



Suplementação com probióticos e depressão: estratégia terapêutica?

Probiotics supplementation and depression: A therapeutic strategy?

Ana Leticia Ferreira de MORAES¹  0000-0002-2540-1412

Rosana Gomes Arruda Leite BUENO¹  0000-0002-7215-1858

Marta FUENTES-ROJAS²  0000-0003-1759-4944

Adriane Elisabete Costa ANTUNES¹  0000-0002-1548-1367

RESUMO

Evidências crescentes de que a microbiota intestinal pode influenciar no funcionamento do sistema nervoso central levaram à hipótese de que a suplementação com microrganismos chave pode ter um efeito positivo no tratamento da depressão. O objetivo desta revisão foi compilar dados da literatura científica sobre o impacto do uso de probióticos como estratégia terapêutica nos desfechos depressão e sintomas depressivos em humanos. As evidências compiladas nesta revisão indicam que a suplementação com probióticos apresenta potencial promissor como terapia adjuvante no tratamento dos sintomas associados ao transtorno de Depressão Maior e, principalmente, como ação preventiva de quadros depressivos em indivíduos saudáveis ou com depressão leve. O estado da arte aponta para o potencial efeito psicobiótico de determinadas culturas, tais como as espécies *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium*

¹ Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Aplicadas, Laboratório de Látceos, Probióticos e Prebióticos. R. Pedro Zaccaria, nº1300, Jd. Santa Luiza, 13484-350, Limeira, SP, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: ALF MORAES. E-mail: <anamoraesnutri@outlook.com>.

² Universidade Estadual de Campinas, Campus Limeira, Faculdade de Ciências Aplicadas. Laboratório de Psicologia, Saúde e Comunidade. Limeira, SP, Brasil.

Como citar este artigo/How to cite this article

Moraes ALF, Bueno RGAL, Fuentes-Rojas M, Antunes AEC. Suplementações com probióticos e depressão: estratégia terapêutica? Rev Ciênc Med. 2019;28(1):31-47. <http://dx.doi.org/10.24220/2318-0897v28n1a4455>



lactis, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium bifidum* recomendando-se para os próximos estudos a ênfase nas cepas específicas, dosagem e tempo de consumo para obtenção dos efeitos sobre o eixo intestino-cérebro.

Palavras-chave: Depressão. Microbiota. Probióticos. Sintomas depressivos.

ABSTRACT

*Increasing evidence that the intestinal microbiota may influence central nervous system functioning has led to the hypothesis that supplementation with key microorganisms may have a positive effect on the treatment of depression. The objective of this review was to compile data from the scientific literature about the impact of probiotic use as a therapeutic strategy on depression outcomes and depressive symptoms in humans. The evidence compiled in this review indicates that probiotic supplementation presents promising potential as adjunctive therapy in the treatment of symptoms associated with Major Depressive Disorder and, mainly, as a preventive action of depressive disorders in healthy individuals or with mild depression. The state of the art points to the potential psychobiotic effect of certain cultures, such as the species *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* and *Bifidobacterium bifidum*, but we recommend for the next studies an emphasis on the specific strains, dosage and time of consumption to obtain the effects on the intestine-brain axis.*

Keywords: Depression. Microbiota. Probiotics. Depressive symptoms.

INTRODUÇÃO

A prevalência de transtornos depressivos no Brasil atinge 5,8% da população (11.584.577 casos) [1]. Tais transtornos são considerados uns dos problemas de saúde mental mais comuns, atingindo cerca de 20,0% da população mundial e impactam no meio social como a segunda patologia que mais causa prejuízo econômico e social no campo da saúde [2]. Estudos epidemiológicos demonstram que o número de pessoas que apresentam algum tipo de doença mental tem aumentado de forma progressiva, sendo a depressão a principal causa de incapacidade. Tal doença é considerada um importante problema de saúde global que causa um impacto negativo para o indivíduo e sua estrutura familiar, além de aumentar a demanda dos serviços de saúde. Somado a isto, o seu diagnóstico é prejudicado pela presença de comorbidades associadas, pela dificuldade das equipes de saúde para reconhecê-las e pela carência na atenção na saúde mental na atenção básica [3].

Evidências emergentes apontam para a estreita relação entre a nutrição humana e a incidência e prevalência de transtornos depressivos. Atualmente se consolida a relação entre dieta e psiquiatria tanto quanto para a cardiologia, endocrinologia e gastroenterologia [4]. Em paralelo, o desbalanço da microbiota intestinal também parece desempenhar importante papel nos distúrbios psiquiátricos, sendo que a suplementação de pacientes com culturas probióticas desponta como uma possibilidade terapêutica.

Cabe apontar que cerca de 30 a 40% dos pacientes que utilizam antidepressivos não respondem como esperado ao tratamento [5], seja pela não adesão ao tratamento ou pela instabilidade da própria doença, assim como pelo aparecimento de outros transtornos subjacentes [6]. Os sintomas da depressão aliados a fatores estressores do cotidiano são uma dificuldade encontrada nos pacientes que seguem uma terapêutica medicamentosa [7].

No geral, os casos de depressão são associados a incapacidade funcional e comprometimento na saúde física. Em média de 50 a 60% dos casos de depressão não são detectados indicando deficiências no diagnóstico e no tratamento de modo geral [2,3,6].

Os pacientes acometidos por sintomas depressivos podem apresentar desesperança, falta de energia, de iniciativa, de concentração, lentidão, distúrbios de sono, desejo de morrer, perda de autocontrole e dificuldades de tomar decisões, comprometendo seu desempenho em diversas atividades da vida diária e por consequência na própria administração dos medicamentos prescritos. Os sintomas do transtorno depressivo podem ser atenuados com o uso de medicamentos, no entanto, muitas vezes o tratamento farmacológico pode produzir efeitos indesejados, levando o indivíduo a sentir-se insatisfeito com os efeitos colaterais [7].

A literatura aponta que a baixa adesão ao tratamento consiste em um grande desafio para a prática clínica. Isto pode levar à incapacidade funcional do paciente, às doenças concomitantes e ao suicídio. Agregue-se a isto o fato de muitos pacientes serem desencorajados por indivíduos de seu entorno por considerarem o tratamento desnecessário, o que intensifica os sintomas e inicia um ciclo vicioso que dificulta ainda mais o tratamento [3].

Na literatura, o termo *disbiose* é largamente utilizado para nomear o desequilíbrio da microbiota intestinal [8]. Essa alteração parece estar presente no transtorno depressivo, conforme observado em estudo que comparou a microbiota de 37 pacientes diagnosticados clinicamente com depressão e 18 indivíduos não deprimidos, constatando que na classificação de filos, que corresponde a um alto nível taxonômico, houve uma baixa proporção de *Bacteroidetes* destacando-se dentro deste filo uma alta proporção relativa de *Alistipes* [9]. Curiosamente, esses achados associados à depressão, também já foram associados à obesidade [10], inflamação [11] e síndrome de fadiga crônica [12], aspectos clínicos que podem, por muitas vezes, se misturar a quadros depressivos. Contudo, a caracterização do microbioma intestinal humano em relação à depressão ainda é inconclusiva pela multifatoriedade fisiológica da gênese desse transtorno e por variáveis de difícil controle, como o uso de medicação pelos pacientes estudados [8].

Alterações comportamentais relacionadas a microbiota intestinal também foram observadas em estudos realizados em modelos animais. Em camundongos *germ-free* observou-se que a ausência de microbiota influencia negativamente a habilidade dos animais em reconhecerem outros camundongos. Além disso observaram-se similaridades com comportamentos humanos ligados a doenças comportamentais como ansiedade e depressão [13]. Ratos *germ-free* que recebem transplante de conteúdo fecal de ratos saudáveis adquirem o comportamento exploratórios destes, concluindo que a microbiota intestinal influencia a química neural e o comportamento social, independentemente do sistema nervoso autonômico ou quadro inflamatório [14].

A comunicação entre microbiota intestinal e sistema nervoso central pode ocorrer por variados caminhos fisiológicos que envolvem vias humorais, inflamatórias e neurais [15] e esses caminhos, por sua vez, também são utilizados pelos organismos de mamíferos para reagir aos estímulos do seu ambiente externo. O eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (eixo HPA), por exemplo, é o núcleo endócrino do sistema de estresse. Sua ativação resulta na liberação de fator de liberação de corticotropina do hipotálamo, hormônio adrenocorticotrópico da glândula pituitária e cortisol das glândulas adrenais [13]. Pesquisadores japoneses observaram que ratos *germ-free*, quando mantidos presos dentro de um tubo estreito por mais de uma hora, apresentaram níveis de hormônios de estresse (liberados pelo eixo HPA) muito superiores àqueles ratos controles colocados sob o mesmo estresse. Esses pesquisadores conseguiram induzir uma resposta hormonal mais próxima do normal nos ratos *germ-free* ao tratarem esses animais com *Bifidobacterium infantis* [16]. Esse estudo mostrou pela primeira vez no meio científico que a microbiota intestinal poderia influenciar a resposta ao estresse e que o uso de probióticos poderia ser uma estratégia terapêutica para se criar efeitos positivos no cérebro de mamíferos.

O eixo intestino-cérebro parece ser bidimensional, com interações aferentes nos intestinos e sua função imune (comandos neurais que influenciam as características da microbiota) e comandos eferentes, uma vez que a microbiota intestinal produz componentes neuroativos, como neurotransmissores e metabólitos que também agem no cérebro [17]. Em estudo com ratos, já foi comprovado que a microbiota intestinal ajuda a controlar tanto a barreira intestinal quanto a hematoencefálica, que protege o cérebro de agentes potencialmente prejudiciais [18].

O objetivo desse artigo foi realizar uma revisão da literatura científica existente sobre o impacto do uso de probióticos no tratamento da depressão e sintomas depressivos em humanos.

MÉTODOS

Para elaboração desta revisão de literatura, foi realizada uma busca criteriosa de estudos clínicos que avaliaram o impacto da administração de probióticos em humanos, considerando-se elegíveis estudos que analisaram como desfechos: depressão e sintomas depressivos.

As buscas foram realizadas nas bases de dados bibliográficos *PubMed*, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Cochrane Library* e *Web of Science*, utilizando-se a seguinte estratégia de busca: “(depression or depressive) and (Probiotics or fermented)” em todos os campos de busca. Como fator de inclusão, consideraram-se apenas estudos feitos em humanos, com desenho experimental duplo-cego e randomizado. Foram considerados como fator de exclusão de estudos a presença de doenças diagnosticadas nos participantes, como Síndrome do Intestino Irritável, esquizofrenia, infarto agudo do miocárdio, Doença de Parkinson e Alzheimer.

Evidências da ação dos probióticos no tratamento da depressão

Segundo a *Food and Agriculture Organization* e *World Health Organization* [19] os probióticos podem ser definidos como “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidade adequada, conferem benefício para a saúde do consumidor”. As bactérias probióticas usadas em produtos comerciais são majoritariamente membros dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* [20]. Em 2013, sob a luz dos estudos que identificaram que transtornos comportamentais e psiquiátricos são passíveis de modulação a partir de probióticos específicos em animais, surge na literatura o termo *psicobiótico* – “Um organismo vivo que, quando ingerido em quantidade adequada, produz um benefício na saúde de pacientes que sofrem de doenças psiquiátricas” [21]. Os primeiros a proporem o uso de probióticos como terapia adjuvante na manutenção da depressão foram Logan & Katzman [22], em 2005, concluindo que probióticos podem apresentar ação sistêmica de atenuar citocinas inflamatórias e de estimular centros cerebrais que participam do processamento da informação neural que, por sua vez, levam a respostas autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais. Essas ações conjuntas minimizariam os sintomas depressivos, visto que comportamentos depressivos foram associados a respostas neurais alteradas e inflamações sistêmicas subclínicas [22]. Os estudos sobre os psicobióticos ganharam força a partir de 2013 e a relação entre cepas probióticas e seus efeitos no comportamento de ratos é melhor conhecida do que em humanos [21,23,24]. Entretanto, pesquisas envolvendo seres humanos, além de raras, possuem inúmeras variáveis não controladas, como administração de probióticos de múltiplas cepas, dieta não controlada e métodos não uniformes de se quantificar os sintomas depressivos.

Onze estudos clínicos foram publicados até maio de 2018 sobre o impacto da suplementação de probióticos no desfecho depressão e sintomas depressivos conforme apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Características dos estudos incluídos.

| Referência | População | Número de participantes | Intervenção | Período da coleta de dados | Desfecho psicológico avaliado | Avaliação do desfecho | Resultados | Observações adicionais |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kazemi [25] | Pacientes com transtorno depressivo maior. | 81 (28 probiótico, 27 prebiótico e 26 controle). | <i>L. helveticus</i> R0052 e <i>B. longum</i> R0175 (CNCM cepa I-3470) a 1×10^{10} UFC por 5g de sachê, ingerido na mesma hora do dia, antes de uma refeição. | 0 e 8ª semana | Depressão | BDI | Melhora da pontuação do BDI de 18,25 para 9,0 (grupo probiótico) comparado à queda de 18,74 para 15,55 (grupo placebo). | Não observou melhoras no BDI do grupo probióticos. Porém, observou que a razão triptofano/isoletcína aumentou significativamente no grupo probióticos comparado ao placebo. |
| Akkasheh et al. [26] | Pacientes com transtorno depressivo maior segundo critério DSM-IV, com idade entre 20 e 55 anos. | 40 (20 intervenção e 20 placebo). | Cepas <i>freeze-dried</i> de <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> e <i>B. bifidum</i> , 2×10^9 UFC cada por dia. | 8 semanas | Depressão e estado metabólico. | BDI | Diminuição significativa na pontuação para depressão. | A intervenção acarretou também em queda de insulina plasmática e PCR ultra sensível e aumento dos níveis plasmáticos totais de glutatona. |
| Bambling et al. [27] | Indivíduos com histórico de resistência ao tratamento com medicamentos antidepressivos | 12 | Capsulas de probióticos liofilizados (<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. thermophilus</i>) num total de 2×10^{10} UFC e 1600mg de orotato de magnésio. 2 doses diárias, antes das refeições. | 0, 8º dia de intervenção e 16º dia de follow up | Depressão, estresse e percepção de bem estar | <i>Mini International Neuro-psychiatric interview</i> , BDI, OQ45, QoL. | Queda significativa de depressão segundo pontuações BDI e OQ45 e tendência de retorno aos valores de <i>baseline</i> no follow-up. | Falhas: ausência de grupos separados para administração dos probióticos e do orotato de magnésio. Ausência de grupo controle. |
| Messaoudi et al. [28] | Indivíduos saudáveis com pontuação <12 nas subescalas do HADS-depressão e <20 na pontuação total. | 55 (não menciona quantidade para grupo intervenção ou controle) | 1 sachê/dia com 1,5g de probióticos (<i>L. helveticus</i> R0052 e <i>B. longum</i> R0175), com 3×10^9 UFC por sachê. | 0 e 14º (<i>baseline</i>) e 30 dias após <i>baseline</i> , com intervenção. | Transtornos psicológicos relacionados ao estresse. | H SCL-90, HADS e PSS. | Aliviou estresse psicológico nos voluntários segundo H SCL-90 (somatização, depressão e raiva-hostilidade) e HADS (ansiedade) e cortisol urinário de 24h. | O artigo traz experimentação com ratos como ensaio pré-clínico e identificou efeito ansiolítico desses probióticos nos animais. |
| Mohammadi et al. [29] | Trabalhadores petroquímicos, homens e mulheres. | 70, divididos em 3 grupos: (1) 25 indivíduos com logurte probiótico + cápsula placebo, (2) 25 indivíduos com logurte | Logurte probióticos com <i>L. acidophilus</i> LAS e <i>B. lactis</i> BB12 (total de 1×10^7 UFC). logurte tradicional: starter de | 0 e 6ª semanas | Efeito na saúde mental | DASS-42 e GHQww | Melhora nas pontuações DASS e GHQ dos grupos (1) e (2) comparados ao grupo (3). Sem efeitos no eixo HPA | Teste de viabilidade das cepas foi feito. Dieta dos participantes foi avaliada e não mostrou diferenças significativas entre grupos. |

Quadro 1. Características dos estudos incluídos.

2 of 3

| Referência | População | Número de participantes | Intervenção | Período da coleta de dados | Desfecho psicológico avaliado | Avaliação do desfecho | Resultados | Observações adicionais |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mohammadi <i>et al.</i> [29] | | convencional + cápsula probiótica e (3) 20 indivíduos com iogurte convencional + cápsula Placebo. | starter de <i>S.thermophilus</i> e <i>L. bulgaricus</i> . Cápsulas probióticas: <i>L. casei</i> 3×10^3 , <i>L. acidophilus</i> 3×10^7 , <i>L.rhamnosus</i> 7×10^9 , <i>L. bulgaricus</i> 5×10^8 , <i>B. breve</i> 2×10^{10} , <i>B. longum</i> 1×10^9 , <i>S. thermophilus</i> 3×10^8 UFC/g. | | | | | |
| Inoue <i>et al.</i> , [30] | Indivíduos saudáveis com mais de 65 anos, homens e mulheres participantes de um programa de treino resistido | 38 (20 intervenção e 18 controle) | 1 sachê/dia com <i>B. longum</i> BB536, <i>B. infantis</i> M-63, <i>B. breve</i> M-16V e <i>B. breve</i> B-3, com 1.25×10^{10} UFC cada. | Dias 0 e 12ª semana | Função cognitiva, estado mental, composição corporal e trânsito intestinal. | Mini Nutritional Assessment (MNA) e MoCA-J | Tendência de scores maiores nos indivíduos tratados e melhora da pontuação total no estado mental deste grupo. | Houve diminuição de peso, IMC e gordura corporal no grupo tratado, além de aumento da frequência das fezes. A dieta dos participantes foi avaliada e não houve diferença entre os grupos. |
| Steenbergen <i>et al.</i> [31] | Indivíduos saudáveis sem transtornos de humor. | 40, sendo 20 intervenção e 20 controles. | Probiótico <i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>L.salivarius</i> W24, e <i>L. lactis</i> (W19 e W58) com total de 5×10^9 UFC. | 0 e 4ª semana | Reatividade cognitiva a humores tristes. | LEIDS-r | Reduziu significativamente a reatividade cognitiva para o humor triste pela redução da ruminação e pensamentos agressivos. | Não controlou o consumo de outros probióticos ou iogurtes fermentados e a amostra era majoritariamente feminina. |
| Bagga <i>et al.</i> [32] | Indivíduos saudáveis, com idades entre 20 e 40 anos, homens e mulheres | 45 indivíduos (15 no grupo probióticos, 15 no grupo placebo e 15 no grupo controle) | 3g de suplemento contendo <i>L. casei</i> W56, <i>L. acidophilus</i> W22, <i>L. paracasei</i> W20, <i>B.lactis</i> W51, <i>L. salivarius</i> W24, <i>L. lactis</i> W19, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. plantarum</i> W62 e Bifidobacterium (total de 7.5×10^6 UFC/g) | Dia 0 e 4ª semana | Função cerebral e humor auto-reportado e comportamento. | fMRI, PANAS, H SCL-90, ADS e LEIDS | Redução da pontuação de depressão e ansiedade nos questionários. No cérebro, constatou-se maior atividade de cíngulo e cerebellum, afetando positivamente a tomada de decisões e memória. | Análise das fezes antes e após a intervenção mostrou associação do gênero <i>Bacteroides</i> com memória e reconhecimento. |

Quadro 1. Características dos estudos incluídos.

| Referência | População | Número de participantes | Intervenção | Período da coleta de dados | Desfecho psicológico avaliado | Avaliação do desfecho | Resultados | Observações adicionais |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Östlund-Lagerström <i>et al.</i> [33] | Adultos suecos acima de 65 anos. | 125 no grupo intervenção e 124 no grupo placebo. | 2 sachês por dia contendo <i>L. reuteri</i> DSM 17938 (1×10^8 UFC cada), antes do desjejum e almoço. Placebo feito com maltodextrina. | Dias 0, 8ª semana e 12ª semana | Saúde digestiva e bem-estar | HADS, Índices EQ-5D e EQ-VAS e PSS | Não houve diferença significativa com relação ao <i>baseline</i> dos dois grupos ou nas pontuações para depressão. | Houve aumento de bem-estar no grupo intervenção e no placebo. Não consta teste de viabilidade das cepas antes do estudo. |
| Romijn <i>et al.</i> [34] | Indivíduos com leve transtorno de humor. Idade acima de 16 anos. | 69 (40 intervenção e 39 placebo). | <i>L. helveticus</i> R0052 (cepa I-1722) e <i>B. longum</i> R0175 (CNCM cepa I-3470), com 3×10^9 UFC por sachê de 1,5g. | 0 e 8ª semana | Humor, estresse, ansiedade e depressão | MADRS, CGI-I, QIDS-SR16, GAF, DASS-42. | Não foi observada nenhuma diferença significativa entre grupos. | O estudo avaliou inflamação e outros biomarcadores e constatou que não houve diferença significativa entre grupos. |
| Messaoudi <i>et al.</i> [35] | Indivíduos saudáveis com cortisol livre urinário < 50 ng/ml no <i>baseline</i> . | 25 (10 intervenção e 15 placebo) | <i>L. helveticus</i> R0052 e <i>B. longum</i> R0175, num total de 3×10^9 UFC/g, 1,5g/dia ($4,5 \times 10^9$ UFC/dia). | 30 dias | Transtornos psicológicos relacionados ao estresse. | PSs, HADS e HSCL-90. | Melhora nas pontuações globais HADS, PS e HSCL-90 e 4 de seus subscores: somatização, depressão, ansiedade e raiva-hostilidade. | Observou a não indução de efeitos colaterais no grupo intervenção. |

Nota: BDI: *Beck Depression Inventory* (Inventário de Depressão de Beck); OQ45: *Outcome Questionnaire* (Escala de Avaliação de Resultados); QoL: *Quality of Life* (Qualidade de vida); HSCL90: *Hopkins Symptom Checklist* (Escala de Sintomas de Hopkins); HADS: *Hospital Anxiety and Depression Scale* (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão); PSS: *Perceived stress scale* (Escala de estresse percebido); DASS-42: *Depression Anxiety Stress Scale 42 itens* (Escala de Depressão, Ansiedade e Estresse- 42 itens); GHQ: *General Health Questionnaire* (Questionário de Saúde Geral); MOCA-J: *Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment* (Versão Japonesa da Avaliação Cognitiva Montreal); LEIDS-r: *Leiden Index of Depression Sensitivity – Revised* (Escala Leiden de Sensibilidade à Depressão – Revisada); f-MRI: *Functional Magnetic Resonance Imaging* (Ressonância Magnética Funcional); QIDS SR-16: *Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Reported - 16 questions* (Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva Auto Reportado – 16 questões); PANAS: *Positive and negative affect schedule* (Escala de Afeto Positivo e Afeto Negativo); ADS: *Allgemeine Depressionsskala* (Escala de Depressão Geral); LEIDS: *Leiden Index of Depression Sensitivity* (Escala Leiden de Sensibilidade à Depressão); EQ5D: *Euroqol 5 dimensions* (Euroqol 5 dimensões); EQVAS: *Euroqol Visual Analogue Scale* (Escala Analógica Visual); MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (Escala de Depressão de Montgomery-Asberg); CGI-I: *Clinical Global Impressions Improvement* (Escala de Impressão Clínica Global - Melhoria); GAF: *Global Assessment of Functioning* (Escala de Avaliação de Funcionamento Global).

Muitos são os protocolos utilizados em pesquisas para se quantificar a presença e a intensidade de sintomas depressivos em indivíduos que participam de ensaios clínicos. A maioria dos estudos que serão abordados neste artigo utilizaram protocolos auto reportados, sendo eles: *Beck Depression Inventory* (BDI), *Depression Anxiety Stress Scale* (DASS-42), *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS SR-16), Escala de estresse percebido – *Perceived stress scale* (PSS), Escala de Avaliação de Resultados – *Outcome Questionnaire* (OQ45), Escala hospitalar de ansiedade e depressão – *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Leiden Index of Depression Sensitivity – Revised* (LEIDS-r), *General Health Questionnaire* (GHQ), *Positive and negative affect schedule* (PANAS), *Allgemeine Depressionsskala* (ADS) e o Euroqol, que é composto por

duas partes denominadas EQ5D e VAS (*Visual Analogue Scale*). Alguns pesquisadores utilizaram também questionários aplicados por psiquiatras ou psicólogos como: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), *Clinical Global Impressions Improvement* (CGI-I), *Global Assessment of Functioning* (GAF), *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) e *Hopkins Symptom Checklist* (HSCL 90) e a versão japonesa do *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA-J). Houve ainda um estudo que utilizou a imagem de Ressonância Magnética Funcional (fMRI) para medir a ativação cerebral em resposta à tomada de decisão e à memória tarefas, respectivamente.

Os estudos de Kazemi *et al.* [25], Akkasheh *et al.* [26] e Bambling [27] investigaram o impacto da administração de probióticos em indivíduos diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior. Eles utilizaram a mesma ferramenta de Avaliação do Grau Depressivo (BDI) e constataram diminuição significativa na pontuação do grupo que utilizou os probióticos com relação ao grupo controle. Em pacientes diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior, houve queda de 5.3 ± 1.2 na pontuação de BDI do grupo que recebeu probióticos comparado a uma queda de 1.8 ± 1.2 da pontuação média do grupo placebo no estudo de Akkasheh *et al.* [26]. No estudo de Kazemi *et al.* [25], observou-se queda de 50% na pontuação BDI do grupo probiótico e de 17% no grupo placebo e no estudo de Bambling *et al.* [27] os pacientes alcançaram uma pontuação de BDI de 16.1, caracterizando-os com depressão moderada ao final do estudo.

Já os estudos com indivíduos saudáveis observaram a sua percepção do estresse. Messaoudi *et al.* [28] observaram uma queda de 8 (pontuação HADS antes da administração de probióticos) para 4 pontos após intervenção, comparado a uma queda de 7 para 6 no grupo placebo, além de queda nos desfechos ansiedade, raiva/hostilidade e ideação paranóica. Outro estudo observou que os grupos que receberam iogurte probiótico ou cápsulas probióticas tiveram queda da pontuação DASS de 10.3 e 9.5, respectivamente, comprovando atuação dos probióticos em ambas apresentações para os desfechos depressão, ansiedade e estresse [29]. Inoue *et al.* [30] avaliaram indivíduos através do questionário MoCA-J e observaram que a ingestão de probióticos promoveu melhora da pontuação total nas questões de ansiedade e depressão e aumentou a função cognitiva dos indivíduos, apesar de também observarem melhora deste último aspecto no grupo controle, ainda que com escores menores. Steenberg *et al.* [31], por sua vez, não observaram variação nas pontuações para depressão ou ansiedade entre grupo probiótico e placebo e salientam que sua população-alvo já começou o estudo com baixa pontuação, o que é esperado para indivíduos saudáveis. Porém, esse estudo mostrou que a suplementação com probióticos teve impacto positivo nas pontuações isoladas para agressividade e pensamentos de ruminação – termo da psicologia que descreve a atenção focada nos sintomas do sofrimento e nas suas possíveis causas e consequências, ao invés de suas soluções [36] – apontados como fatores cognitivos suficientes para transformar flutuações de humor em episódios depressivos [31].

O estudo de Bagga *et al.* [32] foi o primeiro que relatou a influência da administração de espécies distintas de probióticos nos níveis comportamental, neural e do microbioma ao mesmo tempo em voluntários saudáveis. Além de avaliar sintomas por meio de questionários, os pesquisadores utilizaram Imagem por Ressonância Magnética Funcional (fMRI) para avaliar reações a estímulos desagradáveis. Observou-se que a administração de probióticos reduziu a pontuação de depressão e ansiedade nos questionários, diminuindo a vulnerabilidade à depressão em termos de desesperança e aversão ao risco. Observou-se ainda, através da fMRI, que a suplementação com probióticos mostrou efeito positivo em áreas do cérebro envolvidas na tomada de decisão emocional e processos de memória emocional [32].

Apenas os estudos de Östlung-Lagerström [33] e Romijn *et al.* [34] não observaram diferença entre o grupo intervenção e o grupo placebo, sendo que o trabalho utilizou participantes acima de 65 anos e cepa isolada de *Lactobacillus reuteri* DSM 17938.

De forma geral, poucos artigos identificaram as cepas (ou linhagens) utilizadas em seus estudos, porém, todos utilizaram bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. A maioria dos estudos também optou pelo uso de suplementação de probióticos multiespécies. As doses variaram de 2×10^8 a $5,7 \times 10^{10}$ UFC/dia (unidade formadora de colônias) e a duração da administração de probióticos foi de 4 a 8 semanas. Nenhum estudo apontou reações adversas graves ao uso do suplemento.

Os estudos que utilizaram indivíduos saudáveis, sem sinais de depressão ou com depressão leve, analisaram a reatividade cognitiva dos participantes ao compreendê-la como um marcador de vulnerabilidade à depressão. Ou seja, a forma e intensidade dos pensamentos de um indivíduo que surgem a partir de um sentimento de tristeza prediz quando esse sentimento será transiente ou irá persistir e pode determinar o desenvolvimento de depressão clínica [37,38]. As melhoras cognitivas observadas em indivíduos saudáveis podem apontar para o potencial uso de probióticos para a prevenção da depressão [26,29,31]. Pesquisas em indivíduos saudáveis ou com depressão subclínica são importantes, pois sintomas depressivos de baixo grau também afetam a produtividade profissional [39], vida social, financeira e familiar [40], além de estarem relacionados a uma baixa qualidade de vida [41].

Dos 11 estudos selecionados, 9 identificaram melhoras nos índices de depressão avaliados, na forma em como os participantes percebem o estresse ou no conteúdo e tipo de pensamento que ocorre ao indivíduo quando este se depara com um sentimento de tristeza. Tanto Mohammadi *et al.* [29] quanto Steenbergen *et al.* [31] utilizaram algumas espécies probióticas em comum (*Lactobacillus acidophilus* e *Bifidobacterium lactis*), em diferentes apresentações, dentro de um pool conjunto com outras espécies de bactérias, porém as cepas utilizadas foram diferentes. Já Messaoudi *et al.* [28,35] utilizaram *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* nos seus dois estudos e observaram efeitos positivos no desfecho depressão e sintomatologia associada, como ansiedade e estresse.

Os artigos selecionados também sinalizam que a ingestão de probióticos por 4 semanas parece ser suficiente para causar efeitos mensuráveis nos indivíduos, mas o momento do dia em que os probióticos são ingeridos pelo grupo intervenção não foi detalhado. Alguns deles relatam que os participantes foram instruídos a ingerir os probióticos antes de grandes refeições, mas sem maiores especificações. Novas evidências surgem na literatura com o uso de modelos dinâmicos que simulam o trato gastrointestinal de humanos e o impacto de diferentes situações fisiológicas (jejum, pré-prandial ou pós-prandial) na sobrevivência de probióticos ingeridos [42], mas ainda não existe consenso sobre o melhor momento fisiológico para administração de probióticos.

Apenas Romijn *et al.* [34] investigaram o efeito da administração de probióticos a uma população com leve transtorno de humor e não observaram alteração nos desfechos estresse, depressão e ansiedade. Dois estudos avaliaram população idosa (acima de 65 anos), sendo que um deles suplementou apenas *L. reuteri* e não observou melhora nas condições dos participantes da pesquisa com o uso de probióticos [33], enquanto a outra pesquisa utilizou uma mistura de *B. longum*, *B. infantis* M-63 e *B. breve*, que promoveu melhora da saúde mental [30]. Tais achados mostram a importância de se avaliar o efeito de probióticos para populações específicas.

Espécies probióticas utilizadas

As espécies *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium bifidum* foram as mais usadas nestes estudos e todas foram capazes de melhorar pontuações relacionadas à depressão ou sintomas depressivos e cognitivos relacionados. *Lactobacillus* é um gênero de bactérias gram-positivas e anaeróbicas facultativas, em forma de bastonetes

[43] e *Bifidobacterium* é um gênero de bactérias anaeróbicas pertencentes ao filo *Actinobacteria*, da classe *Actinobacteria*, ordem das *Bifidobacteriales* [43].

Possíveis mecanismos envolvidos

De acordo com as revisões sobre o assunto, algumas hipóteses surgiram baseadas em experimentos *in vitro* e em animais para explicar a comunicação entre microbiota e cérebro de mamíferos. Essas hipóteses sugerem que esta interação ocorre por mecanismos neurais, metabólicos e imuno-mediados [44].

Mecanismos neurais

Uma via neural atuante na comunicação do eixo intestino-cérebro é a do nervo vago que, juntamente com seu homólogo contralateral, forma o décimo par de nervos cranianos e, emergindo do crânio pelo forame jugular, percorre o pescoço e o tórax, terminando no trato digestivo [13]. Experimentos em camundongos vagotomizados identificaram esse nervo como o maior modulador da via de comunicação intestino cérebro [45] e identificaram que o efeito ansiolítico observado em ratos intactos sob influência de cepas probióticas específicas não era visto naqueles ratos [46].

Mecanismos mediados pelo sistema imune

A microbiota intestinal interage diretamente com nosso sistema imune e essa é uma rota para a comunicação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso [47]. A circulação sistêmica de fatores imunes, citocinas e quimiocinas influenciam o cérebro pelo nervo vago e pela barreira hematoencefálica [48]. No cérebro, segundo Perry *et al.* [48], citocinas pró-inflamatórias podem ativar inflamação neural, causando aumento da permeabilidade desta barreira, acarretando infiltração de células imunes, exacerbação da resposta inflamatória e alterações reativas nas células gliais em resposta ao dano, levando a neurodegeneração. Além disso, citocinas pró-inflamatórias alteram a concentração de neurotransmissores como a serotonina, dopamina e glutamato no cérebro [49] e a queda desses neurotransmissores já foi associada com sintomas específicos da depressão [50,51].

A administração de probióticos, por sua vez, mostrou efeitos anti-inflamatórios tanto pela produção direta de fatores anti-inflamatórios pelos microrganismos probióticos [52], como pela inibição da ativação do fator nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) induzida por LPS (Lipopolissacarídeos) [53]. Já foi demonstrado que a suplementação de probióticos em ratos é capaz de aumentar os níveis de ácidos graxos do tipo ômega 3 circulantes, promovendo no cérebro o aumento de um de seus metabólitos, o Ácido Docosahexaenóico (DHA) [54]. O efeito desses ácidos graxos na redução da inflamação sistêmica e neuroinflamação e sua relação com a melhora dos sintomas de depressão tem sido amplamente estudado nos últimos anos [55].

Dos estudos selecionados, apenas o de Akkasheh *et al.* [26] avaliou inflamação e observou diminuição do estado inflamatório sistêmico. Os pesquisadores constataram que a suplementação com probióticos promoveu a queda dos valores de Proteína C Reativa Ultra Sensível (PCR-US) [26].

Mecanismos metabólicos

A microbiota intestinal é capaz de produzir uma variedade de neurotransmissores, substâncias neuroativas e metabólitos como GABA (Ácido Gama-Aminobutírico), serotonina, catecolaminas e acetilcolina [45]. Por

exemplo, espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* podem produzir GABA [56]. A microbiota também controla indiretamente a produção de neurotransmissores ao regular a disponibilidade de precursores de substâncias neuroativas [57] ou por estimular as células neuroendócrinas e enteroendócrinas do hospedeiro [58].

Outros metabólitos neuroativos produzidos por probióticos nos intestinos são Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AACC) como acetato, butirato e propionato [59], que podem interagir diretamente com o sistema nervoso e ativar resposta simpática e podem atravessar a BHE e influenciar sinalização neural. Por exemplo, o butirato, além de contribuir com a integridade da barreira intestinal, pode também agir como anti-inflamatório ao inibir a ativação de NF- κ B pela inibição de histona-desacetilases [60], além de agir como estimulantes do eixo HPA [61].

Evidências também apontam para o desequilíbrio da via metabólica triptofano-quinurenina em pacientes depressivos e como padrão metabólico em comportamentos de desespero, mostrando-se como um potencial alvo terapêutico na depressão e ansiedade [62]. Em ratos cronicamente estressados, foi observado um nível reduzido de *Lactobacillus* no intestino dos animais e aumento dos níveis circulantes de quinurenina num estudo dirigido por Marin *et al.* [63]. O reestabelecimento dos níveis de *Lactobacillus* com suplementação de *Lactobacillus reuteri* (ATCC 23272) foi suficiente para melhorar as alterações metabólicas antes observadas. Nesse estudo, os pesquisadores observaram que as espécies reativas de oxigênio derivadas de *Lactobacillus* podem ter suprimido o metabolismo da quinurenina [63] ao inibir a enzima indolamina-2,3-dioxigenase, responsável pela conversão de triptofano a quinurenina e ácido quinurênico [64]. Nos artigos selecionados, apenas dois avaliaram os níveis de quinurenina dos participantes antes e depois da intervenção [25,29]. Ambos os estudos não observaram variações significativas dos níveis de quinurenina entre grupo probióticos e placebo, mas Kazemi *et al.* [25] apontam para diminuição da razão quinurenina/triptofano no grupo probióticos em relação ao placebo quando ajustado para isoleucina sérica.

Essas análises são difíceis de serem conduzidas pela gama de variáveis envolvidas, mas servem para ilustrar a possível complexidade da atuação dos probióticos na saúde mental do hospedeiro.

Dificuldades experimentais com suplementação de probióticos na depressão

Conforme já apontado as publicações científicas apontam uso de diversas espécies de probióticos para tratamento da depressão, faltando haver detalhamento acerca das cepas, visto que determinadas funcionalidades dos probióticos são linhagem-específicas.

Kelly *et al.* [24] identificaram um padrão de microbiota de ratos saudáveis e de ratos com sintomas semelhantes aos da depressão humana no nível de família e gênero, de acordo com a classificação científica. Esse estudo apontou que a depressão está associada a uma menor diversidade de microbiota em termos de espécie.

A microbiota intestinal de humanos apresenta uma inter-variabilidade muito grande e ainda não foi possível a caracterização de uma microbiota “depressiva”. Kleiman *et al.* [65] foram pioneiros em analisar a relação da composição e diversidade da microbiota com medidas psiquiátricas utilizando sequenciamento do RNA ribossomal e não observaram associação significativa entre marcadores microbianos da composição da microbiota de mulheres saudáveis com suas pontuações para ansiedade, depressão e outros desfechos psicológicos e cognitivos. Naseribafrouei *et al.* [9] e Jiang *et al.* [66] avaliaram a microbiota de humanos com Transtorno Depressivo Maior. O primeiro grupo não encontrou diferença significativa entre grupos [9]. Jiang *et al.* [66] observaram aumento de diversidade e diferenças taxonômicas significativas nos níveis de filo,

família e gênero. Alguns dos principais achados deste estudo foi o aumento dos níveis de *Enterobacteriaceae* e *Alistipes* para pacientes com depressão e reduzida proporção de *Faecalibacterium*. Também foi relatada uma correlação negativa entre *Faecalibacterium* e a severidade dos sintomas de depressão [66].

Estudos da suplementação com probióticos devem levar em conta a variabilidade biológica normal dentro da população de microrganismos fecais dos voluntários das pesquisas e os diferentes impactos que uma mesma intervenção pode ter em tais microbiotas [67]. Outras interferências devem ser observadas, como dieta, uso de suplementos alimentares, uso de medicamento antidepressivo, uso de melatonina ou outras substâncias que atuam no metabolismo da serotonina [68] e de outros fatores que podem não só alterar a microbiota durante a intervenção com probióticos, mas alterar os desfechos psicológicos e sociais observados [2,7].

Apesar de existirem muitos estudos que analisaram o impacto do uso de probióticos em alterações de humor, são poucos os que observam apenas o desfecho “sintomas depressivos” sem analisarem conjuntamente ansiedade, humor e cognição, mostrando que a própria definição de depressão e seus sintomas não são claramente definidos [6] e podem facilmente se mesclar a outros transtornos e doenças incluindo assim o viés de não se saber seguramente se a intervenção feita atua diretamente na depressão ou em transtornos usualmente correlacionados a ela.

CONCLUSÃO

As evidências apresentadas neste trabalho indicam que a suplementação com probióticos apresenta potencial como terapia adjuvante no tratamento dos sintomas associados ao Transtorno de Depressão Maior e, principalmente, como ação preventiva de quadros depressivos em indivíduos saudáveis ou com depressão leve.

As espécies *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. helveticus*, *B. lactis*, *B. longum* e *B. bifidum* foram as mais empregadas nos estudos, em concentrações entre 10^8 e 10^{10} UFC/dia, com efeitos mensuráveis a partir da quarta semana de suplementação. Porém o efeito da suplementação continuada com probióticos ainda precisa ser estabelecido.

Aponta-se como desafios futuros elucidar se existe um padrão específico de microbiota humana relacionada com depressão e consolidar a determinação de cepas com ação psicobiótica.

CONTRIBUIDORES

ALF MORAES contribuiu com concepção e desenho, revisão da literatura, análise e interpretação de dados. RGAL BUENO contribuiu com atualização dos dados e adequação às normas da revista. M FUENTES-ROJAS contribuiu com revisão dos conceitos de Psicologia e revisão final. AEC ANTUNES contribuiu com concepção e desenho, análise e interpretação de dados, aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global health estimates. Geneva: WHO; 2017.
2. Motta CCL, Moré CLOO, Nunes CHSS. Atendimento psicológico ao paciente com diagnóstico de depressão na Atenção Básica. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2017 [citado 2018 dez 18];22(3):911-20. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232017002300911&lng=pt&lng=pt. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017223.27982015>

3. Molina MRAL, Wiener CD, Branco JC, Jansen K, Souza LDM, Tomasi, E, *et al.* Prevalência de depressão em usuários de unidades de atenção primária. *Rev Psiq Clín.* 2012 [citado 2018 Dez 18];39(6):194-7. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832012000600003&lng=pt. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832012000600003>
4. Sarris J, Logan AC, Akbaraly TN, Amminger GP, Balanzá-Martínez V, Freeman MP, *et al.* Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *Lancet Psych.* 2015 [cited 2018 Sep 10];2: 271-4. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(14\)00051-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(14)00051-0/fulltext). Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00051-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00051-0)
5. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, *et al.* Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psych.* 2006 [cited 2018 Sep 10];163:1905-17. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905>
6. Parker G, Brotchie H. Depressão maior suscita questionamento maior. *Rev Bras Psiquiatr.* 2009 [citado 2018 dez 18];31Supl1:S3-6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462009000500002&lng=pt&tlng=pt. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462009000500002>
7. Ibanez G, Mercedes BPC, Vedana KGG, Miaso AI. Adesão e dificuldades relacionadas ao tratamento medicamentoso em pacientes com depressão. *Rev Bras Enferm.* 2014 [citado 2018 dez 18];67(4):556-62. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672014000400556&lng=pt. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2014670409>
8. Macqueen G, Surette M, Moayyedi P. The gut microbiota and psychiatric illness. *J Psych Neurosci.* 2017 [cited 2018 Sept 10];42(2): 75-7. Available from: <http://jpn.ca/42-2-75>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.170028>
9. Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linløkken A, Wilson R, *et al.* Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil.* 2014 [cited 2018 Sep 12];26(8):1155-62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nmo.12378>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/nmo.12378>
10. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, *et al.* A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012 [cited 2018 Sept 12];490(7418):55-60. Available from: <https://www.nature.com/articles/nature11450>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nature11450>
11. Saulnier D, Riehle K, Mistretta T, Diaz M, Mandal D, Raza S, *et al.* Gastrointestinal microbiome signatures of pediatric patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2011 [cited 2018 Sept 12];141(5):1782-91. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(11\)00922-X/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(11)00922-X/fulltext). Doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.072>
12. Frémont M, Coomans D, Massart S, Meirleir K. High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Anaerobe.* 2013 [cited 2018 Sept 12];22:50-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1075996413000929>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.06.002>
13. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2012 [cited 2018 Sept 12];13(10):701-12. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn3346>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3346>
14. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, *et al.* The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology.* 2011 [cited 2018 Sept 12];141(2):599-609. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(11\)00607-X/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(11)00607-X/fulltext). Doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052>
15. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012 [cited 2018 Sept 14];24(5):405-13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x>
16. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, *et al.* Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol.* 2004 [cited 2018 Sept 13];558(1):263-75. Available from: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/jphysiol.2004.063388>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2004.063388>
17. Schmidt C. Mental health: Thinking from the gut. *Sci Am.* 2015 [cited 2018 Sept 13];312(3):S13-5. Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/mental-health-may-depend-on-creatures-in-the-gut/>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/scientificamerican0315-S12>

18. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M, *et al.* The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014 [cited 2018 Sept 13];6(263):1-12. Available from: <https://stm.sciencemag.org/content/6/263/263ra158>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>
19. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Geneva: WHO; 2002.
20. Heller KJ. Probiotic bacteria in fermented foods: Product characteristics and starter organisms. *Am J Clin Nutr.* 2001 [cited 2018 Sept 13];73(2):374-9. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/73/2/374s/4737565>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/73.2.374s>
21. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biol Psych.* 2013 [cited 2018 Sept 13];74(10):720-6. Available from: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(13\)00408-3/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(13)00408-3/fulltext). Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>
22. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: Probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses.* 2005 [cited 2018 Sept 14];64(3):533-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306987704004967>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2004.08.019>
23. Dinan TG, Cryan JF. Mood by microbe: Towards clinical translation. *Genome Med.* 2016 [cited 2018 Sept 14];8:36. Available from: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-016-0292-1>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13073-016-0292-1>
24. Kelly JR, Borre Y, O' Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, *et al.* Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res.* 2016 [cited 2018 Sept 14];82:109-18. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395616301571>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.07.019>
25. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2019 [cited 2019 Jul 22];38(2):522-8. Available from: [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)30161-4/fulltext](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)30161-4/fulltext). Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010>
26. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, *et al.* Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2016 [cited 2018 Sept 18];32(3):315-20. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900715003913>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2015.09.003>
27. Bambling M, Edwards SC, Hall S, Vitetta L. A combination of probiotics and magnesium orotate attenuate depression in a small SSRI resistant cohort: An intestinal anti-inflammatory response is suggested. *Inflammopharmacol.* 2017 [cited 2018 Sept 18];25(2): 271-4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10787-017-0311-x>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10787-017-0311-x>
28. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A, *et al.* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011 [cited 2018 Sept 18];105(5):755-64. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/assessment-of-psychotropiclike-properties-of-a-probiotic-formulation-lactobacillus-helveticus-r0052-and-bifidobacterium-longum-r0175-in-rats-and-human-subjects/2BD9977C6DB7EA40FC9FFA1933C024EA>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114510004319>
29. Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-darani K, Solati Z, Mohammadpour N, Asemi Z, *et al.* The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutr Neurosci.* 2016 [cited 2018 Sept 16];19(9):387-95. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1476830515Y.0000000023>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000023>
30. Inoue T, Kobayashi Y, Mori N, Sakagawa M, Xiao JZ, Moritani T, *et al.* Effect of combined bifidobacteria supplementation and resistance training on cognitive function, body composition and bowel habits of healthy elderly subjects. *Benef Microbes.* 2018 [cited 2018 Nov 14];9(6):843-53. Available from: <https://www.wageningenacademic.com/doi/10.3920/BM2017.0193>. Doi: <http://dx.doi.org/10.3920/BM2017.0193>
31. Steenbergen L, Sellaro R, Van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun.* 2015 [cited 2018 Sept 18];48:258-64. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159115000884>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003>

32. Bagga D, Reichert JL, Koschutnig K, Aigner CS, Holzer P, Koskinen K, *et al.* Probiotics drive gut microbiome triggering emotional brain signatures. *Gut Microbes*. 2018 [cited 2018 Nov 14];9(6):486-96. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/19490976.2018.1460015>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2018.1460015>
33. Östlund-lagerström L, Kihlgren A, Repsilber D, Björkstén B, Brummer RJ, Schoultz I. Probiotic administration among free-living older adults: A double blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Nutr J*. 2016 [cited 2018 Sept 18];15(1):1-10. Available from: <https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-016-0198-1>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s12937-016-0198-1>
34. 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. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017 [cited 2018 Sept 18];51(8):810-21. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867416686694>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1177/0004867416686694>
35. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 2011 [cited 2018 Sept 18];2(4):256-61. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/gmic.2.4.16108>. Doi: <http://dx.doi.org/10.4161/gmic.2.4.16108>
36. Nolen-Hoeksema S, Wisco B, Iyubomirsky S. Rethinking rumination. *Perspect Psychol Sci*. 2008 [cited 2018 Sept 24];3(5):400-24. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x>
37. Mathews A, Macleod C. Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005 [cited 2018 Sept 24];1:167-95. Available from: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143916>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143916>
38. Scher CD, Ingram RE, Segal ZV. Cognitive reactivity and vulnerability: Empirical evaluation of construct activation and cognitive diatheses in unipolar depression. *Clin Psychol Rev*. 2005 [cited 2018 Sept 24];25(4):487-510. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735805000073>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2005.01.005>
39. Martin JK, Blum TC, Beach SR, Roman PM. Subclinical depression and performance at work. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1996;31(1):3-9.
40. Judd L, Paulus P, Wells B, Rapaport H. Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population. *Psychiatry*. 1996 [cited 2018 Sept 24];153:1411-7. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/ajp.153.11.1411>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1176/ajp.153.11.1411>
41. Chachamovich E, Fleck M, Laidlaw K, Power M. Impact of major depression and subsyndromal symptoms on quality of life and attitudes toward aging in an international sample of older adults. *Gerontologist*. 2008 [cited 2018 Sept 24];48(5):593-602. Available from: <https://academic.oup.com/gerontologist/article/48/5/593/625284>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1093/geront/48.5.593>
42. Mainville I, Arcand Y, Farnworth ER. A dynamic model that simulates the human upper gastrointestinal tract for the study of probiotics. *Inter J Food Microbiol*. 2005 [cited 2018 Sept 24];99(3):287-96. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168160504004416>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2004.08.020>
43. Barbosa FHF, Silva AM, Duarte R, Nicoli JR. Perfil de Susceptibilidade Antimicrobiana de *Bifidobacterium bifidum* Bb12 e *Bifidobacterium longum* Bb46. *Rev Biol Ciênc Terra*. 2001;1(2):1-12.
44. Kim N, Yun M, Oh YJ, Choi HJ. Mind-altering with the gut: Modulation of the gut-brain axis with probiotics. *J Microbiol*. 2018 [cited 2018 Sept 30];56(3):172-82. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12275-018-8032-4>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s12275-018-8032-4>
45. Bravo JA, Julio-Pieper M, Forsythe P, Kunze W, Dinan TG, Bienenstock J, *et al.* Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 [cited 2018 Sept 24];12(6):667-72. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489212001798>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2012.09.010>
46. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, *et al.* The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 [cited 2018 Sept 24];23(12):1132-39. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(11\)00607-X/fulltext](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(11)00607-X/fulltext). Doi: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.052>
47. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 [cited 2018 Sept 24];9(5):313-23. Available from: <https://www.nature.com/articles/nri2515>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nri2515>

48. Perry VH, Anthony DC, Bolton SJ, Brown HC. The blood-brain barrier and the inflammatory response. *Mol Med Today*. 1997 [cited 2018 Sept 24];3(8):335-41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357431097010770>. Doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1357-4310\(97\)01077-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1357-4310(97)01077-0)
49. Miller A, Haroon E, Raison C, Felger J. Cytokine targets in the brain: Impact on neurotransmitters and neurocircuits. *Depress Anxiety*. 2013 [cited 2018 Sept 29];30(4):297-306. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/da.22084>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1002/da.22084>
50. Anisman H, Ravindran AV, Griffiths J. Endocrine and cytokine correlates of major depression and dysthymia with typical or atypical features. *Mol Psychiatry*. 1999;4(2):182-88.
51. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, *et al.* A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psych*. 2010 [cited 2018 Sept 10];67(5):446-57. Available from: [https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(09\)01229-3/fulltext](https://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(09)01229-3/fulltext). Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
52. Jones SE, Versalovic J. Probiotic *Lactobacillus reuteri* biofilms produce antimicrobial and anti-inflammatory factors. *Biomed Central Microbiol*. 2009 [cited 2018 Sept 29];9(35):1-9. Available from: <https://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2180-9-35>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2180-9-35>
53. Riedel CU, Foata F, Philippe D, Adolfsson O, Eikmanns BJ, Blum S. Anti-inflammatory effects of bifidobacteria by inhibition of LPS-induced NF- κ B activation. *World J Gastroenterol*. 2006 [cited 2018 Sepy 29];12(23):3729-35. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v12/i23/3729.htm>. Doi: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v12.i23.3729>
54. Wall R, Marques TM, O'Sullivan O, Ross RP, Shanahan F, Quigley EM, *et al.* Contrasting effects of *Bifidobacterium breve* NCIMB 702258 and *Bifidobacterium breve* DPC 6330 on the composition of murine brain fatty acids and gut microbiota. *Am J Clin Nutr*. 2012 [cited 2018 Sept 29];95:1278-87. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/95/5/1278/4576936>. Doi: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.111.026435>
55. Jahangard L, Sadeghi A, Ahmadpanah M, Holsboer-Trachsler E, Sadeghi Bahmani D, Haghghi M, *et al.* Influence of adjuvant omega-3-polyunsaturated fatty acids on depression, sleep, and emotion regulation among outpatients with major depressive disorders: Results from a double-blind, randomized and placebo-controlled clinical trial. *J Psychiatr Res*. 2018 [cited 2018 Sept 29];1(107):48-56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022395618309890>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.09.016>
56. Barrett E, Ross RP, O'toole PW, Fitzgerald GF, Stanton, C. γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012 [cited 2018 Sept 29];113(2):411-17. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>
57. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, *et al.* Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*. 2015 [cited 2018 Sept 29];161(2):264-76. Available from: <https://plu.mx/plum/a/?doi=10.1016/j.cell.2015.02.047>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>
58. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013 [cited 2018 Sept 10];6(1):39-51. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756283X12459294>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1177/1756283X12459294>
59. Martin FJ, Sprenger N, Yap IKS, Wang Y, Bibiloni R, Rochat F, *et al.* Panorganismal gut microbiome: Host metabolic crosstalk research articles. *J Proteome Res*. 2009 [cited 2019 Nov 18];8:2090-105. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/pr801068x>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1021/pr801068x>
60. Segain J, Blétière DR, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, *et al.* Butyrate inhibits inflammatory responses through NF B inhibition: Implications for Crohn's disease. *Gut*. 2000 [cited 2019 Nov 18];47:397-403. Available from: <https://gut.bmj.com/content/47/3/397>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gut.47.3.397>
61. Stilling RM, Dinan TG, Cryan, JF. Microbial genes, brain and behaviour—epigenetic regulation of the gut–brain axis. *Genes Brain Behav*. 2014 [cited 2019 Nov 21];13:69-86. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/gbb.12109>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/gbb.12109>
62. Schwarcz R, Bruno JP, Muchowski P, Wu H. Kynurenines in the mammalian brain: When physiology meets pathology. *Nat Rev Neurosci*. 2012 [cited 2019 Nov 21];13(1):465-77. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrn3257>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3257>
63. Marin IA, Goertz JE, Ren T, Rich SS, Onengut-Gumuscu S, Farber E, *et al.* Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Sci Rep*. 2017 [cited 2019 Nov 21];7:1-10. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep43859>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/srep43859>

64. Vismari L, Alves GJ, Palermo-Neto J. Depression, antidepressants and immune system: A new look to an old problem. *Rev Psiquiatr Clin.* 2008 [cited 2019 Nov 21];35(5):196-204. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-60832008000500004 &lng=pt&nrm=iso&tlng=en. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832008000500004>
65. Kleiman SC, Bulik-Sullivan EC, Glennon EM, Zerwas SC, Huh EY, Tsilimigras MCB. The gut-brain axis in healthy females: Lack of significant association between microbial composition and diversity with psychiatric measures. *PLoS One.* 2017 [cited 2019 Nov 21];12(1):1-14. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0170208>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0170208>
66. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, *et al.* Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun.* 2015 [cited 2019 Nov 21];48:186-94. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159115001105>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.03.016>
67. Sghir A, Gramet G, Suau A, Rochet V, Pochart P, Dore J. Quantification of bacterial groups within human fecal flora by oligonucleotide probe hybridization. *Appl Environ Microbiol.* 2000 [cited 2019 Nov 22];66(5):2263-66. Available from: <https://aem.asm.org/content/66/5/2263>. Doi: <http://dx.doi.org/10.1128/AEM.66.5.2263-2266.2000>
68. Cowen PJ. Serotonin and depression: Pathophysiological mechanism or marketing myth? *Trends Pharmacol Sci.* 2008 [cited 2019 Nov 22];29(9):433-36. Available from: [https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147\(08\)00126-0](https://www.cell.com/trends/pharmacological-sciences/fulltext/S0165-6147(08)00126-0). Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2008.05.004>

Recebido: janeiro 22, 2019

Versão final: abril 15, 2019

Aprovado: junho 11, 2019