

DEPRESSÃO, PROBIÓTICOS E NUTRIÇÃO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Marcielle Toaldo da Silva¹; Natasha Gazzolla Sporquio²; Carina Boeck³

RESUMO

Este trabalho objetiva analisar dados publicados sobre uma possível ação potencializadora dos nutrientes dietéticos no efeito de probióticos nos transtornos depressivos. Para isso, foi realizada uma revisão de literatura do tipo integrativa com o uso dos descritores “*depression*”, “*food*” e “*probiotic*” por meio da análise de artigos publicados nos últimos cinco anos. A partir da busca, 420 publicações foram encontrados e após análise 14 artigos foram selecionados. Com o presente estudo, foi possível identificar que a nutrição tem sido alvo de pesquisas na área de saúde mental, pois, além de contribuir para a conservação da microbiota intestinal, pode aumentar o número de bactérias benéficas, os quais possuem relevância quando associados à saúde mental.

Palavras-chave: Bactérias; Nutrientes; Psiquiatria; Saúde Mental.

ABSTRACT

This study aims to analyze published data regarding a possible effect of dietary nutrients associated to probiotics on depressive disorders. To this end, an integrative literature review was carried out using the keywords “*depression*”, “*food*” and “*probiotic*” of articles published in the last five years. In this search, from 420 articles 14 were selected after analytical reading. With the present study, it was possible to identify that nutrition has been the studied in mental health, as well as, has been able to preserve the intestinal microbiota, and may increase the number of beneficial bacteria, which are relevant to the psychiatry disorders.

Keywords: Bacteria; Nutrients; Psychiatry; Mental Health.

Eixo Temático: Atenção Integral e Promoção à Saúde.

1. INTRODUÇÃO

A Associação Americana de Psiquiatria, por meio do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-5-TR (APA, 2023), caracteriza os Transtornos Depressivos como um distúrbio psiquiátrico em que o indivíduo apresenta humor deprimido e anedonia de forma intensa por um período de, no

¹Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida, Universidade Franciscana - marcielle.toaldo@ufn.edu.br

²Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida, Universidade Franciscana - natasha.gazzolla@ufn.edu.br

³Programa de Pós-graduação em Nanociências, Mestrado em Ciências da Saúde e da Vida, Universidade Franciscana - carina.boeck@ufn.edu.br

mínimo 2 semanas.

A depressão maior é o subgrupo de transtornos depressivos com maior incidência e prevalência global entre 1990-2017, segundo os colaboradores do *GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence* (2018). Além disso, estudos epidemiológicos indicam que a depressão apresentou um aumento mundial de 27,6% em 2020, primeiro ano de pandemia devido a pandemia da COVID-19 (Santomauro *et al.*, 2021). No Brasil, em 2021, um estudo populacional encontrou uma prevalência de 11,3% dessa fisiopatologia, sendo o Rio Grande do Sul o estado com maior índice (Brasil, 2022), compreendendo aumento de 6,6 vezes nos quadros de depressão moderada ou grave e aumento de 7,4 vezes nos diagnósticos de ansiedade (Feter *et al.*, 2021).

A alimentação é considerada fundamental e um fator importante para a saúde mental, pois apresenta protagonismo dentre os fatores de estilo de vida associados a quadros de depressão (Sarris *et al.*, 2015). Isso ocorre devido ao mecanismo fisiopatológico dos transtornos psiquiátricos, indicando que os alimentos podem alterar os níveis dos marcadores inflamatórios, quanto esses influenciarem o episódio depressivo (Haghighatdoost *et al.*, 2019). Outro componente da dieta que apresenta um possível efeito benéfico na microbiota intestinal e, conseqüentemente, nos quadros depressivos, são os probióticos (Liu; Walsh; Sheehan, 2019). Essa influência é explicada pela relação entre cérebro e intestino, na rede de comunicação entre esses dois órgãos, com impactos positivos ou negativos (Foster; Neufeld, 2013). Com isso, o presente estudo tem como objetivo analisar publicações sobre a possível ação potencializadora dos nutrientes dietéticos no efeito de probióticos em pessoas com transtornos depressivos.

2. METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão integrativa. Portanto, a busca e análise crítica de estudos publicados foi realizada sem o uso de protocolos rígidos e critérios sistemáticos, podendo estar sujeita à subjetividade dos autores (Cordeiro *et al.*, 2007). Para iniciar o estudo, foi realizada a seguinte pergunta norteadora: “os nutrientes dietéticos possuem efeito potencializador na ação dos probióticos?”.

As bases de dados *online* utilizadas foram PubMed, Scielo e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e a busca por materiais ocorreu no mês de agosto de 2023. Para tal, utilizou-se o operador booleano “and” e os descritores “depression”, “food” e “probiotic”. Como critérios de inclusão empregados nesta revisão, selecionou-se artigos publicados nos últimos cinco anos (2018-2023) em inglês. Já como critério de exclusão, foram removidas revisões de literatura, estudos não coerentes com o objetivo dessa pesquisa e ensaios realizados em animais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Inicialmente, foram encontradas 420 publicações. Porém, com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão durante a leitura dos títulos e resumos dos respectivos estudos, esse número reduziu-se para 21. Após a leitura na íntegra dos materiais, foram selecionados 14 artigos para compor esta revisão. Os artigos selecionados encontram-se listados e detalhados no Quadro 1.

Quadro 1. Principais contribuições dos artigos selecionados.

REFERÊNCIA E TIPO DE ESTUDO	RESULTADOS PRINCIPAIS
Reininghaus <i>et al.</i> (2020) Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado.	A suplementação de probióticos e vitamina B7 por 4 semanas apresentou efeito benéfico geral do tratamento clínico, com melhora na sintomatologia depressiva, regulação positiva do metabolismo da vitamina B7 e aumento de bactérias intestinais benéficas.
Tian <i>et al.</i> (2022) Ensaio clínico randomizado.	O efeito do probiótico na microbiota intestinal e no metabolismo do triptofano demonstrou melhor efeito antidepressivo ao reduzir, significativamente, a produção de serotonina sérica.
Hulkkonen <i>et al.</i> (2021) Ensaio clínico randomizado.	Os sintomas depressivos e de ansiedade oscilaram durante a gravidez e o período pós-parto de 12 meses. A intervenção com probióticos e/ou óleo de peixe tiveram efeitos modestos nos sintomas de depressão.
Karakula-Juchnowicz <i>et al.</i> (2019) Ensaio clínico randomizado.	Os resultados desta interação bidirecional entre uma dieta isenta de glúten e a microbiota, observados após 12 semanas de intervenção, sugere que a combinação dessa dieta com a suplementação probiótica é essencial para a inibição da cascata imuno-inflamatória.
Schaub <i>et al.</i> (2022) Ensaio clínico randomizado.	Um tratamento probiótico complementar melhora os sintomas depressivos, juntamente com alterações na microbiota intestinal e no cérebro.

Chen, <i>et al.</i> (2021) Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado.	A gravidade da depressão reduziu significativamente, mas os marcadores de inflamação, permeabilidade intestinal e a composição da microbiota intestinal não alteraram significativamente após intervenção com probiótico (<i>Lactobacillus plantarum</i> PS128).
Lee et al. (2021) Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado.	O grupo que utilizou o probiótico NVP-1704 (uma mistura de <i>Lactobacillus reuteri</i> NK33 e <i>Bifidobacterium adolescentis</i> NK98) teve uma redução mais significativa nos sintomas depressivos no período de 4 e 8 semanas de tratamento. Já nos sintomas de ansiedade, essa redução significativa ocorreu no período de 4 semanas em comparação com o grupo placebo.
Kim <i>et al.</i> (2021) Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado.	O grupo de idosos que consumiu probióticos apresentou maior melhora no teste de flexibilidade mental e no escore de estresse do que o grupo placebo. Ao contrário do placebo, os probióticos aumentaram significativamente o nível sérico da neurotrofina BDNF (Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro).
Raygan <i>et al.</i> (2018) Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado.	A co-suplementação de vitamina D e probióticos, após 12 semanas, induziu melhora nos parâmetros de saúde mental, proteína C reativa de alta sensibilidade sérica, óxido nítrico plasmático, capacidade antioxidante total plasmática, controle glicêmico e níveis de colesterol HDL.
Raygan, Ostadmohammadi e Asemi (2019) Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado.	A co-suplementação de probióticos e selênio em pessoas diabéticas com doença coronariana melhorou os indicadores de saúde mental e perfis metabólicos, como glicose em jejum, insulina sérica, resistência a insulina, sensibilidade aumentada à insulina e perfil lipídico.
Jamilian <i>et al.</i> (2018) Ensaio clínico randomizado.	A co-administração de probiótico e selênio por 12 semanas induziu melhora nos parâmetros de saúde mental, níveis séricos de testosterona total, hirsutismo, proteína C reativa de alta sensibilidade, capacidade antioxidante total, níveis de glutatona total e níveis de malondialdeído.
Ostadmohammadi <i>et al.</i> (2019) Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado.	A co-administração de vitamina D e probióticos por 12 semanas induziu melhora nos parâmetros de saúde mental, testosterona sérica total, hirsutismo, proteína C reativa de alta sensibilidade, capacidade antioxidante total do sangue, níveis de glutatona total e níveis de malondialdeído.
Ustaoglu, Tek e Yildirim (2023) Ensaio clínico randomizado.	Uma dieta baixa em FODMAP (oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentados) diminuiu a gravidade dos sintomas da síndrome e melhorou a qualidade de vida das mulheres. Contudo, nenhuma evidência indicou que a associação da dieta com baixo FODMAP e probióticos fosse mais benéfica.

Em indivíduos internados, foi possível observar melhoras dos sintomas no grupo intervenção e no grupo placebo. Contudo, o grupo que suplementou com o probiótico composto por *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. paracasei*, *L. plantarum*, *L. Salivarius*, *L. lactis* e biotina (B7) apresentou um número mais elevado de vias metabólicas e reguladoras de inflamação, provavelmente pelo incremento das bactérias benéficas e pelas propriedades anti-inflamatórias e anti-apoptóticas da vitamina B7 (Reininghaus *et al.*, 2020). Já o uso de *B. breve* em indivíduos

depressivos não internados apresentou melhor efeito antidepressivo do que o grupo placebo. Esses resultados indicam que a cepa poderia reduzir significativamente e em maior extensão a renovação da serotonina sérica em comparação com o placebo, em virtude de alterações na microbiota intestinal e no metabolismo do triptofano (aminoácido precursor da serotonina) (Tian *et al.*, 2022).

Em mulheres com sintomas depressivos e ansiosos maternos pré e pós-natais, a intervenção com probióticos e óleo de peixe apresentaram efeitos modestos nos sintomas, resultando em um aumento pequeno nas pontuações das escalas utilizadas durante a gravidez. Contudo, no mesmo estudo, foi possível observar uma relação entre a alimentação da mãe e os sintomas, indicando que uma dieta de boa qualidade nutricional correlaciona-se com menos sintomas depressivos e ansiosos (Hulkkonen *et al.*, 2021).

Estudos confirmaram o efeito benéfico dos probióticos em pessoas com depressão, o efeito proposto dos probióticos no estado mental envolve não apenas uma melhoria na integridade da parede intestinal e supressão da inflamação, mas também, a regulação do hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) eixo, afetando assim a resposta à modulação de estresse (Karakula-Juchnowicz *et al.*, 2019). A ativação neural dos circuitos de estresse pela microbiota pode afetar diretamente o funcionamento do sistema nervoso central e a ativação do eixo HPA e a secreção excessiva de cortisol são fatores potenciais que levam à ruptura da integridade da parede intestinal, à ativação de macrófagos e à secreção de moléculas pró-inflamatórias (Schaub *et al.*, 2022).

Em relação aos estudos que analisaram a saúde mental dos participantes como um todo, houve melhora nos parâmetros analisados em indivíduos com diabetes que suplementaram probióticos com vitamina D e probióticos com selênio (Raygan *et al.*, 2018; Raygan *et al.*, 2019). O mesmo foi encontrado em estudos em mulheres com ovários policísticos que suplementaram probióticos com vitamina D e probióticos com selênio (Jamilian *et al.*, 2018; Ostadmohammadi *et al.*, 2019).

Nos transtornos depressivos e relacionados, a sintomatologia apresentou melhoras significativas devido o efeito dos probióticos nos mecanismos de inflamação e estresse oxidativo, potencialmente via o eixo intestino-cérebro (Raygan *et al.*, 2018; Raygan *et al.*, 2019; Jamilian *et al.*, 2018; Ostadmohammadi *et al.*,

2019). Em mulheres com síndrome do intestino irritável, não foi possível encontrar dados significativos sobre o uso de probióticos com uma dieta de baixo teor de FODMAPs (redução de oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentados), visto que a dietoterapia por si só gera benefícios, reduzindo significativamente a sintomatologia da doença, melhorando a qualidade de vida das pessoas e, conseqüentemente, a saúde mental (Ustaoglu; Tek; Yildirim, 2023).

Partindo deste contexto ocorre que a inflamação e permeabilidade intestinal, a microbiota intestinal e a depressão estão interligadas. Se observa que os níveis de marcadores de inflamação, incluindo interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e proteína C reativa (PCR), foram significativamente mais elevados em pessoas com transtornos depressivos. Contudo, o uso de probiótico por 8 semanas não induziu alteração nos marcadores zonulina (proteínas de barreira intestinal) e na composição da microbiota intestinal. Provavelmente, inflamação sistêmica em pessoas com depressão possa ser causada pela translocação bacteriana devido ao intestino permeável (Chen *et al.*, 2021).

Esse resultado foi confirmado em adultos saudáveis com sintomas subclínicos de ansiedade e depressão, os quais apresentaram melhora após 8 semanas de suplementação com o probiótico NVP-1704 composto pelas cepas *L. reuteri* and *B. adolescentes*; sugerindo fortemente que a neuroinflamação desempenha um papel importante na fisiopatologia da depressão, ansiedade e insônia (Lee *et al.* 2021).

Do ponto de vista clínico, as melhorias induzidas pela dieta na diversidade e função do microbioma intestinal têm o potencial de melhorar a saúde mental, afetando o eixo intestino-cérebro, potencialmente reduzindo os mecanismos neuroinflamatórios. Nesse sentido, os probióticos como parte de uma dieta saudável, têm recebido cada vez mais atenção, especialmente em idosos. Nesse grupo de pessoas, aqueles que suplementaram com probióticos apresentaram maior melhora no teste de flexibilidade mental e no escore de estresse do que no grupo do placebo. Ao contrário do placebo, os probióticos aumentaram significativamente o nível sérico da neurotrofina BDNF (Kim *et al.*, 2021).

As presentes descobertas destacam a função do eixo intestino-cérebro no transtorno depressivo maior e enfatizam o potencial das abordagens de tratamento

relacionadas à microbiota como terapias acessíveis, pragmáticas e não estigmatizantes para melhorar a eficácia dos tratamentos atuais na depressão (Schaub *et al.*, 2022).

4. CONCLUSÃO

Com o presente estudo, identifica-se que a alimentação tem sido alvo de pesquisas por realizar uma função importante na conservação da microbiota intestinal saudável, a qual possui relevância quando associada à saúde mental. Sabe-se que cada dieta pode exercer um diferente efeito sobre a microbiota intestinal, podendo aumentar o número de bactérias benéficas à saúde.

Portanto o entendimento do eixo intestino-cérebro e da disbiose contribuem para o tratamento das doenças psiquiátricas. Salientando que a utilização de específicas cepas probióticas mostram-se seguras e benéficas a pessoas com quadro clínico de transtornos depressivos e/ou propensos ao estresse, ansiedade e depressão. Os probióticos reduzem a sintomatologia de tais doenças melhorando assim a qualidade de vida do paciente.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi apoiado pelo CAPES com benefício número 001 (NGS); CNPq/Brasil sob número 308332/2022-9 (CB).

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5-TR**. 5.ed. rev. Porto Alegre: Artmed, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2021**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em:

<https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-b>



[rasil-2021-estimativassobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-d-e-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas](#). Acesso: 18 de setembro de 2023.

CHEN, H. M. *et al.* Psychophysiological Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in Patients with Major Depressive Disorder: A Preliminary 8-Week Open Trial. **Nutrients**, 13(11), 3731, 2021.

CORDEIRO, A. M. *et al.* Revisão sistemática: uma revisão narrativa. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 34, n. 6, 2017.

GDB 2017 DISEASE AND INJURY INCIDENCE AND PREVALENCE COLLABORATORS. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1789-1858, 2018.

FETER, N. *et al.* Sharp increase in depression and anxiety among Brazilian adults during the COVID-19 pandemic: findings from the PAMPA cohort. **Public Health**, v. 190, p. 101-107, 2021.

FOSTER, J. A.; NEUFELD, K. M. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. **Trends in Neurosciences**, v. 36, n. 5, p. 305-312, 2013.

HAGHIGHATDOOST, F. *et al.* Association between the dietary inflammatory index and common mental health disorders profile scores. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 4, 2019.

HULKKOREN, P. *et al.* The efficacy of probiotics and/or n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids intervention on maternal prenatal and postnatal depressive and anxiety symptoms among overweight and obese women. **Journal of Affective Disorders**, v. 289, p. 21-30, 2021.



JAMILIAN, M. *et al.* The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Ovarian Research**, v. 11, n. 1, p. 80, 2018.

KARAKULA-JUCHNOWICZ, H. *et al.* The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol. **Nutr J**. 2019. Aug 31;18(1):50.

KIM, C.S. *et al.* Probiotic Supplementation Improves Cognitive Function and Mood with Changes in Gut Microbiota in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. 1;76(1):32-40, 2021.

LEE, H.J. *et al.* Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Nutrients**. 2021 Jul 30;13(8):2660, 2021.

LIU, R. T.; WALSH, R. F. L.; SHEEHAN, A. E. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 102, p. 13-23, 2019.

OSTADMOHAMMADI, V. *et al.* Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Ovarian Research**, v. 12, n. 1, p. 5, 2019.

REININGHAUS, E. Z. *et al.* Supplementary probiotic treatment and vitamin B7 in depression - a randomized controlled trial. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3422, 2020.



RAYGAN, F. *et al.* The effects of vitamin D and probiotic co-supplementation on mental health parameters and metabolic status in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.

Progress in Neuro-Psychopharmacology e Biological Psychiatry, v. 84, p. 50-55, 2018.

RAYGAN, F.; OSTADMOHAMMADI, V.; ASEMI, Z. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on mental health parameters and metabolic profiles in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clinical Nutrition**, v. 38, n. 4, p. 1594-1598, 2019.

SANTOMAURO, D.F. *et al.* Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **Lancet**, v. 398, n. 10312, p. 1700-1712, 2021.

SARRIS, J. *et al.* Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. **The Lancet Psychiatry**, v. 2, n. 3, p. 271-274, 2015.

SCHAUB, A.C. *et al.* Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. **Transl Psychiatry**. Jun 3;12(1):227, 2022.

TIAN, P. *et al.* Bifidobacterium breve CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: A randomized clinical trial. **Brain, Behavior and Immunity**, v. 100, p. 233-241, 2022.

USTAOGU, T.; TEK, N. A.; YILDIRIM, A. E. Evaluation of the effects of the FODMAP diet and probiotics on irritable bowel syndrome (IBS) symptoms, quality of life and depression in women with IBS. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, 2023.