para avaliara o estado depressivo são realizadas diferentes tarefas comportamentais, nas quais são analisados tempo de imobilidade, ausência de comportamento orientado, tempo de fuga e tempo de flutuação em água ¹⁴. Foram analisados 5 estudos com animais, ratos ou camundongos, que sofreram intervenção com probióticos. O tempo de intervenção com probióticos variou entre 1 a 12 semanas.

Em uma das pesquisas de Abildgaard A. *et al.*, (2017), foi realizado um trabalho com dois estudos paralelos, em ratos machos, sendo no Estudo 1 ratos *Flinders Resistant Line* (FRL) e *Flinders Sensitive Line* (FSL), e no Estudo 2 ratos

Sprague-Dawley (SD). Foram investigados os possíveis efeitos antidepressivos dos probióticos e examinados os subconjuntos de células T cerebrais e sanguíneas, além das citocinas plasmáticas. O tempo de intervenção foi de 14 semanas, sendo 12 semanas com a administração de probióticos. Os ratos foram alojados aleatoriamente, em grupo controle e grupo que receberia dieta rica em gordura (60%/kcal de gordura tipo sebo), e também com tratamento veículo, (placebo) ou probiótico. O pó probiótico continha uma mistura das seguintes oito cepas bacterianas (*B. bifidum* W23, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24, *Lc. lactis* W19, *Lc. lactis* W58) em uma matriz transportadora de amido de milho, maltodextrina e minerais. Cada gaiola recebeu um frasco contendo 4,5 g ($2,5 \times 10^9$ CFU / g) de pó dissolvido em 30 mL de água. O comportamento de tipo depressivo dos ratos foi examinado usando o Teste de Natação Forçada modificado, e o comportamento locomotor de cada rato foi avaliado em uma arena no Teste de Campo Aberto. O estudo concluiu que uma dieta rica em gordura tornou mais intenso o comportamento depressivo em ratos FSL (no teste de natação forçada), mas os ratos SD não sofreram alterações. O tratamento com probióticos impediu completamente o efeito pró-depressivo da dieta rica em gordura, mas não afetou os FSL com dieta controle. Os resultados sugerem que o Transtorno Depressivo Maior (TDM) possui um componente dismetabólico, e esse componente parece responder ao tratamento probiótico ⁵.

Em outro estudo de Abildgaard A. *et al.*, (2017), realizada com 40 ratos machos Sprague-Dawley (SD), tinha por objetivo investigar se a dieta habitual poderia interagir com o efeito dos probióticos. O tempo total de intervenção foi de 16 semanas, sendo 10 semanas recebendo a dieta rica em gordura, 5 semanas recebendo probióticos. Os animais foram alojados nas gaiolas em pares, onde receberam dieta controle ou dieta rica em gordura, tinha um teor de gordura de 60% kcal principalmente sebo bovino. As dietas foram fornecidas *ad libitum* juntamente com água da torneira. Após 5 semanas de dieta, os ratos foram randomizados para tratamento com veículo (apenas uma matriz transportadora) ou ao probiótico, que consistiam em 4,5 g ($2,5 \times 10^9$ CFU / g) de pó dissolvido em 30 mL de água, um mix de 8 cepas bacterianas : *B. bifidum* W23, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24, *Lc. Lactis* W19, *Lc. Lactis* W58, em uma matriz transportadora de amido de milho, maltodextrina e proteína vegetal. Os animais foram submetidos ao labirinto de Barnes (BM), teste de memória espacial dependente do hipocampo, frequentemente prejudicada por pacientes que sofrem de TDM, e o Teste de natação forçada, ferramenta de triagem usada para comportamento de depressão em roedores, sendo a imobilidade o comportamento semelhante a depressão. No teste de natação forçada, o

tratamento com probióticos teve efeito expressivo de antidepressivo, reduzido o tempo de imobilidade em 34%, independente da dieta, os probióticos aumentaram o tempo de duração da natação. O estudo concluiu que tratamento com probiótico reduziu acentuadamente o nível de comportamento do tipo depressivo, independente da dieta ¹³.

No estudo de Guida F. *et al.*, 2017, foram utilizados camundongos machos C57/bl6, e tinha por objetivo examinar as alterações comportamentais, bioquímicas, eletrofisiológicas e a composição da microbiota intestinal, a partir de um modelo experimental de disbiose induzido por antibióticos. O tempo total de intervenção foi de 3 semanas, sendo a última semana a intervenção com probióticos. Os animais foram divididos em dois grupos, o grupo controle recebeu água para beber, e o grupo Dysb recebeu para beber, em período de 14 dias, uma solução de água adicionada dos antibióticos Ampicilina, Estreptomicina e Clindamicina (ASC) (1mg/ml). Após 14 dias ambos grupos foram tratados via gavagem oral, com probiótico *Lactobacillus casei* DG 10⁹ células em solução salina, ou apenas solução salina por 7 dias. Um outro grupo adicional de camundongos recebeu solução salina ou ASC por via intraperitoneal, por 7 dias. Para mensurar o comportamento depressivo, os camundongos foram submetidos ao Teste de Suspensão da Cauda, e Teste de Natação Forçada. O estudo revelou uma diminuição significativa em BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor* – neurotrofinas moduladoras da plasticidade do sistema nervoso, que exercem vários efeitos no sistema nervoso central, como crescimento, diferenciação e reparo dos neurônios¹⁵) nos camundongos Dysb, e o tratamento com probióticos foi capaz de normalizar a expressão da proteína BDNF. O estudo mostra que a perturbação da microbiota induzida por antibióticos leva a um comportamento semelhante ao depressivo e redução de atividade social, associado a alterações bioquímicas e funcionais no hipocampo, e que o tratamento com probiótico reverteu significativamente esses comportamentos¹⁴.

O experimento de Abildgaard A. *et al.*, (2019), tinha por objetivo investigar quaisquer diferenças na microbiota intestinal entre ratos que respondiam a intervenção com probióticos (respondedores) e os que não respondiam (não-respondedores), relacionados ao comportamento semelhante a depressão. O período total de intervenção foi de 13 semanas, sendo 5 semanas de habituação com dieta controle e 8 semanas em tratamento com probióticos. O estudo foi realizado com 40 ratos machos Sprague-Dawley com microbiotas distintas, divididos em dois experimentos semelhantes, realizados com intervalo de 20 meses. Segundo o biotério, os ratos tiveram a mesma prática de manejo, habitação e dieta. Nos dois experimentos, os ratos recebiam diariamente, grupo probiótico 4,5 g (2,5 × 10⁹ CFU / g)

dissolvido em 30 ml de água da torneira, em matriz transportadora (amido de milho, maltodextrina e proteína vegetal), o grupo controle recebia apenas uma solução de 4,5 g de matriz transportadora apenas, durante 8 semanas. No primeiro experimento, grupo responsivo, o probiótico reduziu o comportamento tipo depressivo, apresentou uma redução de 30% da imobilidade no teste de natação forçada. No segundo experimento, grupo não-responsivo, não apresentou qualquer alteração de melhora no comportamento tipo depressivo. A microbiota coabitante e a abundância fecal de probióticos podem modular o efeito tipo antidepressivo em ratos. Os animais responsivos tratados com probióticos mostraram uma diminuição acentuada no comportamento do tipo depressivo, enquanto nenhuma resposta foi observada em não responsivo. De acordo com o criador do biotério, as mães no primeiro grupo foram realocadas de um biotério geograficamente diferente, esses filhotes apresentaram uma pequena diferença de peso na chegada, o que leva os pesquisadores a acreditar que a microbiota intestinal da mãe, difere fisiologicamente e pode alterar de maneira importante o ganho de peso de seus filhotes¹⁶.

No estudo de Tian P, *et al.* (2019), foi realizado com Camundongos C57BL/6J adultos machos, tinha por objetivo avaliara os indicadores neurológicos e analisar ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) intestinais. O período total de intervenção foi de 6 semanas, sendo 5 semanas recebendo probióticos. O acesso para comida e água era livre, e todos animais receberam a intervenção que consistia em um cronograma randomizado de um a dois estressores leves por dia sustentado por 5 semanas, exceto para o grupo de controle. O grupo controle (1) e o grupo com depressão (2) foram administrados com soro fisiológico estéril por gavagem. No grupo como controle positivo (3), administrado na dose de 10 mg / kg de peso corporal por meio de solução salina de fluoxetina. O estudo tinha por objetivo avaliar o efeito de 20 cepas distintas, Bactéria láctica (LAB), isoladas de fezes humanas saudáveis ou alimentares fermentadas e armazenadas, por teste de comportamento. Bactéria láctica (LAB) para administração oral foi preparada suspendendo o pó de bactérias liofilizadas na solução salina estéril, com 10^9 UFC/mL. Os resultados indicam que alterações comportamentais e neurológicas induzidas por estresse crônico pode ser aliviada por meio de probióticos, com cepas específicas (*Bifidobacterium longum Infantis* E41 e *Bifidobacterium breve* M2CF22M7). A modulação da microbiota intestinal por essas cepas impacta na depressão, possivelmente por meio de um mecanismo 5-HTP-dependente¹⁷.

ESTUDOS EM HUMANOS

Foram analisados 4 estudos com humanos, nos quais os pacientes tinham idade acima de 18 anos. Os estudos foram realizados nos países do Irã, Polônia, Japão. O tempo de intervenção com probióticos, em todos os estudos, foi de 8 semanas.

No estudo de Akkasheh G., *et al.* (2015), 40 pacientes com idades variando entre 20 e 55 anos, do Hospital Kargarneghad, Universidade de Ciências Médicas de Kashan (KUMS), Kashan, Irã, com diagnóstico de TDM, alocados em 2 grupos para receber suplementos probióticos ou placebo (amido), durante 8 semanas. Os paciente do grupo probiótico receberam diariamente uma cápsula de probiótico contendo *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 UFC / g), *Lactobacillus casei* (2×10^9 UFC / g) e *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 UFC / g). Para desfecho primário foi avaliada a pontuação do BDI (Beck Depression Inventory), e como desfecho secundário foram analisados estado metabólico, biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo em pacientes com TDM. O estudo concluiu que a suplementação de probióticos por 8 semanas resultou em uma diminuição significativa na pontuação do BDI, diminuição o estresse oxidativo, dos níveis séricos de hs-CRP (proteína C reativa de alta sensibilidade) e também reduziu significativamente a concentração da insulina sérica e HOMA-IR em pacientes TDM, em comparação com o grupo placebo¹⁸.

Em estudo Okubo, R. *et al.*, 2018 analisou 30 pacientes com 20 anos ou mais, em situação ambulatorial no Hospital Universitário de Hokkaido, Japão, todos com diagnóstico de esquizofrenia com ansiedade e sintomas depressivos. Todos participantes consumiram 2 sachês de *Bifidobacterium breve* A-1 (5×10^{10} ufc/dia) por dia durante as 4 primeiras semanas do estudo. Os resultados primários foram avaliados pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão Auto-administrada (HADS) e pela Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS). Este estudo mostrou que a administração do probiótico reduziu a gravidade da ansiedade e sintomas depressivos. Os pacientes com melhores resultados tiveram uma probabilidade significativamente menor de consumir laticínios. O estudo sugere a possibilidade de que hábitos alimentares afetem a resposta ao tratamento com probiótico para ansiedade e sintomas depressivos, pois comparando as informações de base entre os grupos não-responsivos e grupo responsivo, os responsivos era menos propenso ao consumo de laticínios¹⁹. Em contra partida, outros estudos mostraram que consumo de produtos lácteos pode estar diretamente relacionado ao não aparecimento de sintomas depressivos, relataram uma associação entre o alto consumo de iogurte e um menor risco de depressão em mulheres²⁰, e também em mulheres que tiveram alto consumo de iogurte durante a gestação²¹.

Os resultados também sugerem que a administração de B. breve A-1 pode alterar a função da barreira do epitélio intestinal relacionada ao TRANCE e IL-22, melhorando os sintomas de ansiedade e depressão dos pacientes com esquizofrenia ¹⁹.

Em ensaio clínico duplo-cego Kazemi, *et al.*,(2018), realizado pela Universidade de Ciências Médicas de Teerã no Hospital Bahman, Teerã, com 81 pacientes com TDM, com idade entre 18 e 50 anos, foram designados aleatoriamente para receber por 8 semanas uma fórmula com os probióticos *Lactobacillus helveticus e Bifidobacterium longum* (10×10^9 CFU em sachês de 5g, sabor ameixa) ou prebiótico (galacto-oligossacarídeo 0,2% de sabor ameixa). Em comparação de resultados com o grupo placebo, o grupo probiótico resultou em uma maior diminuição na pontuação BDI, e a diminuição do grupo prébiotico não foi significativa. A proporção de quinurenina para triptofano reduziu após ajuste da isoleucina sérica. Assim o estudo sugere que o probiótico pode exercer parte de seus efeitos nos sintomas da depressão por meio da razão quinurenina / triptofano ²².

O estudo conclui que a suplementação com probióticos para indivíduos com TDM resultaram em uma melhoria no escore do BDI comparado ao placebo, diminuiu significativamente a razão quinurenina/ triptofano sérica quando ajustada para isoleucina sérica, assim sugere que o probiótico pode exercer parte de seus efeitos por meio da razão quinurenina/ triptofano. Quanto a suplementação com prebióticos (*galactooligossacarídeo*) não foi percebido nenhum efeito significativo ²².

No estudo de Rudzki L, *et al.* (2018), 60 pacientes com TDM, idade média de 39 anos, foram classificados de acordo com os critérios de diagnóstico de depressão maior do DSM-IV-R (Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais). Alguns pacientes eram tratados com ISRS (inibidores seletivos da recaptção da serotonina – Escitalopram, Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina) antes da inclusão no estudo, e o restante dos pacientes iniciaram o tratamento com ISRS na inscrição para o estudo. No grupo probiótico, os participantes receberam 60 cápsulas de probiótico nas primeiras 4 semanas da intervenção, a serem tomadas de acordo com as informações do fabricante - 1 cápsula pela manhã e 1 à noite. Cada cápsula continha 10×10^9 CFU de bactérias probióticas *Lactobacillus Plantarum* 299v. Após 4 semanas de intervenção, foi avaliada a conformidade com o regime de tratamento, os pacientes receberam mais 60 cápsulas para dar continuidade a intervenção. No grupo placebo as cápsulas continham pó de celulose cristalina. Para medida dos resultados primários foram avaliados em 3 momentos do estudo usando: Avaliação de Depressão Hamilton (HAM-D17), Lista de verificação de Sintomas (SCL-90) e Escala de Estresse Percebido (PSS-10). O estudo concluiu que a administração de probiótico demonstrou

diminuir a concentração de quinurenina com subsequente melhora das funções cognitivas em pacientes deprimidos. A hipótese para os resultados obtidos é que o probiótico pode contribuir para a possível melhora da barreira intestinal e subsequente diminuição da concentração periférica de quinurenina, o que poderia influenciar nos níveis de quinureninas do SNC e como consequência obter melhoras em parâmetros cognitivos em pacientes recebendo probiótico *Lactobacillus Plantarum 299v*²³.

DISCUSSÃO

A perturbação da microbiota intestinal aparece associada a diversas alterações metabólicas, processos inflamatórios gerais, alterações bioquímicas e funcionais do intestino, além de mudanças comportamentais nos animais em estudo, como imobilidade, redução de reconhecimentos social¹⁴ Foi possível identificar uma profunda diferença na diversidade de cepas coabitantes da microbiota entre grupos de ratos respondentes e não-respondentes à intervenção, ou seja, a microbiota coabitante pode modular potencialmente a resposta comportamental aos probióticos¹⁶A microbiota intestinal tem mostrado um potencial regulador na fisiologia cerebral e no comportamento dos animais, o que sugere que o uso de certas bactérias tem potencial de tratamento em transtornos depressivos⁵.

Em estudo de Abildgaard A. *et al.* (2017)¹³, os pesquisadores observaram que ratos *Flinders Sensitive Line*, sofreram interação entre dieta e tratamento, e que a dieta rica em gordura aumentou significativamente o comportamento semelhante ao tipo depressivo, quando comparado ao grupo de controle. Na espécie *Flinders Sensitive Line*, administração do co-tratamento com probióticos protegeu contra o efeito do pró-depressivo gerado pela dieta rica em gordura. O estudo sugere a existência de uma predisposição genética para a suscetibilidade depressiva¹³. Já com ratos Sprague-Dawley a dieta rica em gordura não causou o comportamento do tipo depressivo, e também não interagiu com probióticos no efeito antidepressivo^{5,13}. O tratamento com probióticos alterou substancialmente a expressão de vários genes do hipocampo relacionados ao eixo intestino-cérebro, mostrando que a microbiota é um potencial regulador neuroendócrino do estresse, a nível do Sistema Nervoso Central (SNC)⁵.

O estudo de Abildgaard A. *et al.* (2019) constataram que o grupo de ratos não-responsivos apresentou completa ausência de efeito antidepressivo de probióticos, e menor abundância fecal relativa aos gêneros do probiótico administrados, quando comparado ao grupo responsivo, em especial a espécie *Lactobacillus*, o que mostra que a abundância fecal de probióticos é dependente da microbiota intestinal coabitante, ou seja, o grupo não-

responsível apresentava uma microbiota intestinal incompatível com a sobrevivência, colonização e multiplicação das espécies *Lactobacillus* e *Lactococcus*, isso pode ser explicado por uma exclusão competitiva entre algumas cepas. Outro achado relevante foi a escassez do filo *Tenericutes* apenas no grupo não-responsivo, sua baixa concentração poderia ser capaz de neutralizar o efeito benéfico do probiótico¹⁶.

Guida F. et al, 2017, percebeu que perturbação da microbiota, induzida por antibióticos em camundongos está associada a alterações funcionais e bioquímicas no hipocampo e levou a um comportamento de falta de motivação, semelhante a depressão, reconhecimento social e memória prejudicados, sintomas também comuns em pacientes com distúrbios inflamatórios intestinais. O tratamento com probiótico *Lactobacillus casei* DG reverteu significativamente o comportamento depressivo e de redução de atividade social, em camundongos. O probiótico *Lactobacillus casei* promoveu um aumento de *Lachnospiraceae*, que normalmente é encontrado em níveis reduzidos em pacientes TDM¹⁴.

Tian P., et al. (2019) observou que a concentração de ácidos graxos de cadeia curta - SCFA (acetato, butirato e propionato), principalmente o butirato, estavam reduzidas em camundongos depressivos. A administração das cepas E41 (*B. longum* subsp. *Infantis*) aumentou a concentração de butirato, as cepas F45BB (*B. longum* subsp. *Longum*) e S60 (*B. longum* subsp. *Longum*) que aumentaram os 3 SCFA. O butirato foi associado positivamente aos níveis de BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) do córtex pré-frontal e aos níveis de 5-HTP (dá origem a serotonina), assim, o estudo sugere que E41 e M2CF22M7 (*B. breve*) podem proporcionar efeito antidepressivo, pela regulação da síntese de 5-HTP no intestino, por meio da administração do probiótico que foi capaz de reverter os déficits de 5-HT e seu precursor 5-HTP no hipocampo. Acredita-se que probióticos são capazes de melhorar as vias de sinalização sináptica e as conexões neuronais. As cepas E41 e M2CF22M7 (*B. breve*) aumentaram a TPH1 (triptofano hidroxilase-1), enzima envolvida na biossíntese de serotonina no cérebro. Na análise da microbiota do intestino dos camundongos com depressão foi detectada disbiose, induzida por estresse crônico e uma alteração importante na abundância reduzida das cepas *Rikenellaceae* e *Lachnospiraceae* quando comparado ao grupo controle¹⁷.

Segundo o estudo, vários gêneros da família *Lachnospiraceae* são produtores de ácidos graxos de cadeia curta e degradadores de fibras, que possuem capacidade de ação anti-inflamatória, atuando na montagem das junções estreitas do epitélio intestinal^{14, 17} (e consequentemente melhorando a barreira intestinal, assim, sua abundância pode estar associada ao processo de permeabilidade intestinal^{14,17,19}).

Os pacientes com esquizofrenia respondedores apresentavam uma abundância relativa maior de *Parabacteroides* que os não-respondedores¹⁹. Na análise das citocinas, após administração de *B. breve A-1*, as expressões IL-22 e TRANCE foram positivamente reguladas em respondedores, essas citocinas possuem papel importante na função da barreira epitelial intestinal. O efeito de *B. breve A-1* sobre a ansiedade e depressão¹⁹ podem estar relacionados ao aumento da função da barreira epitelial intestinal^{14,17,19}.

Estudos randomizados com humanos, mostraram que a pacientes que receberam a suplementação de probióticos *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*¹⁸, *Bifidobacterium breve A-1*¹⁹, *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium longum*²², apresentaram efeitos potencialmente benéficos na melhoria dos sintomas de transtornos depressivos, com diminuição significativa na pontuação BDI^{18,19,22}, além de efeitos sobre marcadores da insulina, como redução na concentração de insulina sérica e HOMA-IR, redução dos níveis séricos de hs-CRP (marcador de inflamação sistêmica) e estresse oxidativo¹⁸ melhora nos sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com esquizofrenia¹⁹.

A administração de probiótico *Lactobacillus plantarum 299*²³, *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum*²², permitiu melhora das funções cognitivas de pacientes deprimidos, possivelmente por meio da redução da concentração plasmática de quinurenina^{22,23}.

Os *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum*²², diminuíram a razão quinurenina/ triptofano sérica quando ajustada para isoleucina sérica. O aumento da permeabilidade intestinal pode permitir a inflamação, o aumento das citocinas pró-inflamatórias e de quinureninas. Níveis aumentados de quinureninas cerebrais podem contribuir para déficits cognitivos, possivelmente pela redução das neurotransmissões mediadas por glutamato e acetilcolina^{22,23}.

Esse potencial vem da capacidade de modular de maneira saudável o microbioma intestinal, que tem se mostrado capaz de estimular o crescimento de algumas espécies bacterianas da microbiota intestinal¹³.

O triptofano pode ser metabolizado por duas vias, a serotonina²⁴ e a quinurenina²⁵. Quando ocorre o desvio de triptofano para a produção de quinurenina, consequentemente induz à deficiência na concentração de serotonina²⁶. Ao que os estudos indicam, possivelmente, os probióticos conduzem o triptofano ao longo da via da serotonina, diminuindo a ação da atividade das enzimas responsáveis pela conversão do triptofano em

quinurenina. Assim, uma redução na razão quinurenina / triptofano por intermédia do probiótico pode ser um mecanismo para os efeitos observados na depressão ²⁷.

Algumas limitações foram relatadas pelos pesquisadores, Akkasheh *et al.*, (2015) não conseguiu distinguir qual das cepas do suplemento de probióticos utilizadas em seu estudo foi capaz de causar o efeito benéfico sobre os sintomas da depressão, Kazemi *et al.*, (2018) declarou que a fase de recrutamento durou aproximadamente um ano, e a intervenção foi realizada em diferentes épocas, embora as condições dos grupos fossem idênticas, as respostas à intervenção podem ter sido afetadas, devido à alta variabilidade da microbiota intestinal humana, tipos no estilo de vida, dieta e estações do ano, que podem influir no efeito do probiótico.

CONCLUSÃO

A administração crônica de probióticos, possivelmente, acelera a recuperação fisiológica e exerce efeitos benéficos a nível intestinal, comportamental e central. Os probióticos constituem um tratamento adjuvante para um subgrupo de indivíduos deprimidos, os quais podem apresentar comorbidades dismetabólicas. É possível modular a estrutura da microbiota intestinal por meio da administração de cepas específicas, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus Plantarum 299v*, *Lactobacillus casei DG* as quais possuem capacidade de aliviar as alterações neurológicas e os sintomas de depressão induzidos por estresse crônico.

REFERÊNCIAS

- [1] World Health Organization. Depresión. WHO; 2020 [acesso em 08 novembro 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression> .
- [2] Fleck MPA, Lafer B, Sougey EB, Del Porto JA, Brasil MA, Juruena MF. Diagnóstico e Tratamento da Depressão – Projeto diretrizes - Associação Brasileira de Psiquiatria 2001.
- [3] Tyagi P, Tasleem M, Prakash S, Chouhan G. Intermingling of gut microbiota with brain: Exploring the role of probiotics in battle against depressive disorders. *Food Research International* 2020; (137) 109489.
- [4] BRASIL, Ministério da Saúde. Saúde Mental, Depressão: causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção. Escrito por Alessandra Bernardes. Última atualização em 18/09/2019, 13h46 – Disponível em < <https://antigo.saude.gov.br/saude-de-a-z/depressao>>.
- [5] Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G, Lund S. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology* 2017; (79): 40 – 48.
- [6] Rea, K., Dinan, T.G., Cryan, J.F., 2016. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiology of Stress* 2016; (4), 23–33.
- [7]. Qin , R. Li , J. Raes , M. Arumugam , KS Burgdorf , C. Manichanh , T. Nielsen , N. Pons , F. Levenez , T. Yamada , DR Mende , J. Li , J. Xu , S. Li , D. Li , J. Cao , B. Wang , H. L

- iang, H. Zheng , Y. Xie , J. Tap , P. Lepage , M. Bertalan , JM Batto , T. Hansen , D. Le Paslier , A. Linneberg , HB Nielsen , E. Pelletier , P. Renault , T. Sicheritz-Ponten , K. Turner , H. Zhu , C. Yu , S. Li ,M. Jian , Y. Zhou , Y. Li , X. Zhang , S. Li , N. Qin , H. Yang , J. Wang , S. Brunak , J. Dore , F. Guarner , K. Kristiansen , O. Pedersen , J. Parkhill , J. Weissenbach , HITC Meta , P. Bork , SD Ehrlich , J. Wang A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010; (464), 59 – 65.
- [8] M. Hamady , C. Lozupone , PJ Turnbaugh , RR Ramey , JS Bircher , ML Schlegel , TA Tucker , MD Schrenzel , R. Knight , JI Gordon. Evolução dos mamíferos e seus micróbios intestinais. *Ciência* , 320 (5883) (2008) , pp. 1647 – 1651
- [9] Lyte, 2013 M. Lyte -Endocrinologia microbiana no eixo microbioma-intestino-cérebro: como a produção bacteriana e a utilização de produtos neuroquímicos influenciam o comportamento. *PLoS Pathog.*, 9 (11) () , p. e1003726
- [10]G. Clarke , S. Grenham , P. Scully , P. Fitzgerald , RD Moloney , F. Shanahan , TG Dinan , JF Cryan. O eixo microbioma-intestino-cérebro durante o início da vida regula o sistema serotoninérgico do hipocampo de uma maneira dependente do sexo. *Mol. Psychiatry*, 18 (6) (2013) , pp. 666 – 673
- [11] BRASIL, Ministério da Saúde, RDC 2 de 7 de janeiro de 2002. Aprovar o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e ou de Saúde
- [12] BRASIL, Ministério da Saúde, RDC 323 de 10 de novembro de 2003. Aprova o regulamento técnico de registro, alteração e revalidação de registro dos medicamentos probióticos.
- [13] Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Lund S, Wegener G. Probiotic treatment protects against the pro-depressant-like effect of high-fat diet in Flinders Sensitive Line rats. *Brain, Behavior, and Immunity* 2017; (65): 33–42.
- [14] Guida F, Turco F, Iannotta M, Gregorio D. De, Palumbo I, Sarnelli G, Furiano A, Napolitano F, Boccella S, Luongo L, Mazzitelli M, Usiell A, Filippis F De, Iannotti FA, Piscitelli F, Ercolini D, Novellis V de, Marzo V Di, Cuomo R, Maione S. Antibiotic-induced microbiota perturbation causes gut endocannabinoidome changes, hippocampal neuroglial reorganization and depression in mice. *Brain, Behavior, and Immunity* 2018; (67): 230-245.
- [15] Sheldrick A., Camara S., Ilieva M., Riederer P., Michel T.M. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin 3 (NT3) levels in post-mortem brain tissue from patients with depression compared to healthy individuals – a proof of concept study. *European Psychiatry*, 2017; (46) 65–71.
- [16] Abildgaard A, Kernc T, Pedersenc O, Hansenc T, Wegenera G, Lund S. The antidepressant-like effect of probiotics and their faecal abundance may be modulated by the cohabiting gut microbiota in rats. *European Neuropsychopharmacology* 2019; (29): 98-110.
- [17] Tian P, Wang G, Zhao J, Zhang H, Chena W. Bifidobacterium with the role of 5-hydroxytryptophan synthesis regulation alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2019; (66): 43–51.
- [18] Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z, Esmailzadeh A. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition* 2016; (32): 315 – 320.
- [19] Okubo R, Kogaa M, Katsumatac N, Odamakic T, Matsuyamaa S, Okaa M, Naritaa H, Hashimotoa N, Kusumia I, Xiaoc J, Matsuoka YJ. Effect of bifidobacterium breve A-1 on anxiety and depressive symptoms in schizophrenia: A proof-of-concept study. *Journal of Affective Disorders* 2019; (245): 377–385.

- [20] Perez-Cornago, A., Sanchez-Villegas, A., Bes-Rastrollo, M., Gea, A., Molero, P., LahortigaRamos, F., Martinez-Gonzalez, M.A. Intake of high-fat yogurt, but not of lowfat yogurt or prebiotics, is related to lower risk of depression in women of the sun cohort study. *The Journal of Nutrition*, 2016; (146), 1731–1739.
- [21] Miyake, Y., Tanaka, K., Okubo, H., Sasaki, S., Arakawa, M., 2015. Intake of dairy products and calcium and prevalence of depressive symptoms during pregnancy in Japan: a cross-sectional study. *BJOG*, 2015; (122), 336–343.
- [22] 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. *Clinical Nutrition* 2019; (38): 522 – 528.
- [23] Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, Szulc A. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Psychoneuroendocrinology* 2019; (100): 213–222.
- [24] Ruddick JP, Evans AK, Nutt DJ, Lightman SL, Rook GA, Lowry CA. Tryptophan metabolism in the central nervous system: medical implications. *Expert Rev Mol Med* 2006; (8): 1 - 27.
- [25] Vecsei L, Szal ardy L, Fülöp F, Toldi J. Kynurenines in the CNS: recent advances € and new questions. *Nat Rev Drug Discov* 2013; (1), 64 - 82.
- [26] Oxenkrug G. Serotoninekynurenine hypothesis of depression: historical overview and recent developments. *Curr Drug Targets* 2013; (5), 514 – 21.
- [27] O'Mahony S, Clarke G, Borre Y, Dinan T, Cryan J. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; (277), 32 – 48.

RESOLUÇÃO n°038/2020 – CEPE

ANEXO I

APÊNDICE ao TCC

Termo de autorização de publicação de produção acadêmica

O(A) estudante ANA PAULA DA SILVA
do Curso de NUTRIÇÃO, matrícula 2018.0067.0129-0, telefone:_(062)98132-5301 e-mail: anapaula.farnut@hotmail.com, na qualidade de titular dos direitos autorais, em consonância com a Lei nº 9.610/98 (Lei dos Direitos do autor), autoriza a Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás) a disponibilizar o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado USO DE PROBIÓTICOS E SEUS EFEITOS NOS SINTOMAS DA DEPRESSÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA, gratuitamente, sem ressarcimento dos direitos autorais, por 5 (cinco) anos, conforme permissões do documento, em meio eletrônico, na rede mundial de computadores, no formato especificado (Texto (PDF); Imagem (GIF ou JPEG); Som (WAVE, MPEG, AIFF, SND); Vídeo (MPEG, MWV, AVI, QT); outros, específicos da área; para fins de leitura e/ou impressão pela internet, a título de divulgação da produção científica gerada nos cursos de graduação da PUC Goiás.

Goiânia, __14__ de __dezembro__ de __2020__.

Assinatura do(s) autor(es): *Ana Paula*

Nome completo do autor: Ana Paula da Silva.

Assinatura do professor-orientador: *Thaís B. Rocha*

Nome completo do professor-orientador: Thaís Borges Rocha