



O papel da microbiota intestinal nos transtornos depressivos: uma revisão sobre o tema e estudos clínicos

Julia Nahir Kasprowicz, Daiani Cristina Savi*

Departamento de Biomedicina, Centro Universitário Católica de Santa Catarina, Joinville, SC, Brasil

Histórico do Artigo

Recebido em 26/01/2022

Aceito em 05/05/2022

Palavras-chave:

Probióticos; transtorno depressivo maior; eixo microbiota-intestino-cérebro; disbiose

Keywords:

Probiotics; major depressive disorder; microbiota-gut-brain axis; dysbiosis

RESUMO

A ligação direta do eixo intestino-cérebro é cada vez mais debatida como um fator importante no desenvolvimento das doenças mentais, principalmente no transtorno depressivo maior. Há um eixo de comunicação bidirecional entre cérebro e intestino, onde anormalidades na microbiota intestinal afetam o cérebro e o comportamento. Neste sentido, as perturbações na microbiota intestinal, que favorecem a disbiose, são consideradas fator de risco chave para o transtorno depressivo, e a regulação desta é um método de terapia e prevenção da depressão. O presente estudo analisou o impacto do tratamento com probióticos no desenvolvimento do transtorno depressivo maior, por meio de uma revisão bibliográfica integrativa de estudos clínicos publicados nos últimos 5 anos. Ao total, foram selecionados 8 artigos, nos quais as bactérias estudadas pertencem aos gêneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e *Lactococcus*. Os artigos apontam que a intervenção com probióticos atua no transtorno depressivo maior por três mecanismos de ação. Referindo-se a produção de ácidos graxos de cadeia curta, reduzindo o pH intestinal e retardando o crescimento de bactérias patogênicas. Promovendo a síntese de IgA a qual protege a barreira intestinal, impedindo a passagem de LPS para a circulação, diminuindo a inflamação sistêmica. Por fim, através do aumento dos níveis plasmáticos de triptofano e a diminuição da concentração de quinurenina, consequentemente melhorando a produção de serotonina. Assim, o cuidado com a microbiota intestinal e o uso de probióticos pode auxiliar no tratamento de transtornos depressivos e também na prevenção, atuando como uma nova opção terapêutica.

The role of intestinal microbiota in depressive disorders: a review on the subject and clinical studies

ABSTRACT

The direct link between the gut-brain axis is increasingly debated as an important factor in the development of mental illness, particularly in major depressive disorder. There is a bidirectional communication axis between brain and gut, where abnormalities in the gut microbiota affect the brain and behavior. In this sense, disturbances in the intestinal microbiota, which favor dysbiosis, are considered a risk factor for depressive disorder, and the regulation of it can be a method of therapy and prevention of depression. The present study analyzed the impact of probiotic treatment for major depressive disorder through an integrative literature review of clinical trials published in the last 5 years. In total, 8 articles were selected, in which the studied bacteria belong to the *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Lactococcus* genera. The articles indicate that intervention with probiotics acts in major depressive disorder through three mechanisms of action. The first refers to the production of short-chain fatty acids, reducing intestinal pH and slowing the growth of pathogenic bacteria. Promoting the synthesis of IgA which protects the intestinal barrier, preventing the passage of LPS into the circulation, decreasing systemic inflammation. Finally, by increasing the plasma levels of tryptophan and decreasing the concentration of kynurenine, consequently improving the production of serotonin. Thus, the care about the intestinal microbiota and the use of probiotics can help in the treatment of depressive disorders and also in the prevention, acting as a new therapeutic option.

* Autor correspondente: daiani.savi@catolicasc.org.br (Savi D.C.)

1. Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) caracteriza-se como um transtorno de humor afetivo que tem como definição uma tristeza intensa por no mínimo duas semanas, acarretando em alterações funcionais, moleculares e estruturais em diversas áreas do encéfalo (1). Segundo a Organização Mundial da Saúde (WHO) (2), o Brasil é o segundo país com maior número de pacientes com esse transtorno nas Américas, afetando 5,8% da população, cerca de 11.548.577 milhões de pessoas. Além disso, estima-se que em todo o mundo mais de 300 milhões de pessoas sofram com a depressão (3). A fisiopatologia dessa doença pode ser considerada multifatorial, envolvendo aspectos do sistema imunológico, alterações funcionais, moleculares e estruturais em diversas áreas do cérebro, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o eixo microbiota-intestino-cérebro, os quais interagem em conjunto para o transtorno final. De fato, o TDM não é considerado um simples transtorno mental, mas sim uma doença sistêmica (1,4). Ademais, atualmente a disfunção do eixo HPA tem sido descrita como um dos principais contribuintes para o desenvolvimento de depressão (5).

A microbiota intestinal e seu eixo intestino-cérebro cada vez mais tem sido estudada por desempenhar um papel significativo na patogênese dessa doença (6). A microbiota intestinal, composta por aproximadamente 100 trilhões de células bacterianas, é definida como o conjunto de microrganismos presentes no intestino que realizam diversas funções, onde, além disso, apresenta uma importante associação com o cérebro através do eixo intestino-cérebro. Há um eixo de comunicação bidirecional entre cérebro e intestino, onde este é regulado por meio dos sistemas neural, hormonal e imunológico, ocorrendo através da sinalização microbiana e consequentemente as células presentes também são influenciadas, principalmente células enteroendócrinas, células imunes e terminações nervosas do intestino. Essa comunicação pode ocorrer também através da síntese de neurotransmissores pelos microrganismos da microbiota, os quais permitem a comunicação com o sistema nervoso central (SNC). Por exemplo, sabe-se que mais de 90% da serotonina é produzida pelas bactérias da microbiota intestinal (7, 8).

Anormalidades na microbiota intestinal afetam o cérebro e o comportamento, e mudanças cerebrais regulam a função e composição dos microrganismos presentes no intestino. Nesse sentido, estudos clínicos recentes demonstram que tanto a diversidade quanto a riqueza da microbiota em pacientes com transtorno depressivo diminuíram significativamente, comparada à de pacientes saudáveis (9, 10). Destaca-se a importância que o eixo microbiota-intestino-cérebro desempenha em diversos sistemas do corpo humano, como influencia no desenvolvimento e maturação do eixo HPA, no desenvolvimento e a função do sistema imunológico, influencia a síntese e o reconhecimento de neurotransmissores, afeta a neurogênese e diversos outros (11-17).

No entanto, embora o TDM seja um problema de saúde pública em todo o globo e a prevalência esteja aumentando cada vez mais, ainda que existam tratamentos capazes de remitir os sintomas, em alguns países menos de 10% das pessoas afetadas recebem os tratamentos farmacológicos (3). Além disso, dados mostram que cerca de 1/3 dos pacientes simplesmente não apresentam resposta aos tratamentos convencionais (18). Não obstante, dados oriundos a partir da pandemia de COVID 19 indicam que problemas com a saúde mental, como depressão, tem aumentado drasticamente (19). Adicionalmente, sobrepeso, obesidade e outras doenças crônicas não transmissíveis tem aumentado substancialmente nas últimas décadas no mundo (20), contribuindo para a disbiose intestinal (21), resultando em aumento das chances de desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, como depressão.

Frente ao exposto, o presente trabalho visa sumarizar e analisar estudos clínicos

referentes ao uso de microrganismos para o tratamento ou prevenção do TDM, buscando contribuir para a literatura acerca da importância da conexão intestino-cérebro.

2. Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa sobre o impacto da microbiota intestinal no tratamento ou prevenção de transtornos depressivos, através da análise de estudos clínicos publicados nos últimos 5 anos, entre 2017 e 2021. Sendo está dividida em artigos pré-clínicos para o racional teórico e referência bibliográfica e os artigos clínicos para a análise.

A coleta de dados ocorreu por meio de fontes secundárias, onde foi desenvolvido um levantamento bibliográfico nas bases de dados *Pubmed*, *ScienceDirect* e *ClinicalTrials*. A pesquisa utilizou os descritores “depressão”, “transtorno depressivo”, “microbiota intestinal” e suas respectivas descrições em inglês; “*depression*”, “*depressive disorder*” e “*gut microbiota*”, sendo que foram avaliados com o operador booleano “*and*” entre eles. Para a parte de revisão sobre microbiota e depressão foram selecionados artigos não-experimentais nos últimos 10 anos, de 2011 a 2021. Para o levantamento dos estudos clínicos foram selecionados artigos experimentais clínicos nos últimos 5 anos, 2017 a 2021.

O critério de inclusão dos artigos foi estudos de experimentos em animais e humanos com análise estatística para suporte dos dados encontrados, focados na análise da microbiota e também utilizando microrganismos que atenuam ou previnem a depressão. Para a análise inicial todos os estudos foram avaliados por meio dos títulos e resumos, os quais tinham que apresentar como enfoque o eixo intestino-cérebro e o transtorno depressivo. Posteriormente foi realizada a leitura integral dos artigos e executada a inclusão a partir de sua relevância clínica como tempo de estudo, análises bioquímicas, scores, análise do mecanismo de ação e com o enfoque citado.

3. Revisão bibliográfica

Microbiota na visão clássica

O corpo humano é colonizado por um conjunto de microrganismos que realizam diversas funções e acrescentam uma complexidade ainda maior ao funcionamento corporal. Sendo que as células bacterianas residentes do trato gastrointestinal (TGI) superam em número as células do hospedeiro em dez por um e, conseqüentemente, os genes codificados por essas bactérias ultrapassam em mais de 100 vezes o dos humanos. Todo esse complexo aparato de microrganismos (MO's) presente no TGI é chamado de microbiota intestinal (22-24).

A partir de modernas técnicas de sequenciamento dos genes do DNA, particularmente o segmento do RNA ribossômico 16S (rRNA), foi possível uma identificação precisa dos micróbios que constituem a microbiota intestinal, e com isso uma inferência das funções exercidas por esses microrganismos no hospedeiro (25, 23). Por meio da combinação de dados do Projeto Microbioma Humano e do projeto Metagenômica do Trato Intestinal Humano, identificou-se 2.172 espécies bacterianas, as quais 93,5% pertencem a *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Bacteroidetes*. Além disso, a análise de populações de diferentes países revelou microbiotas intestinais específicas, propondo que a composição de bactérias intestinais é moldada não só pela genética, mas também por fatores ambientais, como a dieta (26-28).

De fato, os nutrientes consumidos podem interagir diretamente com os microrganismos

alojados na microbiota, promovendo ou inibindo seu crescimento, o que irá conferir uma vantagem competitiva a bactérias específicas comparada à outras menos adaptadas (29). Por exemplo, carboidratos não digeríveis, chamados de carboidratos complexos, são cruciais para o bom funcionamento de uma microbiota saudável por apresentarem amido resistente, inulina, lignina, pectina, celulose e oligossacarídeos. Por meio de enzimas ativas para carboidratos (CAZymes) algumas bactérias conseguem degradar os glicanos, consequentemente liberando glicose e, que após ser fermentada forma acetato, propionato, formato, butirato, lactato e succinato, denominados ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs, do inglês, *short-chain fatty acid*) que servem como moléculas de sinalização, favorecem a barreira intestinal e também apresentam ação anti-inflamatória (30-32). Por isso, o consumo de fibras, gerando fermentação dos carboidratos complexos e resultando em SCFAs, apresenta um papel crucial tanto na homeostase imunológica intestinal, quanto na proteção contra a inflamação e carcinogênese (33-35).

Dito isso, a inferência das funções que a microbiota intestinal estabelece em um organismo pode ser descrita em uma associação a diversos sistemas do corpo humano, como do metabolismo, nutrição, fisiologia, função imunológica e saúde mental. Por meio da capacidade da microbiota intestinal de fermentar substratos não digeríveis, produção de SCFAs, produção de uma variedade de vitaminas, síntese de aminoácidos essenciais e não essenciais, síntese de neurotransmissores, entre outras funções (22, 4).

Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro

A microbiota intestinal e seus metabólitos são capazes de modular a função do TGI por afetarem a permeabilidade intestinal, função imune da mucosa, motilidade e sensibilidade intestinal, e atividade do sistema nervoso entérico (SNE). Ademais, evidências pré-clínicas sugerem sua ação na modulação de comportamentos e processos cerebrais, comportamento emocional, modulação da dor e bioquímica do cérebro. Assim, o intestino associado à estrutura neuronal entérica (SNE), à comunidade de microrganismos e aos seus metabólitos apresentam a capacidade de modular o sistema nervoso central (4, 36).

Há um eixo de comunicação bidirecional entre cérebro e intestino, onde a informação gerada tem papel importante na homeostasia do hospedeiro. Este eixo é regulado nos níveis neural, hormonal e imunológico, podendo acontecer de forma indireta ou direta. De fato, ocorre uma sinalização para a comunicação bacteriana entre si, onde consequentemente as células hospedeiras também são influenciadas, principalmente células enteroendócrinas, células imunes e terminações nervosas no intestino. Além disso, os próprios metabólitos produzidos pela microbiota intestinal, como SCFAs, ácido gama-aminobutírico (GABA), precursores e metabólitos de triptofano, serotonina, catecolaminas, entre outros, sinalizam por meio da via neurócrina (37, 4, 36).

Na parede intestinal, entre a microbiota e o lúmen do hospedeiro, existe uma rede de células especializadas (Células Intersticiais de Cajal), que o cérebro modula por meio dos ramos do eixo HPA e do sistema nervoso autônomo (SNA). A microbiota intestinal está em comunicação constante de forma bidirecional com essa rede de células, através das vias de sinalização microbiana, sendo que essa comunicação pode ser modulada em resposta a perturbações da microbiota ou do cérebro. Assim, é transmitido de volta ao cérebro diversos metabólitos, citocinas e moléculas de sinalização microbiana, sucedendo um *feedback*. Por exemplo, infecções gastrointestinais, consideradas alterações agudas, podem resultar em modificações cerebrais funcionais transitórias, e já em alterações crônicas, associa-se a modificações cerebrais neuroplásticas, como alterações estruturais e sinápticas, que alteraram a função neural (36).

Estudos em roedores sugerem mecanismo de ação dos psicobióticos

Modelos animais de laboratórios permitem entender mais precisamente os mecanismos pelos quais disfunções na microbiota, chamada de disbiose, influenciam no desenvolvimento de disfunções cognitivas, comportamentais e neuroquímicas, possibilitando a criação de estratégias de tratamento via ajuste da microbiota. Os psicobióticos são definidos como probióticos que exercem a capacidade de melhorar o comportamento e saúde mental, sendo que esse efeito antidepressivo está intimamente relacionado com a regulação do eixo microbiota-intestino-cérebro, onde são capazes de alcançar até mesmo efeitos melhores de farmacoterapias convencionais, visto que apresentam uma eficácia em menos tempo de uso, menos efeitos adversos, menos recidivas da doença e quando reestabelecida a microbiota intestinal do paciente o uso pode ser suspenso (38, 39, 4).

Uma das vias propostas para essa ação é a via imunológica. Sabe-se que a inflamação é componente chave no TDM, provavelmente devido ao estresse precedido nesse transtorno (40). Em modelos roedores, foi visto que a microbiota reage com respostas imunológicas alteradas tanto ao estresse psicológico agudo quanto crônico. Dados mostram que a disbiose intestinal aumenta a permeabilidade do intestino, favorecendo o aumento da inflamação sistêmica, contribuindo para o desenvolvimento de TDM. Essa ação decorre da elevação de citocinas pró-inflamatórias, por meio da mediação do receptor *Toll-Like-4* (TRL-4) e desempenha um papel fundamental na patogênese dos sintomas depressivos, tanto em modelos animais quanto em humanos. Assim, a permeabilidade do intestino aumentada resulta em uma translocação bacteriana, onde o LPS de bactérias Gram-negativas ativa o sistema TLR-4, levando ao aumento da inflamação sistêmica crônica (41-43). Adicionalmente, a administração de psicobióticos parece reduzir tanto a inflamação quanto os sintomas depressivos (44).

Outro mecanismo importante proposto para ação dos psicobióticos é o da modificação de proteínas neuroquímicas chaves no TDM. Nesse cenário, uma das moléculas mais importantes é o fator neurotrófico derivado do encéfalo (BDNF, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*). Dados indicam que o BDNF tem papel importante na patogênese do TDM devido ao seu papel na plasticidade sináptica, funcionalidade neuronal e neurogênese e que pacientes com TDM apresentam diminuição das concentrações de BDNF, além disso o tratamento eficaz com antidepressivos promove restabelecimento dos níveis de BDNF (45). De fato, inúmeros estudos indicam que a administração de psicobióticos é capaz de modular o humor e apresentar atividade antidepressiva devido ao aumento do BDNF, tanto em humanos (46) quanto em roedores (47).

Além do mais, a interferência causal entre microbiota e saúde mental foi vista por Kelly e colaboradores (10), onde o transplante fecal de microbiota de ratos com transtorno depressivo para ratos livres de germes (GF, do inglês, *germ-free*), induziu características comportamentais e fisiológicas de depressão nos animais receptores. Além disso, os autores demonstraram que a depressão tem associação com a diminuição da riqueza (número de espécies) e diversidade da microbiota intestinal.

Sabe-se que o eixo HPA é ativado quando ocorre um estímulo de estresse e consequentemente ele irá induzir a liberação do fator liberador de corticotrofina (CRF, do inglês *corticotropin releasing factor*) e arginina vasopressina (AVP) pelo hipotálamo. Ambos os mediadores estimularão a glândula pituitária anterior a secretar hormônio adrenocorticotrófico (ACTH, do inglês *adrenocorticotropic hormone*), que como consequência aumenta a liberação de hormônios adrenocorticais, como glicocorticóides

(GC), e tendo como resultado uma inibição de CRF e AVP, formando um *feedback* negativo. Porém, na grande parte dos pacientes com depressão ocorre uma disfunção do *feedback* negativo do eixo HPA, acarretando também em um aumento crônico de GC e ACTH circulatórios (16, 17). O transplante de microbiota fecal de microbiota fecal de animais livres de patógenos específicos (SPF, do inglês, *specific pathogen free*) fez com que essas alterações fossem revertidas, sugerindo que bactérias específicas desempenham um papel protetor contra os efeitos nocivos dos níveis elevados de glicocorticoides no plasma.

Estudos clínicos com psicobióticos para o tratamento do transtorno depressivo maior

Visto que os estudos pré-clínicos com animais apresentam uma plausibilidade mecanicista para o papel da microbiota intestinal no tratamento do TDM, as pesquisas clínicas têm objetivado entender o poder translacional desses achados. Na tabela 1 é sumarizado os principais estudos sobre o tema, nos últimos 5 anos, contemplando microrganismos estudados e ação observada.

Tabela 1 – Estudos clínicos publicados nos entre 2016 e 2021 sobre a ação de probióticos na melhora do transtorno depressivo maior.

Microrganismo estudado	Achados	Autor
<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23; <i>B. lactis</i> W51 e W52; <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37; <i>L. brevis</i> W63; <i>L. casei</i> W56; <i>L. salivarius</i> W24; <i>Lactococcus lactis</i> W19 e W58 (total de células 1×10^{10} UFC/dia)	Melhora da reatividade cognitiva no grupo tratado com probiótico. / Reatividade Cognitiva	(48)
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 e <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 (total de 1×10^9 UFC/dia)	Diminuição no escore BDI e razão quinurenina/triptofano sérica em comparação com o placebo. / Metabolismo do Triptofano	(49)
<i>Clostridium butyricum</i> MIYAIRI 588 (CBM588) (Total: 60 mg/d)	Redução em 50% nos escores HAMD-17, BDI e BAI. / Redução da Inflamação	(50)
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v (LP299v) (Total: 2 capsulas por dia contendo 1×10^9 UFC/dia)	Melhora no desempenho cognitivo. / Diminuição da concentração de quinurenina e melhora no metabolismo do Triptofano	(51)
<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23; <i>B. lactis</i> W51 e W52; <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22; <i>L. casei</i> W56; <i>L. paracasei</i> W20; <i>L. plantarum</i> W62; <i>L. salivarius</i> W24; <i>L. lactis</i> W19 (Total $7,5 \times 10^9$ UFC/dia)	Melhora nos sintomas psiquiátricos. / Redução da Inflamação	(52)
<i>Lactobacillus casei</i> W56; <i>L. acidophilus</i> W22; <i>L. paracasei</i> W20; <i>L. salivarius</i> W24; <i>L. plantarum</i> W62; <i>Lactococcus lactis</i> W19; <i>Bifidobacterium. lactis</i> W51 e W52; <i>B. plantarum</i> W62 (Total: $7,5 \times 10^9$ UFC/dia)	Redução da expressão do gene IL-6. / Redução da Inflamação	(53)
<i>Lactobacillus acidophilus</i> (2×10^9 UFC/g); <i>L. casei</i> (2×10^9 UFC/g); <i>Bifidobacterium bifidum</i> (2×10^9 UFC/g)	Melhora nos marcadores metabólicos e no escore de BDI. / Metabolismo do Triptofano	(54)
<i>Lactobacillus helveticus</i> R0052; <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 (TOTAL: 3×10^9 UFC/dia)	Redução nos escores MADRS e QIDS-SR16 / Redução da Inflamação	(55)

Akkasheh e colaboradores (54), avaliaram os efeitos da administração de probiótico composto pelos microrganismos *Lactobacillus acidophilus* (2×10^9 UFC/g), *Lactobacillus*

casei (2×10^9 UFC/g) e *Bifidobacterium bifidum* (2×10^9 UFC/g) por 8 semanas, na depressão por meio do Inventário de Depressão de Beck (BDI, do inglês *Beck Depression Inventory*) e marcadores do metabolismo da insulina entre pacientes com TDM. Os achados demonstram que o probiótico teve efeitos benéficos nos *escores* do BDI e insulina em comparação com o placebo, ainda que a administração tenha sido feita apenas por 8 semanas. Os autores sugerem que a ação se deva ao aumento dos níveis plasmáticos de triptofano. Por conta da modulação da microbiota intestinal, ocorre um aumento da disponibilidade de triptofano para o hospedeiro, resultando em um equilíbrio do metabolismo do triptofano, consequentemente melhorando a produção de serotonina (54, 56), neurotransmissor chave no TDM.

Kazemi e colaboradores (49) observaram que o tratamento com *L. helveticus* e *B. longum* a uma dosagem de dez bilhões de unidades formadoras de colônias (10×10^9 UFC) por 8 semanas resultou em uma diminuição significativa dos *escores* de BDI em comparação ao grupo que recebeu placebo. No entanto nesse estudo não foi observado alterações nos níveis séricos de triptofano, mas foi demonstrado que o tratamento resultou em uma diminuição da razão quinurenina/triptofano sérica em comparação com o placebo, demonstrando que a ação pode ser derivada de uma via mediada pelo metabolismo do triptofano.

Nesse sentido, Rudzki e colaboradores (51) mostraram que, de fato, o tratamento com 2 capsulas por dia contendo 10×10^9 UFC/por capsula da bactéria *Lactobacillus plantarum* 299v (LP299v) por 8 semanas melhorou o desempenho cognitivo em pacientes com TDM, provavelmente via a diminuição da concentração de quinurenina. Interessantemente, recentemente foi mostrado que o aumento das concentrações de quinurenina apresenta relação com o desenvolvimento de sintomas de depressão (57), mostrando o importante papel dessa via na modulação do TDM.

Adicionalmente, probióticos parecem atuar por outras vias além da modulação do triptofano. Reiter e colaboradores (53) mostraram que a administração de diversas cepas de bactérias dos gêneros *Lactobacillus*, *Lactococcus* e *Bifidobacterium*, na concentração de $7,5 \times 10^9$ UFC por sachê por 4 semanas (Tabela 1), resultou na diminuição de marcadores pró-inflamatórios, como IL-6, de pacientes diagnosticados com TDM.

Ainda agindo na redução da inflamação, Miyaoka e colaboradores (50) mostraram que após 8 semanas de tratamento com o probiótico da cepa *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 (CBM588) 60 mg/dia associado a antidepressivos, os pacientes com TDM apresentaram remissão nos *escores* de depressão analisado pelo Escala de avaliação para depressão de Hamilton (HAM-D), Inventário de ansiedade de Beck (BAI) e BDI comparado ao grupo que recebeu apenas antidepressivo. Além disso, Wallace e colaboradores (55) mostraram que o tratamento com probióticos compostos por *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 parece apresentar efeitos após 4 semanas de tratamento, melhorando sintomas afetivos como humor e anedonia, tempo significativamente menor que as 8 semanas dos estudos até então.

Entretanto, Chahwan e colaboradores (48) mostraram que o tratamento de pacientes com TDM com um coquetel com diversas bactérias, (total de células 1×10^{10} UFC/dia), por 8 semanas não resultou em diferenças significativas entre o grupo placebo e o grupo TDM, porém apresentou uma melhora da reatividade cognitiva no grupo com TDM medida pelo Índice de Leiden de Sensibilidade à Depressão. Este índice é composto por um questionário onde é possível observar atitudes disfuncionais que são ativadas em situações estressantes em pacientes com depressão, prevendo um episódio depressivo. Portanto, esse resultado sugere que os probióticos influenciam o pensamento e cognição, atuando potencialmente nos processos cognitivos que contribuem para a depressão.

Como observado, as cepas estudadas pertencem os gêneros *Bifidobacterium*,

Lactobacillus e *Lactococcus*, sendo que todos são conhecidos pela produção de ácido láctico a partir da fermentação de carboidratos. Essa produção pode contribuir para os efeitos prebióticos na saúde mediados por SCFAs, os quais resultam em um efeito anti-inflamatório, inibindo a síntese de Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF alfa) e IL-6. Além disso, essas bactérias podem produzir bacteriocinas que inibem o crescimento de outras bactérias associadas a quadros de disbiose. Interessantemente, tanto o gênero *Bifidobacterium* quanto *Lactobacillus* apresentam a presença de pili na superfície celular, tendo uma importante interação com a mucosa intestinal pois ajuda na integridade da barreira intestinal pela estimulação de muco e na imunomodulação (58, 59). Na tabela 2 consta um resumo dos estudos clínicos analisados com seus respectivos gêneros bacterianos e mecanismos de ação.

Tabela 2 – Resumo estudos clínicos, bactérias utilizadas e seus respectivos mecanismos de ação.

Estudo	Gênero bacteriano	Ação/Via
(49)	<i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i>	Triptofano
(51)	<i>Lactobacillus</i>	Triptofano
(54)	<i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i>	Triptofano
(52)	<i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i>	Inflamação
(53)	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> e <i>Lactococcus</i>	Inflamação
(55)	<i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i>	Inflamação
(50)	<i>Clostridium</i>	Inflamação
(48)	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> e <i>Lactococcus</i>	Reatividade Cognitiva

Educação alimentar, microbiota e o transtorno depressivo maior

É notório na literatura científica a eficácia dos probióticos na melhora dos sintomas depressivos e outros parâmetros metabólicos, mesmo quando utilizado por poucas semanas. Entretanto, sabe-se que o uso de probióticos é realizado normalmente apenas para reestabelecer a microbiota intestinal quando deficitária, não por anos. Por isso, para manter o efeito benéfico que estes trazem é necessário um estilo de vida propício para isso. Uemura e colaboradores (60), examinaram os efeitos de uma intervenção de educação nutricional com foco na composição da microbiota intestinal na obesidade e nos fatores psicológicos entre mulheres obesas. Os autores observaram que com apenas 8 semanas de intervenção o peso corporal, o índice de massa corporal, a circunferência da cintura e o escore da escala de depressão diminuíram significativamente, enquanto melhorias significativas foram encontradas na autoavaliação da saúde e diversidade do microbioma. Além disso, após a intervenção, a ingestão de fibra alimentar, a frequência de consumo de vegetais e a frequência de consumo de leite e derivados aumentaram significativamente no grupo intervenção em comparação com o grupo controle, sendo possível observar que para manter a longo prazo uma microbiota intestinal a dieta exerce grande influência.

O mesmo se observa no estudo realizado por Park e colaboradores (61), onde examinou-se os efeitos dos flavonoides presentes no suco de laranja, e foi visto que o mesmo teve efeito benéfico sobre os sintomas de depressão e no microbioma intestinal dos participantes. Além disso, a intervenção com flavonoides por 8 semanas alterou a composição e diversidade da microbiota intestinal em pacientes com depressão, diminuindo significativamente a pontuação da Escala de Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (CES-D).

4. Considerações finais

O TDM é um transtorno com alto impacto para o paciente, família e sociedade. Os tratamentos convencionais apresentam limitações importantes, como tempo de início do efeito, tolerabilidade, resistência ao tratamento e ineficácia em 1/3 dos pacientes, o que resulta na necessidade de novas estratégias de tratamentos. Nesse sentido, a presente revisão apresenta não só um racional fisiopatológico, mas também uma série de estudos clínicos mostrando os potenciais benefícios dos probióticos para o tratamento do TDM. Os dados indicam que a intervenção com probióticos resulta em melhoria dos escores analisados nos estudos, com tempo de ação e mecanismos diferentes, como pela via de produção de SCFAs, reduzindo o pH intestinal e retardando o crescimento de bactérias patogênicas, além disso, podendo ser também pela via imunológica, levando a produção de IgA e redução da inflamação sistêmica. Ademais, outro mecanismo utilizado pelos probióticos é a ação devido aos seus metabolitos como pelo aumento dos níveis plasmáticos de triptofano e a diminuição da concentração de quinurenina, consequentemente melhorando a produção de serotonina. Há inúmeros mecanismos descritos para a ação dos probióticos, porém independente da via utilizada seus efeitos são benéficos e muitas vezes conseguem agir por mais de uma via simultaneamente. Dentre as bactérias mais utilizadas nos estudos estão linhagens pertencentes aos gêneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* e *Clostridium*. No entanto, o uso de probióticos não é uma solução definitiva, assim, outros parâmetros precisam ser adequados, como a dieta do paciente e práticas de exercícios físicos.

5. Referências

1. Coryell W. Transtornos Depressivos. Manual MSD Versão para Profissionais da saúde, 2018. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/transtornos-psiqui%C3%A1tricos/transtornos-do-humor/transtornos-depressivos>. Acesso em: 01 nov. 2021.
2. WHO, World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
3. Opas, Organização Pan-Americana da Saúde. Depressão. 2017. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>.
4. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing Depression from the Microbiota–Gut–Brain Axis. International Journal of Molecular Sciences. 2018. 19(6): 1592.
5. Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. N Engl J Med. 2008. 358 (1): 55-68.
6. Winter G, et al. Gut microbiome and depression: what we know and what we need to know. Rev Neurosci. 2018; 29(6): 629-643.
7. Oliveira SLB, Moraes EC. A Microbiota Intestinal Influencia o Comportamento. Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC). Com Ciência – Revista Eletrônica de Jornalismo Científico. 2018. Disponível em: <https://www.comciencia.br/microbiota-intestinal-influencia-o-comportamento>.
8. Salgueiro CSL. “O segundo cérebro”: da microbiota entérica à saúde cerebral. [Dissertação]. Universidade da Beira Interior – Ciências da Saúde. Covilhã, 2019. Disponível em: https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/8684/1/6912_14710.pdf.
9. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, Wang W, Tang W, Tan Z, Shi J, Li L, Ruan B. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. Brain Behav Immun. 2015; 48: 186-94.
10. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, Kennedy PJ, Beers S, Scott K, Moloney G, Hoban AE, Scott L, Fitzgerald P, Ross P, Stanton C, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. J Psychiatr Res. 2016; 82:109-18.
11. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. Nature. 2016; 535(7610): 75-84.
12. Kennedy PJ, Murphy AB, Cryan JF, Ross PR, Dinan TG, Stanton C. Microbiome in brain function and

- mental health. *Trends in Food Science & Technology* 2016; 57: 289–301.
13. Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF, O'Leary OF. Adult Hippocampal Neurogenesis Is Regulated by the Microbiome. *Biol Psychiatry*. 2015; 78(4): e7-9.
 14. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*. 2015; 277:32-48.
 15. Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC. Microbes and mental health: A review. *Brain Behav Immun*. 2017; 66:9-17.
 16. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, Kubo C, Koga Y. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004. 558(Pt 1): 263-275.
 17. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817: 177-94.
 18. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6:369-88.
 19. Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, Sampson L, Vivier PM, Galea S. Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020; 3(9): e2019686.
 20. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(5): 288-298.
 21. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, Kitzman DW, Kushugulova A, Marotta F, Yadav H. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging*. 2018; 4(4): 267-285.
 22. Bull MJ, Plummer NT. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas)*. 2014; 13(6): 17-22.
 23. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*; 2018; 361: k2179.
 24. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and symbiotic: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 2012: 872716.
 25. Ranjan R, Rani A, Metwally A, McGee HS, Perkins DL. Analysis of the microbiome: Advantages of whole genome shotgun versus 16S amplicon sequencing. *Biochem Biophys Res Commun*. 2016; 469(4): 967-77.
 26. Hugon P, Dufour JC, Colson P, Fournier PE, Sallah K, Raoult D. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(10): 1211-1219.
 27. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, Arumugam M, Kultima JR, Prifti E, Nielsen T, Juncker AS, Manichanh C, Chen B, Zhang W, Levenez F, Wang J, Xu X, Xiao L, Liang S, Zhang D, Zhang Z, Chen W, Zhao H, Al-Aama JY, Edris S, Yang H, Wang J, Hansen T, Nielsen HB, Brunak S, Kristiansen K, Guarner F, Pedersen O, Doré J, Ehrlich SD; MetaHIT Consortium, Bork P, Wang J; MetaHI. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nat Biotechnol*. 2014; 32(8): 834-41.
 28. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2019; 474 (11): 1823-1836.
 29. Korem T, Zeevi D, Suez J, Weinberger A, Avnit-Sagi T, Pompan-Lotan M, Matot E, Jona G, Harmelin A, Cohen N, Sirota-Madi A, Thaiss CA, Pevsner-Fischer M, Sorek R, Xavier R, Elinav E, Segal E. Growth dynamics of gut microbiota in health and disease inferred from single metagenomic samples. *Science*. 2015; 349(6252): 1101-1106.
 30. Cantarel BL, Lombard V, Henrissat B. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. *PLoS One*. 2012; 7(6): e28742.
 31. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016; 165(6): 1332-1345
 32. Koropatkin NM, Cameron EA, Martens EC. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol*. 2012; 10(5): 323-35.
 33. Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeken J, deRoos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffey PJ, Rudensky AY. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature*. 2013; 504 (7480): 451-5.
 34. Macia L, Tan J, Vieira AT, Leach K, Stanley D, Luong S, Maruya M, Ian McKenzie C, Hijikata A, Wong C, Binge L, Thorburn AN, Chevalier N, Ang C, Marino E, Robert R, Offermanns S, Teixeira MM, Moore RJ, Flavell RA, Fagarasan S, Mackay CR. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat. Commun*. 2015; 6: 6734.
 35. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019; 16, 35–56.
 36. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*. 2015; 125(3): 926-

- 938.
37. Forsythe P, Kunze WA. Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci.* 2013. 70 (1): 55-69.
 38. Bharwani A, Mian MF, Surette MG, Bienenstock J, Forsythe P. Oral treatment with *Lactobacillus rhamnosus attenuates* behavioural deficits and immune changes in chronic social stress. *BMC Med.* 2017; 15(1):7.
 39. Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, Duan Y, Jin F. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience.* 2015; 310: 561-77.
 40. Lee CH, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol.* 2019; 10:1696.
 41. Ho P, Ross DA. More Than a Gut Feeling: The Implications of the Gut Microbiota in Psychiatry. *Biological psychiatry.* 2017; 81(5): e35–e37.
 42. Kéri S, Szabó C, Kelemen O. Expression of Toll-Like Receptors in peripheral blood mononuclear cells and response to cognitive-behavioral therapy in major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2014; 40: 235–243.
 43. Koopman M, El Aidy S. Depressed gut? The microbiota-diet-inflammation triad in depression. *Current Opinion in Psychiatry.* 2017; 30(5): 369–377.
 44. Moludi J, Khedmatgozar H, Nachvak SM, Abdollahzad H, Moradinazar M, Sadeghpour Tabaei A. The effects of co-administration of probiotics and prebiotics on chronic inflammation, and depression symptoms in patients with coronary artery diseases: a randomized clinical trial. *Nutritional Neuroscience.* 2022; 25(8): 1659-1668.
 45. Dwivedi Y. Brain-derived neurotrophic factor: role in depression and suicide. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009; 5:433-49.
 46. Heidarzadeh-Rad N. Effects of a Psychobiotic Supplement on Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels in Depressive Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. *J Neurogastroenterol Motil.* 2020; 26(4): 486-495.
 47. Yong SJ, Tong T, Chew J, Lim WL. Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. *Front. Neurosci.* 2020; 13:1361.
 48. 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. *Journal of Affective Disorders.* 2019; 253: 317-326.
 49. 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.* 2018; 38(2): 522-528.
 50. Miyaoka T, Kanayama M, Wake R, Hashioka S, Hayashida M, Nagahama M, Okazaki S, Yamashita S, Miura S, Miki H, Matsuda H, Koike M, Izuhara M, Araki T, Tsuchie K, Azis IA, Arauchi R, Abdullah RA, Oh-Nishi A, Horiguchi J. *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. *Clinical Neuropharmacology.* 2018; 41:151-155.
 51. 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;* 2018; 100:213-222.
 52. Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, Hamm C, Mörkl S, Bengesser SA, Fellendorf FT, Lahousen-Luxenberger T, Leitner-Afschar B, Schögl H, Amberger-Otti D, Wurm W, Queissner R, Birner A, Falzberger VS, Painold A, Fitz W, Wagner-Skacel J, Brunnmayr M, Rieger A, Maget A, Unterweger R, Schwalsberger K, Reininghaus B, Lenger M, Bastiaanssen TFS, Dalkner N. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2020; 12 (11): 3422.
 53. Reiter A, Bengesser SA, Hauschild AC, Birkl-Töglhofer AM, Fellendorf FT, Platzer M, Färber T, Seidl M, Mendel LM, Unterweger R, Lenger M, Mörkl S, Dalkner N, Birner A, Queissner R, Hamm C, Maget A, Pilz R, Kohlhammer-Dohr A, Wagner-Skacel J, Kreuzer K, Schögl H, Amberger-Otti D, Lahousen T, Leitner-Afschar B, Haybäck J, Kapfhammer HP, Reininghaus E. Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder—Preliminary Results of the PROVIT Study. *Nutrients.* 2020; 12(9): 2575.
 54. Akkashah 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(3): 315–320.

55. Wallace CJK, Milev RV. The Efficacy, Safety, and Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results from an Open-Label Pilot Study. *Front. Psychiatry*. 2021; 12: 618279.
56. Gao K, Mu CL, Farzi A, Zhu WY. Tryptophan Metabolism: A Link Between the Gut Microbiota and Brain. *Adv Nutr*. 2020; 11(3): 709-723.
57. Sakurai M, Yamamoto Y, Kanayama N, Hasegawa M, Mouri A, Takemura M, Matsunami H, Miyauchi T, Tokura T, Kimura H, Ito M, Umemura E, Boku AS, Nagashima W, Tonoike T, Kurita K, Ozaki N, Nabeshima T, Saito K. Serum Metabolic Profiles of the Tryptophan-Kynurenine Pathway in the high risk subjects of major depressive disorder. *Sci Rep*. 2020; 10 (1): 1961.
58. O'callaghan A, Van Sinderen D. Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Frontiers in Microbiology*. 2016; 7: 925.
59. Sanders ME, Benson A, Lebeer S, Merenstein DJ, Klaenhammer TR. Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Current Opinion in Biotechnology* 2018; 49: 207–216.
60. Uemura M, Hayashi F, Ishioka K, Ihara K, Yasuda K, Okazaki K, Omata J, Suzutani T, Hirakawa Y, Chiang C, Aoyama A, Ohira T. Obesity and mental health improvement following nutritional education focusing on gut microbiota composition in Japanese women: a randomised controlled trial. *Eur J Nutr*. 2019; 58: 3291–3302.
61. Park M, Choi J, Lee HJ. Flavonoid-Rich Orange Juice Intake and Altered Gut Microbiome in Young Adults with Depressive Symptom: A Randomized Controlled Study. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1815.