

O consumo dos probióticos como tratamento para a depressão: uma revisão de literatura

The use of probiotics as a treatment for depression: a literature review

RESUMO

Objetivo: Avaliar os efeitos do consumo de probióticos na depressão e nos sintomas depressivos. **Método:** Trata-se de uma revisão de literatura, dos últimos 10 anos (2014 a 2024), com as buscas realizadas nas bases de dados Pubmed, Google Acadêmico e Lilacs por meio das seguintes palavras-chave: probiotics, depression e gastrointestinal microbiome. **Resultados:** Dentre os probióticos mais utilizados, destacam-se as bactérias pertencentes aos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacilos*. As principais cepas utilizadas foram administradas frequentemente em doses de 1 a 5 g/dia, durante cerca de 8 semanas em grande parte dos estudos. Estudos revelaram que a suplementação com probióticos foi capaz de melhorar o humor, reduzir os sintomas de depressão e ansiedade, e diminuir a pontuação em testes que avaliam níveis e severidade da depressão (MAD-RS, HAMD, BDI e PHQ-9). **Conclusão:** A suplementação com probióticos possui potencial no tratamento coadjuvante de sintomas depressivos. No entanto, o impacto dessa suplementação ainda necessita de maior investigação, uma vez que os mecanismos biomoleculares relacionados a esses efeitos ainda não estão bem elucidados.

Palavras-chave: Probióticos, Depressão, Microbiota, Suplementação

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effects of probiotics on depression and depressive symptoms. Method: This is a literature review of the last 10 years (2014 to 2024), with searches performed in the Pubmed, Google Scholar and Lilacs databases using the following keywords: probiotics, depression and gastrointestinal microbiome. Results: Among the most used probiotics, bacteria belonging to the genera Bifidobacterium and Lactobacilli stand out. The main strains used were frequently administered in doses of 1 to 5 g/day, for approximately 8 weeks in most studies. Studies have shown that probiotic supplementation was able to improve mood, reduce symptoms of depression and anxiety, and decrease scores on tests that assess levels and severity of depression (MAD-RS, HAMD, BDI and PHQ-9). Conclusion: Probiotic supplementation has potential in the adjuvant treatment of depressive symptoms. However, the impact of this supplementation still requires further investigation, since the biomolecular mechanisms related to these effects are not yet well understood.

Keywords: Probiotics, Depression, Microbiota; Supplement;

INTRODUÇÃO

A depressão é caracterizada como um transtorno crônico que implica em um alto grau de incapacidade, afetando significativamente a capacidade funcional, o envolvimento em atividades cotidianas, o bem-estar emocional e a saúde física. Este transtorno é marcado por episódios de alterações de humor, caracterizados por uma profunda sensação de tristeza, perda de interesse, falta de energia e prazer. Além disso, podem ocorrer mudanças no apetite, baixa autoestima, dificuldade de concentração, sentimento de culpa e até mesmo pensamentos de depreciação da própria vida (1).

Aproximadamente 4,4% da população global, o equivalente a cerca de 320 milhões de pessoas, enfrentam a depressão. Além disso, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Ademais, o país ocupa a quinta posição em relação à taxa de depressão, afetando cerca de 5,8% dos brasileiros, o que equivale a 11,5 milhões de casos em território nacional (2).

As causas da depressão podem ser diversas, e vários fatores de risco podem desempenhar um papel no seu desenvolvimento, como o estresse e/ou ansiedade crônicas, traumas psicológicos e desequilíbrios hormonais. Esses sintomas estão relacionados com uma deficiência de neurotransmissores nas vias bioquímicas do sistema nervoso central (SNC), como dopamina, noradrenalina e serotonina, que desempenha um papel crucial na regulação do humor (3).

Neste contexto, a microbiota intestinal tem sido reconhecida como um potencial regulador da fisiologia cerebral e do comportamento em animais, influenciando diretamente a atividade do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA). Esse eixo desempenha um papel crucial na coordenação de respostas fisiológicas em diferentes sistemas do corpo humano, por meio de mecanismos complexos e interligados em várias regiões anatômicas. Estima-se que o intestino humano abriga uma ampla diversidade microbiana, composta por mais de 100 espécies e 7000 cepas bacterianas distintas (4).

Dessa forma, condições em que se alteram a funcionalidade da microbiota intestinal, como na disbiose, tem sido correlacionada com o aumento da inflamação no SNC, resultando em sintomas como estresse, aumento das crises de depressão, ansiedade e o comprometimento da saúde mental. Além disso, a microbiota intestinal tem sido apontada como um potencial regulador do SNC e na produção de neurotransmissores, relacionados ao controle do humor. Portanto, alterações na microbiota intestinal podem influenciar negativamente a função cerebral e aumentar o risco de desenvolvimento ou agravamento de transtornos mentais, incluindo a depressão. Por outro lado, o estresse crônico, comum em pacientes com depressão, pode afetar a microbiota intestinal, exacerbando ainda mais a disbiose (5).

Dessa maneira, a modulação da microbiota intestinal tem sido alvo terapêutico no manejo de distúrbios neurológicos, como na depressão. Logo, o uso de substâncias que regulam positivamente a microbiota tem se destacado na prática clínica, como os probióticos, que por serem compostos de bactérias benéficas à microbiota intestinal, causam efeitos positivos ao indivíduo como melhora do sistema imune, diminuição da inflamação intestinal, prevenção de doenças e modulação de síntese de neurotransmissores (6)

A partir do exposto, abordar e corrigir desequilíbrios na microbiota intestinal pode representar uma abordagem promissora no tratamento e na prevenção da depressão, além de melhorar a saúde geral do indivíduo. Com o intuito de avaliar os potenciais benefícios dos probióticos no contexto da depressão, o objetivo desta revisão foi avaliar os efeitos do uso de probióticos na depressão e nos sintomas depressivos.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura científica que abordou as possíveis associações entre o consumo de probióticos e os efeitos sobre os sintomas de depressão. Dessa forma, foram realizadas buscas bibliográficas nas bases de dados da Pubmed, Google Acadêmico e Lilacs por meio das seguintes palavras-chave: probióticos AND depressão, microbiota intestinal AND depressão; e em língua inglesa: probiotics AND depression, gastrointestinal microbiome, após constatação da autenticidade por meio da consulta aos Descritores da Ciência da Saúde (DECS). As buscas pelos artigos nas bases de dados se iniciaram de abril e foram realizadas até setembro de 2024.

O recorte temporal foi de 2014 a 2024, de modo que foram incluídos artigos de livre acesso, de metodologia observacionais analíticos e experimentais. As referências dos artigos recuperados nas bases também foram consultadas a fim de se ampliar a busca.

A seleção final dos artigos foi feita em três etapas. Inicialmente, procedeu-se a leitura dos títulos dos trabalhos após a estratégia de busca utilizada, excluindo-se aqueles que não apresentavam clara associação com o tema. Em seguida, realizou-se a leitura dos resumos dos artigos previamente selecionados. Após essa etapa, foram excluídos artigos com metodologia observacional descritivo, como artigos de revisão e trabalhos que fugissem da temática em discussão, portanto, também foram parâmetros de exclusão as 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. Também foram eliminados os artigos que não fizeram relação direta com a nutrição ou que abordaram exclusivamente desordens psiquiátricas, assim como não

foram incluídos estudos com outras comorbidades, como doença de Crohn, síndrome do intestino irritável, síndrome dos ovários policísticos e doenças neurodegenerativas.

RESULTADOS

O presente estudo revisou literaturas de diversos países, de modo que esta revisão narrativa obteve estudos realizados na Austrália, Reino Unido, Irã, Áustria, Canadá, Coreia do Sul, China, Polônia, Itália, Malásia, Tailândia, Japão e Suécia. A partir da avaliação dos estudos reunidos, obteve-se uma amostra de 978 indivíduos, contendo homens e mulheres com idade mínima de 16 anos e máxima de 85 anos. Com exceção de um único estudo a qual metodologia se tratava de um estudo piloto aberto (7), todos os demais 14 diziam respeito a ensaios clínicos randomizados.

De maneira geral, os estudos avaliaram o efeito da suplementação de probióticos em relação a melhora do humor, redução dos sintomas depressivos, melhora dos sintomas da ansiedade, da função cognitiva, redução nas escalas de avaliação da depressão, como o Índice de Depressão de Beck (DBI), Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD), Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton-24 (HDR-RS), Escala de avaliação de depressão de Montgomery-Åsberg (MAD-RS) e o Questionário de Saúde do Paciente-9 (PHQ-9). Além disso, melhora dos biomarcadores relacionadas a depressão.

Dentre os probióticos mais utilizados, destacam-se as bactérias pertencentes aos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacilos*, de modo que 4 artigos utilizaram essas bactérias em conjunto ou em associação com espécies diferentes, mas pertencentes ao mesmo gênero. Além disso, os lactobacilos foram as mais utilizadas quando estavam como único componente biológico da composição do probiótico (n=4). Já em relação as espécies, foram utilizadas o *Ecologic®Barrier* (composto por diversas espécies de bifidobactérias e lactobacilos) CHAHWAN et al, 2019, *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 (7-9), OMNi-BiOTiC® (composto por *Bifidobacterium animalis* W53, *Lactobacillus acidophilus* W55, *Lactobacillus salivarius* W57, *Enterococcus faecium* W54, *Lactococcus lactis* W58 e *Lactobacillus casei* W56 (10), *Bifidobacterium bifidum* BGN4 e *Bifidobacterium longum* BORI (11), *Lacticaseibacillus paracasei* YIT 9029 (12), *Lactobacillus plantarum* 299v (13), *Lactobacillus acidophilus* LA-5 e *Lactobacillus paracasei* L. CASEI-01 (14), SAME e *L. plantarum* HEAL9 (15), *L. plantarum* PS128 (16), *L. plantarum* JYLP-326 (16,17), CBM588 (17), SAME, *Lactobacillus helveticus* Rosell®- 52 e *Bifidobacterium longum* Rosell® (7,18), bifidobactérias e lactobacilos de *S. salivarius* subsp. (20) e CCFM1025 (21).

Em relação as dosagens utilizadas, os estudos variaram de uma dosagem mínima de 40 mg/dia até 5 g/dia quando apresentados na forma sólida, enquanto a forma líquida foi administrada na quantidade de 100 mL/dia (12). O tempo de administração mais utilizado foi o de 8 semanas (7-

9,13,18,22) com o tempo mais curto sendo de 28 dias (10) e o mais longo de 12 semanas (19,23,24). Sendo assim, os demais estudos determinaram o tempo de administração dentro dessa faixa temporal, como 31 dias (20), 3 semanas (25), 4 semanas (21), 6 semanas (15) e 9 semanas (12).

Entre os principais resultados, estudos revelaram que a suplementação com probióticos foi capaz de melhorar o humor e reduzir os sintomas de depressão (14,18,22,25) e ansiedade (25), redução na pontuação da MAD-RS (8,26) redução na pontuação da HAMD (12,19) do PHQ-9 (19), diminuição na BDI (9,12,16), melhora dos sintomas psiquiátricos (10), melhora no teste de flexibilidade mental e no escore de estresse (11), aumento significativo dos níveis séricos de BDNF (11), melhora mecanismo regulador do hormônio serotonina (14), melhora na pontuação do Teste de Atenção e Perceptividade (13), melhora na Escala de autoavaliação de depressão de Zung (15) e no Teste de Memória de Aprendizagem Verbal (21). Por outro lado, o uso de probióticos também se mostrou efetivo no tratamento da depressão quando aliado com uso de medicamentos complementares (7).

Tabela 1. Dados resumidos dos artigos selecionados para revisão

Autor/ano	Tipo de estudo	Local	População do estudo			Objetivo	Suplementação			Principais resultados
			n	idade	sexo		Probiótico	Dose	Duração	
Romijn et al., 2017 (8)	Ensaio clínico randomizado	Reino Unido	79	16+	HeM	Este estudo investigou se os probióticos melhoraram o humor, o estresse e a ansiedade em uma amostra selecionada para baixo humor.	Lactobacillus helveticus R0052 Bifidobacterium longum R0175	Sachê: 1.5 g/dia	8 semanas	Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos probiótico e placebo em qualquer medida de resultado psicológico (intervalo de Cohen = 0,07–0,16) ou qualquer biomarcador sanguíneo. No final, 9 (23%) daqueles no grupo probiótico mostraram uma mudança de 60% na Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Åsberg (respondentes), em comparação com 10 (26%) daqueles no grupo placebo. Este estudo não encontrou evidências de que a formulação probiótica seja eficaz no tratamento do mau humor ou na moderação dos níveis de marcadores inflamatórios e outros.
Kahzemi et al., 2018 (9)	Ensaio clínico randomizado	Tehran, Irã	110	Média de 35 anos	HeM	comparar o efeito da suplementação com o probiótico e o prebiótico na pontuação do Inventário de Depressão de Beck (BDI) como resultado primário, bem como a relação quinurenina/triptofano e a relação triptofano/aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs) como	Lactobacillus helveticus R0052 Bifidobacterium longum R0175	Sachê: 5 g/dia	8 semanas	Desde o início até 8 semanas, a suplementação de probióticos resultou em uma diminuição significativa na pontuação do BDI (17,39e9,1) em comparação com a suplementação com placebo (18,18e15,55) e prebiótico (19,72e14,14) (p = 0,042). A comparação intergrupos não indicou diferenças significativas entre os grupos em termos de relação quinurenina/triptofano sérico e razão triptofano/BCAAs. No entanto, a relação quinurenina/triptofano diminuiu significativamente no grupo probiótico em comparação com o grupo placebo após ajuste para isoleucina sérica (p ¼ 0,048).

						secundária resultados em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM).			Além disso, a relação triptofano/isoleucina aumentou significativamente no grupo probiótico quando comparado ao grupo placebo (p = 0,023). No geral, 8 semanas de suplementos probióticos para indivíduos com TDM resultaram em uma melhora na pontuação do BDI em comparação com o placebo.
Miyaoka et al., 2018 (18)	Ensaio clínico randomizado	Izumo, Japão	45	< 18 anos	H e M	Avaliar os efeitos do Clostridium butyricum MIYAIRI 588 (CBM588) em relação as doenças cerebrais e na depressão.	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	8 semanas CBM588 (60 mg/d) em combinação com antidepressivos (flvoxamina, paroxetina, escitalopram, duroxetina e sertralina) proporcionou melhora significativa na depressão. Todos os pacientes completaram o ensaio e 70% responderam ao tratamento; a taxa de remissão foi de 35,0%. Não ocorreram eventos adversos graves. Estes dados preliminares sugerem que o CBM588 em combinação com antidepressivos é eficaz e bem tolerado no tratamento da DRT. Mais estudos usando um desenho maior, duplo-cego e de grupos paralelos são necessários para confirmar esses achados.
Chahwan et al, 2019 (22)	Ensaio clínico randomizado	Sidney, Austrália	71	Média de 36 anos	H e M	Avaliar se o tratamento com probióticos reduziria os sintomas depressivos em pacientes	Ecologic® Barrier; Winclove probiotics	4g/dia	8 semanas Os participantes do grupo probiótico demonstraram uma redução significativamente maior na reatividade cognitiva em relação ao humor triste (marcador de vulnerabilidade da depressão) em comparação com o grupo placebo A composição da microbiota foi semelhante entre todos os grupos. Os probióticos não alteraram significativamente a microbiota de indivíduos deprimidos Foi encontrada uma correlação significativa entre Ruminococcus gnavus e uma métrica de depressão.

										O grupo probiótico não demonstrou maiores níveis de redução dos sintomas depressivos em comparação com o grupo placebo
Rudzki et al., 2019 (13)	Ensaio clínico randomizado	Bialystok, Polônia	60	Média de 38 anos	H e M	Avaliar os efeitos psicobióticos e imunomoduladores da bactéria probiótica Lactobacillus Plantarum 299v (LP299v) medindo funções afetivas, cognitivas e parâmetros bioquímicos em pacientes com TDM em tratamento com inibidores seletivos da recaptção de serotonina	Lactobacillus plantarum 299v	2 cápsulas por dia contendo 10x10 ⁹ UFC of probiotic bacteria Lactobacillus Plantarum 299v	8 semanas	<p>Houve uma melhoria na APT e na recordação total do CVLT dos ensaios 1–5 no grupo LP299v em comparação com o placebo entre o início do estudo e após 8 semanas de intervenção.</p> <p>O aumento do tratamento com bactérias probióticas Lactobacillus Plantarum 299v melhorou o desempenho cognitivo e diminuiu a concentração de KYN em pacientes com TDM. A diminuição da concentração de KYN pode contribuir para a melhoria das funções cognitivas no grupo LP299v em comparação com o grupo placebo.</p>
Reininghaus et al., 2020 (11)	Ensaio clínico randomizado	Graz, Austria	82	18 a 75 anos	H e M	Avaliar o efeito do probiótico em indivíduos deprimidos	OMNi-BiOTiC®	3 g/dia	28 dias	<p>Ambos os grupos melhoraram significativamente em relação aos sintomas psiquiátricos.</p> <p>Ruminococcus gauvreaui e Coprococcus 3 foram mais abundantes e a diversidade β foi maior no grupo probiótico</p> <p>A elevada abundância de bactérias potencialmente benéficas após o tratamento com probióticos permite especulações sobre a funcionalidade do tratamento com probióticos em indivíduos deprimidos.</p> <p>A intervenção probiótica em comparação com o placebo diferiu apenas no perfil de diversidade microbiana, e não nas medidas de resultados clínicos</p>
Saccarello et al., 2020 (15)	Ensaio clínico randomizado	Genova, Itália	91	18 a 61 anos	H e M	Avaliar os efeitos da combinação de S-Adenosilmetionina) 200 mg e Lactobacillus plantarum (L. plantarum)	SAME e L. plantarum HEAL9	200 mg (1 x 10 ⁹ UFC/dia)	6 semanas	Uma redução maior foi observada na semana 6 de tratamento na pontuação total do Z-SDS (P = 0,0165) e no subdomínio de depressão central (P = 0,0247). Uma redução significativa foi demonstrada na semana 2 de tratamento para a pontuação total do Z-SDS (P = 0,0330), os subdomínios cognitivo e de ansiedade

						HEAL9 1×10^9 UFC para a sintomatologia geral de depressão leve a moderada.				(P = 0,0133 e P = 0,0459, respectivamente) e ao questionário de ansiedade (P = 0,0345).
Wallace et al., 2021 (26)	Estudo piloto aberto	Ontario, Canada	10	18 a 65 anos	H e M	Examinar as mudanças nos sintomas depressivos antes e depois da introdução de um suplemento probiótico em 10 pacientes com TDM sem tratamento e fornecer dados sobre a viabilidade de conduzir um estudo duplo-cego maior, ensaio randomizado e controlado por placebo na mesma população de pacientes.	Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175 (CEREBIO ME®)	3×10^9 CFU uma vez por dia	8 semanas	Houve a redução significativa das pontuações médias do MADRS de 24,9 no início do estudo para 15,5 na semana 4 e 12,7 na semana 8 sugere que, embora a suplementação de probióticos não tenha aliviado completamente os sintomas depressivos, melhorou a gravidade dos sintomas de moderada para leve na semana 8. Protocolo CAN-BIND em pacientes sem tratamento prévio e moderadamente deprimidos
Kim et al., 2021 (23)	Ensaio clínico randomizado	Seoul, Coreia do Sul	63	>65 anos	H e M	Determinar os efeitos dos probióticos na cognição e no humor em idosos residentes na comunidade	Bifidobacterium bifidum BGN4 and Bifidobacterium longum BORI	4 capsulas por dia (1×10^9 CFU of Bifidobacterium bifidum BGN4 and Bifidobacterium longum BORI in soybean oil)	12 semanas	O grupo dos probióticos apresentou maior melhora no teste de flexibilidade mental e no escore de estresse do que o grupo placebo (p < 0,05). Ao contrário do placebo, os probióticos aumentaram significativamente o nível sérico de BDNF (p < 0,05). Em conclusão, os probióticos promoveram a flexibilidade mental e aliviaram o stress em idosos saudáveis, além de causarem alterações na microbiota intestinal. Esses resultados fornecem evidências que apoiam as propriedades promotoras da saúde dos probióticos como parte de uma dieta saudável em idosos.

Zhang et al., 2021 (12)	Ensaio clínico randomizado	Beijing, China	82	18 a 60 anos	H e M	investigar o efeito da cepa Shirota de Lactobacillus paracasei (LcS), antiga cepa Shirota de Lactobacillus casei, na constipação em pacientes com depressão com etiologia e microbiota intestinal específicas e em regimes depressivos.	1.0 × 10 ¹⁰ CFU of 100 mL of a LcS beverage (108 CFU/mL) 1x por dia (strain Shirota: LcS)	9 semanas	<p>As pontuações do Índice de Depressão de Beck (BDI) e da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD) diminuiram significativamente, e o grau de depressão melhorou significativamente nos grupos placebo e LcS (p < 0,05), então não houve diferença significativa entre os grupos.</p> <p>A suplementação de LcS pareceu regular a microbiota intestinal relacionada às doenças mentais: A intervenção LcS aumentou os níveis benéficos de Adlercreutzia, Megasphaera e Veillonella e diminuiu os níveis bacterianos relacionados com doenças mentais, como Rikenellaceae_RC9_gut_group, Sutterella e Oscillibacter.</p> <p>O consumo diário de LcS durante 9 semanas pareceu aliviar a constipação e melhorar os sintomas potencialmente depressivos em pacientes com depressão.</p>	
Ho et al., 2021 (16)	Ensaio clínico randomizado	Taipei, Taiwan	40	20 a 40 anos	H e M	Avaliar se o PS128 reduz a gravidade da ansiedade e dos sintomas depressivos, regula a função do sistema nervoso autônomo e melhora a qualidade do sono	L. plantarum PS128	duas cápsulas de (cada uma com 3 × 10 ¹⁰ UFC)	30 dias	Em comparação com o grupo de controle, o grupo PS128 apresentou reduções significativas nas pontuações do Inventário de Depressão de Beck-II, nos níveis de fadiga, na atividade das ondas cerebrais e nos despertares durante o estágio de sono profundo. A melhora dos sintomas depressivos estava relacionada a mudanças nas ondas cerebrais e à manutenção do sono. Estes resultados sugerem que a administração diária de PS128 pode levar a uma diminuição dos sintomas depressivos, do nível de fadiga, da excitação cortical e a uma melhoria na qualidade do sono durante a fase de sono profundo.
Ullah et al., 2022 (19)	ensaio clínico cruzado, monocêntrico, aleatorizado, em dupla	Naples, Itália	80	18 a 65 anos	H e M	demonstrar a eficácia de um suplemento alimentar à base de uma combinação de S-adenosil metionina (SAME, 200 mg/dia) e probióticos (Lactobacillus helveticus	SAME e probiótico (Probiótica®), continha dissulfato de S-	As doses diárias de cada ingrediente foram 200 mg para	3 meses	O suplemento alimentar mostrou uma diminuição significativa nas pontuações PHQ-9 e HAM-D, resultando na redução dos sintomas de SD e TDM em comparação com o placebo. Em conclusão, a ingestão diária do suplemento alimentar à base de SAME e cepas probióticas por um período de três meses é eficaz na melhoria da qualidade de vida de indivíduos com SD que não são elegíveis para terapias antidepressivas e pacientes que sofrem de sintomas leves a moderados de depressão que não

	ocultação, controlado por placebo.					Rosell®-52, Bifidobacterium longum Rosell®-175, 3 × 10 ⁹ UFC/dia) na redução dos sintomas de depressão.	adenosil-L-metionina-p-toluenosulfonato (fornecem do íons SAME a 200 mg/pacote), uma mistura de probiótico s, ou seja, Lactobacillus helveticus Rosell®-52, Bifidobacterium longum Rosell®-175 (3 × 10 ⁹ UFC).x'	SAME e 3 × 10 ⁹ UFC para fermentos lácticos (2,7 × 10 ⁹ UFC para L. helveticus Rosell®-52 e 0,3 × 10 ⁹ UFC para B. longum Rosell®-175)	são sensíveis ou não toleram medicamentos convencionais.
Tian et al., 2022 (21)	Ensaio clínico randomizado	Jiangsu, China	45	< 18 anos	H e M	avaliar o potencial psicotrópico do Bifidobacterium breve CCFM1025 no tratamento do transtorno de depressão maior (TDM) e desvendar os mecanismos		10 ¹⁰ UFC4 diárias por semana	CCFM1025 mostrou um efeito antidepressivo melhor que o placebo, com base na melhoria dos parâmetros HDRS-24 e avaliação MADRS. o CCFM1025 poderia reduzir significativamente e em maior extensão a renovação da serotonina sérica em comparação com o placebo.

						subjacentes.				
Zhu et al., 2023 (17)	Ensaio clínico randomizado	Nanchang, China	60	>18 <60	H e M	Este estudo tem como objetivo avaliar os efeitos potenciais do Lactobacillus plantarum JYLP-326 em estudantes universitários.	L. plantarum JYLP-326	1.5×10^{10} UFC – 1 g - 2x /dias	3 semanas	Os resultados do questionário sugeriram que a administração do JYLP-326 poderia aliviar os sintomas de ansiedade, depressão e insônia em estudantes ansiosos pelos testes.
Scheineder et al., 2023 (20)	Ensaio clínico randomizado	Basel, Suécia	60	< 18 anos	H e M	Investigar o efeito de uma suplementação de probióticos em altas doses de 4 semanas sobre os sintomas cognitivos da depressão.	9 x 10 ¹⁰ unidades formadoras de colônias (UFC)/g de bifidobactérias, 8 x 10 ¹⁰ lactobacilos e 20 x 10 ¹⁰ de S. salivarius subsp. Termófilo	Uma dose diária de 900 bilhões de UFC/d	31 dias	Comparando a avaliação inicial com as avaliações pós-intervenção, encontramos uma pontuação de mudança significativamente diferente entre os grupos, com o grupo probiótico apresentando menor média ± desvio padrão pontuações do que o grupo placebo. Esta mudança indica uma melhoria significativamente maior no VLMT no grupo probiótico do que no grupo placebo. A suplementação adicional de probióticos melhora a memória episódica verbal e afeta os mecanismos neurais subjacentes à cognição prejudicada no transtorno depressivo maior.
Gawlik-Kotelnicka et al, 2024 (7)	Ensaio clínico randomizado	Lodz, Polônia	116	< 18 anos	H e M	Avaliar as características metabólicas que podem influenciar a eficácia dos tratamentos probióticos para a depressão.	Lactobacillus helveticus Rosell® - 52 e Bifidobacterium longum Rosell® - 175	3×10^9 UFC	60 dias	Não houve vantagem do uso de probióticos sobre o placebo na pontuação geral de depressão nos testes (MADRS; Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse (DASS) (PRO vs. PLC: F(1,92) = 0,58; p = 0,45) Houve taxa maior de diferenças clinicamente importantes mínimas em pacientes suplementados com probióticos versus placebo Um nível de estresse basal mais alto foi correlacionado com melhores melhorias As formulações probióticas atuais podem ser usadas apenas

										como tratamentos complementares para transtornos depressivos
Sarkawi et al, 2024 (14)	Ensaio clínico randomizado	Kuala Lumpur, Malasia	110	< 18 anos	H e M	Investigar os papéis de bebidas lácteas cultivadas contendo 10 ⁹ UFC Lactobacillus acidophilus LA-5 e Lactobacillus paracasei L. CASEI-01 na depressão e variáveis relacionadas entre participantes da SII com DS	Lactobacillus acidophilus LA-5 e Lactobacillus paracasei L. CASEI-01	1 x 10 ⁹ UFC	12 semanas	Apenas a SII-SD com probiótico mostrou um aumento significativo nos níveis séricos de serotonina (p < 0,05). Sua eficácia na melhora dos sintomas depressivos foi sugerida por um possível mecanismo regulador do hormônio serotonina envolvido na regulação do humor por meio da simbiose da microbiota intestinal. Houve mudança na pontuação dos sintomas de depressão após a intervenção, avaliada com o questionário CESD-R.

Legenda: APT: Attention and Perceptivity Test; CVLT: Verbal Learning Test; CAN-BIND: clinical scales and self-report questionnaires; CESD-R: Center for Epidemiologic Studies Depression Revised; KYN: kynurenine; H: homem; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; HDR-RS: Hamilton Depression Rating scale-24; IMC: índice de massa corporal; M: mulher; MAD-RS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9; SAME: S-adenosylmethionine; TDM: transtorno depressivo maior; UFC: unidades formadoras de colônia; VAS: visual analogue scales; VLMT: Verbal Learning Memory Test; Z-SDS: Zung Self-Rating Depression Scale;

DISCUSSÃO

Na literatura científica existem evidências que sugerem a relação entre a depressão e o aumento da permeabilidade da parede, aumento da ativação imunológica e inflamatória e distúrbios intestinais, como SII (8,9,22). Neste sentido, surgiu a proposta feita por Logan e Katzman (2005) que os probióticos poderiam ser usados como tratamento para a depressão.

Entre os principais resultados dos estudos os quais os probióticos foram usados como tratamento para a depressão, embora alguns autores não encontraram efeitos diretos dos probióticos sobre os sintomas depressivos, observou-se que a rotina envolvendo a preparação e consumo diário do probiótico e consultas agendadas, bem como estar associado a comportamentos com o objetivo de buscar melhora dos sintomas depressivos teve impactos positivos no humor, independentemente de o probiótico ou placebo foi consumido. Isto está de acordo com as evidências que sugerem que rotinas e o envolvimento nas atividades planejadas são benéficos para reduzir sintomas de depressão que constitui a base do programação de atividades como um componente do tratamento para depressão (10,26).

No entanto, no que diz respeito a ineficácia dos probióticos como proposta terapêutica para a depressão, condições psicológicas mais severas presentes nesta patologia, que incluem estados mentais agravantes, como disforia, desesperança, desvalorização da vida e, autodepreciação, devem ter intervenções com maior tempo de duração ou administrados com o objetivo sinérgico a medicamentos antidepressivos (27).

Entre os principais mecanismos pelos quais os probióticos melhoram os sintomas depressivos incluem a modulação de neurotransmissores e inflamação. Os probióticos conduzem o triptofano ao longo da via da serotonina (14), reduzindo a atividade das enzimas responsáveis pela conversão de triptofano em quinurenina. Portanto, a diminuição da relação quinurenina/triptofano no braço probiótico pode ser um mecanismo para os efeitos observados na depressão (12,21). Além disso, outro mecanismo indicado foi de que os probióticos afetaram os níveis séricos de BDNF, que possui um elo fundamental no eixo intestino-cérebro. Dessa forma, estudos demonstraram que a disbiose intestinal se correlaciona com a expressão reduzida de BDNF, que altera a função cognitiva, memória e estabilidade de humor, sintomas característicos no transtorno depressivo maior (11,13). Controversamente, pesquisadores evidenciaram que o uso probióticos se mostrou efetivo no tratamento da depressão somente quando aliado com uso de medicamentos complementares (7).

Além disso, a depressão está associada à ativação da resposta inflamatória, caracterizada pelo aumento de proteínas de fase aguda, como a proteína C-reativa (PCR), e de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-2, IL-6 e IFN- γ . Padrões séricos semelhantes desses marcadores

inflamatórios também foram observados em estados de ansiedade, frequentemente resultantes do estresse. Dessa forma, pesquisadores já evidenciaram que determinados microrganismos podem ter impacto positivo no perfil inflamatório de adultos, o que pode resultar em amenização dos sintomas depressivos (12-15).

Ainda nesse contexto, a produção de neurotransmissores, como o ácido γ -aminobutírico (GABA), dopamina, acetilcolina, serotonina, por bactérias comensais, assim como o BDNF, foi indicado como potencial modulador direto ou indireto da cognição e o estado de humor (14). Com isso, a administração de probióticos influencia o receptor GABA em todo o cérebro, com redução dos comportamentos de ansiedade e depressão (13,15). Outrossim, cepas probióticas foram relacionadas com o aumento dos níveis de dopamina e serotonina a nível de sistema nervoso central. Esses dois neurotransmissores são afetados por medicamentos antidepressivos comuns e são classificados como neurotransmissores excitatórios no campo da medicina do sono, inibindo os neurônios GABA e ativando o córtex, amenizando os sintomas da má qualidade de sono e, conseqüentemente, distúrbios do humor e comportamentos depressivos (16).

Além disso, é importante ressaltar que os efeitos dos probióticos são específicos da espécie e da cepa. Dessa forma, foi observado redução nos escores de depressão BDI em estudos que utilizaram capsulas probióticas contendo *L. acidophilus* (2×10^9 UFC), *L. casei* (2×10^9 UFC) e *B. longum* (2×10^9 UFC) (10,12). Por outro lado, A cepa do tipo *Oscillibacter* produz ácido valérico como seu principal produto metabólico, um homólogo do neurotransmissor GABA, e mostra uma associação significativa com a depressão (9). Assim, a intervenção de LcS durante 9 semanas aumentou os benéficos *Adlercreutzia*, *Megasphaera* e *Veillonella* e diminuiu as bactérias relacionadas com doenças mentais, como *Rikenellaceae_RC9_gut_group*, *Sutterella* e *Oscillibacter* (8, 16,18).

Nesse sentido, estudos evidenciam que o gênero *Lactobacillus* é importante na microbiota intestinal, pois se correlaciona significativamente com a saúde mental e possui habilidades ansiolíticas e antidepressivas (7, 20, 28). No entanto, à duração do tratamento, bem como ao tamanho da amostra e à gravidade, cronicidade ou resistência ao tratamento do amostra são fatores importantes que devem ser considerados no tratamento probiótico (19,21).

No entanto, os estudos sobre a suplementação com probióticos apresentam algumas limitações, como a variabilidade biológica natural na composição da microbiota fecal dos voluntários, o que pode resultar em diferentes impactos de uma mesma intervenção. Além disso, outros fatores interferentes devem ser considerados, como a dieta, o uso de suplementos alimentares, medicamentos antidepressivos, melatonina ou outras substâncias que influenciam o metabolismo da serotonina, bem como outros elementos que podem não apenas modificar a

microbiota durante a intervenção com probióticos, mas também afetar os desfechos psicológicos e sociais observados (29).

CONCLUSÃO

As evidências apresentadas neste estudo sugerem que a suplementação com probióticos possui potencial no tratamento coadjuvante de sintomas depressivos. As principais cepas utilizadas foram dos gêneros de bactérias *Bifidobacterium* e *Lactobacilos*, tanto de maneira individualizada quanto combinados sinergicamente. Dessa forma, os probióticos administrados frequentemente em doses de 1 a 5 g/dia, em um tempo de administração de cerca de 8 semanas em grande parte dos estudos, resultaram em melhora no humor, redução dos sintomas psiquiátricos, diminuição da pontuação em testes que avaliam níveis e severidade da depressão (MAD-RS, HAMD, BDI e PHQ-9) e melhora no teste de flexibilidade mental e no escore de estresse. Ademais, observou-se melhora a nível bioquímico, sendo relatado aumento dos níveis séricos de BDNF e alterações no metabolismo de serotonina.

No entanto, o impacto da suplementação com probióticos ainda necessita de maior investigação, uma vez que os mecanismos biomoleculares relacionados a esses efeitos ainda não estão bem elucidados. A dosagem e o tempo de administração se apresentam bastante diversificados entre os estudos. Para o profissional nutricionista, este estudo se torna uma ferramenta de auxílio na recomendação adequada de probióticos na prática clínica, para identificar quais cepas são mais indicadas para uma determinada condição, prevenção e tratamento de patologias, melhora de sintomas depressivos. O uso dos probióticos pode tornar o paciente mais engajado na criação de novos hábitos alimentares, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr* [Internet]. junho de 2017;27:101–11. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876201816303197>
2. World Health Organization. Depressive disorder (depression) [Internet]. 2023 [citado 30 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. Diniz JP, Neves SA de O, Vieira ML. Ação dos Neurotransmissores Envolvidos na Depressão. *Ensaio e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde* [Internet]. 2 de dezembro de 2020;24(4):437–43. Disponível em: <https://seer.pgskroton.com/index.php/ensaioeciencia/article/view/7590>
4. Mou Y, Du Y, Zhou L, Yue J, Hu X, Liu Y, et al. Gut Microbiota Interact With the Brain Through Systemic Chronic Inflammation: Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging. *Front Immunol* [Internet]. 7 de abril de 2022;13. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2022.796288/full>
5. Silva FE de S, Souza MQ, Dos Santos JL, Passos XS, Corado AG. Probióticos no tratamento da depressão: uma revisão sistemática / Probiotics in the treatment of depression: a systematic review. *Brazilian Journal of Health Review*. 28 de janeiro de 2022;5(1):1863–77. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/43393>.
6. Gomes F, SANTOS LC, WELTER Á. Modulação da microbiota intestinal por probióticos como alternativa para o tratamento da depressão: uma revisão bibliográfica. *Singular Saúde e Biológicas*. 16 de dezembro de 2020;1(1). Disponível em: <https://ulbra-to.br/singular/index.php/SingularSB/article/view/83>
7. Gawlik-Kotelnicka O, Margulska A, Pleska K, Skowrońska A, Strzelecki D. Metabolic Status Influences Probiotic Efficacy for Depression—PRO-DEMET Randomized Clinical Trial Results. *Nutrients* [Internet]. 3 de maio de 2024;16(9):1389. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/16/9/1389>
8. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijter RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* [Internet]. 10 de agosto de 2017;51(8):810–21. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867416686694>
9. 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* [Internet]. abril de 2019;38(2):522–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561418301614>
10. 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* [Internet]. 8 de novembro de 2020;12(11):3422. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/11/3422>
11. Kim CS, Cha J, 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. Le Couteur D, organizador. The Journals of Gerontology: Series A [Internet]. 1o de janeiro de 2021;76(1):32–40. Disponível em: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/76/1/32/5821144>

12. 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 [Internet]. 29 de junho de 2021;13(7):2238. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/7/2238>

13. 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 [Internet]. fevereiro de 2019;100:213–22. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306453018302695>

14. Sarkawi M, Raja Ali RA, Abdul Wahab N, Abdul Rathi ND, Mokhtar NM. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on Lactobacillus-containing cultured milk drink as adjuvant therapy for depression in irritable bowel syndrome. Sci Rep [Internet]. 25 de abril de 2024;14(1):9478. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-60029-2>

15. 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. Prim Care Companion CNS Disord [Internet]. 25 de junho de 2020;22(4). Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/pcc/same-and-l-plantarum-heal-in-depression>

16. Ho YT, Tsai YC, 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 [Internet]. 17 de agosto de 2021;13(8):2820. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/8/2820>

17. Zhu R, Fang Y, Li H, Liu Y, Wei J, Zhang S, et al. Psychobiotic Lactobacillus plantarum JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism. Front Immunol [Internet]. 23 de março de 2023;14. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1158137/full>

18. 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 [Internet]. setembro de 2018;41(5):151–5. Disponível em: <https://journals.lww.com/00002826-201809000-00001>

19. Ullah H, Di Minno A, Esposito C, El-Seedi HR, Khalifa SAM, Baldi A, et al. Efficacy of a food supplement based on S-adenosyl methionine and probiotic strains in subjects with subthreshold depression and mild-to-moderate depression: A monocentric, randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Biomedicine & Pharmacotherapy [Internet]. dezembro de 2022;156:113930. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753332222013191>

20. Schneider E, Doll JPK, Schweinfurth N, Kettelhack C, Schaub AC, Yamanbaeva G, et al. Effect of short-term, high-dose probiotic supplementation on cognition, related brain functions and BDNF in patients with depression: a secondary analysis of a randomized controlled trial. Journal of

Psychiatry and Neuroscience [Internet]. 18 de janeiro de 2023;48(1):E23–33. Disponível em: <http://www.jpnp.ca/lookup/doi/10.1503/jpn.220117>

21. Tian P, Chen Y, Zhu H, Wang L, Qian X, Zou R, et al. Bifidobacterium breve CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. Brain Behav Immun [Internet]. fevereiro de 2022;100:233–41. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159121006267>

22. 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 [Internet]. junho de 2019;253:317–26. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032719302873>

23. Kim DH, Kim H, Jeong D, Kang IB, Chon JW, Kim HS, et al. Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. Journal of Nutritional Biochemistry [Internet]. 2017;44:35–43. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2017.02.014>

24. Sarkawi M, Raja Ali RA, Abdul Wahab N, Abdul Rathi ND, Mokhtar NM. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on Lactobacillus-containing cultured milk drink as adjuvant therapy for depression in irritable bowel syndrome. Sci Rep [Internet]. 25 de abril de 2024;14(1):9478. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-60029-2>

25. Zhu R, Fang Y, Li H, Liu Y, Wei J, Zhang S, et al. Psychobiotic Lactobacillus plantarum JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism. Front Immunol. 23 de março de 2023;14. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1158137/full>

26. Wallace CJK, Milev R V. The Efficacy, Safety, and Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results From an Open-Label Pilot Study. Front Psychiatry [Internet]. 15 de fevereiro de 2021;12. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2021.618279/full>

27. França TB de, Silva PF de OA, Santos NF dos, Matos RJB de. Efeitos de probióticos sobre o eixo microbiota-intestino-cérebro e o transtorno de ansiedade e depressão / effects of probiotics on the microbiota-intestine-brain axis and the anxiety and depression disorder. Brazilian Journal of Development. 2021;7(2):16212–25. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/24802>.

28. Zhu F, Du B, Xu B. Anti-inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: A review. Crit Rev Food Sci Nutr [Internet]. 24 de maio de 2018;58(8):1260–70. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2016.1251390>

29. Moraes ALF de, Bueno RGAL, Fuentes-Rojas M, Antunes AEC. Suplementação com probióticos e depressão: estratégia terapêutica? Revista de Ciências Médicas. 26 de agosto de 2019;28(1):31. Disponível em: <https://seer.sis.puc-campinas.edu.br/cienciasmedicas/article/view/4455>

