

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

LIA VALÉRIA DANTAS FRANCO

USO DE PROBIÓTICOS NA DEPRESSÃO

BELÉM
2021

LIA VALÉRIA DANTAS FRANCO

USO DE PROBIÓTICOS NA DEPRESSÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Nutrição, da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para a Obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Dra. Ligiane Marques Loureiro

BELÉM

2021

LIA VALÉRIA DANTAS FRANCO

USO DE PROBIÓTICOS NA DEPRESSÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Nutrição, da Universidade Federal do Pará, como requisito parcial para a Obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Belém, 18 de Outubro de 2021

BANCA EXAMINADORA

Dra: LIGIANE MARQUES LOUREIRO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ -Faculdade de Nutrição/ICS/UFPA

Prof. Msc. REJANE MARIA SALES CAVALCANTI MORI

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ -Faculdade de Nutrição/ICS/UFPA

Prof. Dra: TAYANA PATRÍCIA ALEIXO SEPEDA

CENTRO UNIVERSITÁRIO FIBRA

Dedico este trabalho à Deus, que primeiramente me escolheu e capacitou. Meus pais que sempre me incentivaram. Meu marido que sempre esteve comigo. A minha orientadora que não desistiu de mim, quando pensei que não conseguia.

RESUMO

Uso de probióticos na depressão — A depressão é considerada um fator dominante para causas de incapacidade e possui um grande impacto na carga global de doenças. O diagnóstico muitas vezes é feito tardiamente quando os sintomas vão se agravando, pois estes podem ser confundidos com doenças orgânicas (RAKEL, 1999). Além de fatores genéticos ou ambientais, uma das hipóteses para a ocorrência da depressão está relacionada com a microbiota e alguns coadjuvantes como os probióticos podem melhorar sintomas de depressão, a partir da modulação dessa microbiota intestinal de energia, e estímulo do sistema imunológico. O objetivo central é verificar a eficácia do uso de probióticos para utilização como coadjuvante no tratamento de depressão, para melhoras de sintomas. O trabalho trata-se de uma revisão sistemática em base de dados como PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Os artigos pesquisados para o desenvolvimento da revisão compreendem entre os anos de 2011 a 2021. Os descritores utilizados foram: microbiota, depression e probiotics. Foram incluídos na pesquisa artigos de idioma inglês e português.

.

Palavras-chave: microbiota, depression e probiotics.

ABSTRACT

Use of probiotics in depression — Depression is considered a dominant factor for causes of disability and has a major impact on the global burden of disease — Diagnosis is often made late when symptoms get worse, as they can be confused with organic diseases (RAKEL, 1999). In addition to genetic or environmental factors, one of the hypotheses for the occurrence of depression is related to the microbiota and some adjuvants such as probiotics can improve symptoms of depression, through the modulation of this intestinal microbiota for energy and stimulation of the immune system. The main objective is to verify the effectiveness of the use of probiotics for use as an adjunct in the treatment of depression, to improve symptoms. The work is a systematic review in databases such as PubMed, Scielo and Google Scholar. The articles researched for the development of the review comprise between the years 2011 to 2021. The descriptors used were: microbiota, depression and probiotics. English-language articles were included in the search.

Keywords: microbiota, depression e probiotics.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 — Figura 1- PRISMA Adaptado	12
--	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVOS.....	9
3 METODOLOGIA.....	10
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	11
5 CONCLUSÃO.....	16
6 REFERÊNCIA.....	17

1 . INTRODUÇÃO

A depressão é um problema de saúde a nível mundial e umas das principais causas de deficiência, afetando mais de 264 milhões de pessoas no mundo e com maior ocorrência em mulheres (OMS, 2017). A depressão é considerada um fator dominante para causas de incapacidade e possui um grande impacto na carga global de doenças (PNS, 2019). No Brasil, segundo dados de pesquisa realizado pelo IBGE, em 2013 foram estimados que 16,3 milhões de pessoas com idades de 18 anos ou mais, receberam o diagnóstico de depressão. A maior prevalência se encontra na área urbana com 10,7%. Distribuindo a porcentagem geograficamente foram encontrados os seguintes percentuais, 5% se encontram na região Norte; 6,9% na região Nordeste; 11,5% região Sudeste; 15,2 na região Sul e 10,4 na região Centro-Oeste. Foi verificado que a maior prevalência se encontra nas regiões Sudeste e Sul. Também foi possível observar uma alta taxa de diagnósticos em mulheres (PNS, 2019).

Os relatos de depressão existem desde a antiguidade, cerca de aproximadamente 2 mil anos, atualmente é reconhecida como sendo uma síndrome clínica (BECK; ALFORD, 2015). Os pacientes que procuram atendimento, dificilmente afirmam ou sabem que estão deprimidos. As maiores queixas são de atendimentos para; fadiga, indisposição, cefaleia crônica, quadros de insônias, problemas gastrointestinais, dores frequentes, palpitações, perda de apetite, dificuldades para dormir, dentre outras queixas. O diagnóstico muitas vezes é feito tardiamente quando os sintomas vão se agravando, pois estes podem ser confundidos com doenças orgânicas (RAKEL, 1999). Além de fatores genéticos ou ambientais, uma das hipóteses para a ocorrência da depressão está relacionada com a microbiota e alguns coadjuvantes como os probióticos podem melhorar sintomas de depressão, a partir da modulação dessa microbiota intestinal.

A formação da microbiota intestinal pode ser categorizada por: patógenos, neutros ou benéficos (também chamados de probióticos) dependendo da função que esta bactéria exerce ao corpo humano (DESBONNET *et al*, 2009). Há uma estimativa de que o intestino humano é colonizado por 10^{13} células microbianas (ZALAR; HALSBEGGER; PETERLIN, 2018). Essa microbiota exerce seu papel funcional no intestino, como protetor contra bactérias causadoras de doenças

intestinais, absorção de nutrientes, obtenção de energia, e estímulo do sistema imunológico (LOZUPONE *et al*, 2012).

Alguns tipos de famílias de bactérias do intestino, produzem metabólitos ativos que são aproveitados pelo sistema orgânico do corpo humano, a exemplo dos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* que sintetizam ácido gama amino-butírico (GABA) de glutamato monossódico. *Escherichia coli*, *Bacillus* e *Saccharomyces* produzem norepinefrina; *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* e *Enterococcus* produzem serotonina; *Bacillus* e *Serratia* produzem dopamina (EVRENSEL; CEYLAN, 2015).

Segundo Evrensel e Ceylan (2015), a microbiota presente no intestino pode estar relacionada ao surgimento de doenças, dentre elas as de origem psiquiátricas, como a depressão. Essa relação se deve ao contato que esta microbiota tem com os tecidos epiteliais do intestino e do sistema imunológico. Esta comunicação se dá pelo sistema nervoso via nervo vago aferente, o nervo vago é um dos principais canais de comunicação entre o cérebro e o intestino. Esta via de comunicação também pode ser chamada de eixo intestino-cérebro (WINTER; HART; CHARLESWORTH; SHARPLEY, 2018).

Davey *et al* (2012) mostrou em um estudo com ratos que fatores externos podem desencadear o desequilíbrio da microbiota intestinal, como o estresse, dieta e uso de drogas. Ao administrar a medicação Olanzapina observou-se um aumento nos níveis de *Firmicutes*. Além disso, foi possível observar uma diminuição na diversidade de bactérias que estão presente em menor quantidade no intestino como as *Actinobactérias* e *Proteobactérias*. Também houve diminuição do Filo das *Bacteroidetes*. Fatores emocionais também estão ligados a picos de estresse. Este artigo de revisão tem por finalidade relacionar o eixo intestino-cérebro com sintomas de depressão e verificar achados da literatura que apontam a eficácia do uso de probióticos no tratamento de depressão.

2. OBJETIVOS

2.2 Objetivo Geral

Verificar a eficácia do uso de probióticos para utilização como coadjuvante no tratamento de depressão, para melhoras de sintomas.

2.2.2 Objetivo Específico

- Compreender o mecanismo do eixo intestino-cérebro.
- Quais os efeitos dos probióticos na microbiota.
- Como a microbiota está relacionada a depressão
- Verificar se o uso de probióticos podem melhorar diretamente ou indiretamente o tratamento de depressão.

3. METODOLOGIA

O trabalho trata-se de uma revisão sistemática em base de dados como PubMed, Scielo e Google Acadêmico. Os artigos pesquisados para o desenvolvimento da revisão compreendem entre os anos de 2011 a 2021. Os descritores utilizados foram: microbiota, depression e probiotics. Foram incluídos na pesquisa artigos de idioma inglês. A última pesquisa foi realizada em 10 de Setembro de 2021.

3.1 Critérios de Inclusão

Os estudos considerados elegíveis se atendessem aos seguintes critérios de inclusão: (1) o estudo era um ensaio controlado randomizado; (2) possuíam grupo controle; (3) era uma revisão sistemática; (4) o estudo era uma meta-análise; (5) Estudo era um ensaio clínico; (6) estudo feito em pessoas com depressão.

3.2 Critério de Exclusão

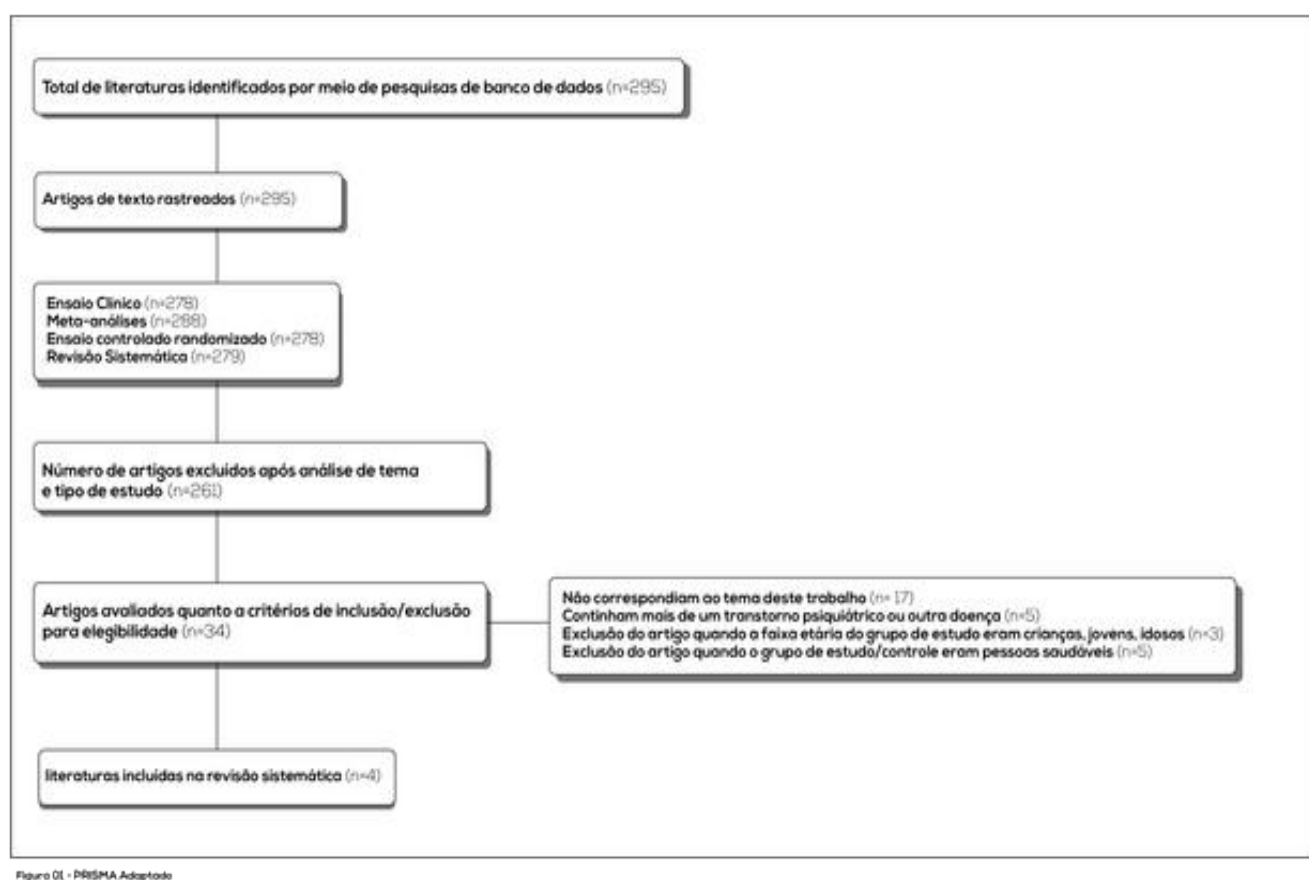
Os estudos que apresentavam as seguintes características foram excluídos: (1) pesquisa realizada em pessoas saudáveis (2) foram excluídos da pesquisa artigos com a faixa etária de crianças, adolescentes e idosos; (3) o objeto de estudo eram depressão associado a outras doenças; (4) O título ou resumo não

correspondiam ao tema deste trabalho; (5) o estudo não atendeu aos critérios de inclusão da pesquisa.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fluxograma PRISMA adaptado ilustrado na figura 1, mostra o processo de seleção dos artigos para esta revisão. No total da pesquisa, 295 publicações foram analisadas. No entanto, somente 4 estudos atenderam aos critérios e foram utilizados neste trabalho.

Figura 1 — Figura 1- PRISMA Adaptado



Fonte: O autor (2021)

Características dos estudos incluídos

Todos os artigos tiveram como tempo de intervenção a estratégia de 8 semanas, com a administração de probióticos e placebos nos grupos randomizados. Ao todo 1.041 pessoas deprimidas foram randomizadas dentro dos 4 estudos. Todos

os estudos foram paralelos e incluíam um grupo controle com a administração de placebo como braço comparador, este grupo controle também eram pacientes com sintomas de depressão. Foram utilizadas escalas em comum nos 4 estudos para medição do grau de depressão, Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quarta Edição, Revisão de Texto.

Tabela 1: Resumo das principais características dos artigos selecionados

Autor	Tipo de Estudo	Número de artigos incluídos no estudo	Tamanho da amostra (total)	Associação probiótico e depressão
NIKOLOVA et al. 2019	Revisão sistemática e meta-análise	3	229 (3 estudos RCT's)	efeito benéfico
SANADA et al. 2020	Revisão sistemática e meta-análise	10	701	o grupo probiótico apresentou melhora significativa em relação ao grupo controle
CHAHWAN et al. 2019	Ensaio clínico controlado randomizado, triplo-cego	-	71	Foi encontrado correlação
MIYAOKA et al. 2018	Ensaio clínico randomizado	-	40	Efeito benéfico

EFEITOS DOS PROBIÓTICOS NA DEPRESSÃO

No estudo de NIKOLOVA et al (2019), em sua meta-análise mostrou-se que os efeitos do uso dos probióticos na depressão não obteve o resultado tão significativo em relação ao grupo placebo, se usado como única forma de tratamento. No entanto, os estudos que utilizaram os probióticos como um coadjuvante no tratamento de depressão, aliado aos medicamentos convencionais, estes melhoraram significativamente os scores de depressão. A importância desses dois resultados é relevante e levantam a seguinte hipótese: Porque a terapia de probióticos isolada não é tão eficaz quanto a terapia combinada com antidepressores medicamentosos. Faz-se necessária mais estudos nesse campo de assunto, sobre o mecanismo de atuação dos probióticos no sistema nervoso. A cepa de *Clostridium butyricum* foi mencionada em um dos estudos selecionados, sendo benéfica e neuroprotetora a partir da formação de butirato.

O EIXO INTESTINO-CÉREBRO

O intestino humano é colonizado predominantemente por dois tipos de Filos: as *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, juntas elas totalizam cerca de 95-99% da microbiota intestinal (KARLSSON et al, 2011). A expressão eixo intestino-cérebro refere-se a comunicação entre o intestino e o cérebro que se dá de forma bidirecional, estes usam quatro mecanismos de comunicação: (1) por meio de mensagens neurais que são transportados por neurônios aferentes vagais e espinhais, (2) mensagens imunológicas transportadas por citocinas, (3) mensagens endócrinas transportadas por hormônios intestinais e (4) por fatores gerados por micróbios que podem atingir diretamente o cérebro através da corrente sanguínea ou também podem atingir as outras 3 vias de comunicação (HOLZER; FARZI, 2014). Não está elucidado se esses derivados de metabólitos microbianos são capazes de alcançar regiões do cérebro que modificam circuitos cerebrais (OSADCHIY; MARTIN; MAYER, 2019)

EFEITOS DOS PROBIÓTICOS NA MICROBIOTA

Segundo a Legislação Brasileira, os probióticos são definidos como sendo microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do indivíduo (ANVISA, 2018). A utilização de

probióticos vem sendo estudada por décadas e seu principal objetivo é aumentar a quantidade e as atividades benéficas da microbiota intestinal, cepas específicas como as *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são os principais probióticos encontrados no mercado (SANTOS; VARAVALLO, 2011). A maioria dos probióticos é constituída de bactérias ácidoláticas, Gram-positivas, geralmente catalase-negativas, que crescem em microaerofilia. Estes incluem espécies ácido-láticas dos gêneros *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *SporoLactobacillus* e *Streptococcus*; espécies não ácido-láticas, tais como, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli* e *Propionibacterium freudenreichii*; e as leveduras *Saccharomyces cerevisiae* e *Saccharomyces boulardii* (STURMER et al, 2012).

Em estudos feitos em ratos livre de germes, foi transplantado fezes contendo a microbiota intestinal humana e foi passado uma dieta ocidental rica em açúcares e gorduras, o resultado deste experimento mostrou que cresceu o número de bactérias do filo de *Firmicutes* e houve diminuição do filo de *Bacteroidetes* (GOODMAN et al.2011). O consumo de probióticos regularmente confere mudanças como: (1) Probióticos podem manipular comunidades microbianas e suprimem o crescimento de patógenos induzindo a produção de β -defensina pelo hospedeiro e IgA, (2) os probióticos podem ser capazes de fortalecer a barreira intestinal, mantendo as junções estreitas e induzindo produção de mucina, (3) a imunomodulação mediada por probióticos pode ocorrer por meio da mediação da secreção de citocinas através de vias de sinalização, como NFkB e MAPKs, que também podem afetar a proliferação e diferenciação de células imunes (como células T) ou células epiteliais, (4) a motilidade intestinal pode ser modulada por meio de regulação da expressão do receptor da dor e secreção de neurotransmissores (HEMARAJATA; VERSALOVIC, 2012).

RELAÇÃO ENTRE MICROBIOTA E DEPRESSÃO

Perturbações no eixo intestino-cérebro foram associados a problemas psiquiátricos como depressão e ansiedade. Micróbios intestinais podem converter o glutamato em GABA, outros tipos de microrganismos presentes na microbiota são capazes de se comunicarem com o eixo intestino-cérebro através da produção de

moléculas neuroativas e neuroendócrinas como serotonina, GABA, histamina, noradrenalina e adrenalina (HEMARAJATA; VERSALOVIC, 2012). A via metabólica triptofano-quinurenina está sendo estudada como um padrão metabólico em indivíduos com depressão e ansiedade, pois o desequilíbrio desta via gera padrões de desespero. Em outro estudo feito em camundongos cronicamente estressados, foi possível detectar um nível reduzido de *Lactobacillus* da microbiota intestinal, em contrapartida, os níveis circulantes de quinurenina encontravam-se elevados (MORAES *et al*, 2019)

5 CONCLUSÃO

Com base nas referências consultadas, pode-se atribuir aos probióticos uma eficácia na redução de sintomas de depressão se estes forem aliados ao tratamento convencional com medicamentos. A microbiota intestinal apresenta grande variabilidade e isto pode se tornar uma barreira aos estudos. Ainda não foi possível identificar uma microbiota específica de pacientes depressivos, pois os micróbios intestinais atuam em diversas funções.

Mais estudos em populações clínicas são necessárias para se estimar a dosagem ideal e cepas específicas de probióticos

REFERÊNCIAS

BECK, A.T; ALFORD, B.A. **DEPRESSÃO**: causas e tratamento. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed,. 2011.

BRASIL. Anvisa. RDC n. 241, de 25 de julho de 2018. **Diário Oficial da União**: Seção 1, 27 de julho de 2018, ano 2018, p. 97. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/378665>. Acesso em: 11 out. 2021.

DAVEY, J. K. *et al.* Gender-dependent consequences of chronic olanzapine in the rat: effects on body weight, inflammatory, metabolic and microbiota parameters. **Psychopharmacology**, Canadá, v. 221, n. 1, p. 155-169, 2012. DOI 10.1007/s00213-011-2555-2.

DESBONNET, Lieve *Et al.* The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. **Journal of Psychiatric Research**. Ontário, v. 43, p. 164-174, 2009. OMS.Depression.2017.

EVRENSEL, A.; CEYLAN, M. E. The Gut-Brain Axis: The Missing Link in Depression. **Clin. Psychopharmacol. Neurosci**, Turquia, v. 13, n. 3, p. 239–244, 2015.

HEMARAJATA, Peera; VERSALOVIC, James. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 6, n. 1. 39–51 p, 2013.

HOLZER, Peter; FARZI, Aitak. Neuropeptides and the MicrobiotaGut-Brain Axis. **Microbial Endocrinology**, 2014.

HUTTON, Brian; MOHER, David; CAMERON, Chris. **The PRISMA Extension Statement**. 2015, p. 566-7. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/full/10.7326/L15-5144-2>. Acesso em: 17 set. 2021.

KARLSSON, Fredrik. H; USSERY, David. W; NIELSEN, Jens. A Closer Look at Bacteroides: Phylogenetic Relationship and Genomic Implications of a Life in the Human Gut. **Microbial Ecology**, v. 61, p. 473-465, 2011.

LOZUPONE, C. A. *et al.* Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**, v. 489, p. 220-230, Set. 2012. doi:10.1038/nature11550

MORAES, Ana Letícia Ferreira de *et al.* Suplementação com probióticos e depressão: estratégia terapêutica?. **Rev. Ciênc. Méd**, v. 28, n. 1, p. 31-47, 2019.

OSADCHIY, Vadim; MARTIN, Clair R; MAYER, Emeran A. The Gut–Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 17. 322–332 p, 2019.

PESQUISA NACIONAL DE SAÚDE 2019: Percepção do estado de saúde, estilo de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. 69-70p.

RAKEL, R.E. Depression. rev. **Primary care: clinics in office practice**, v.26, n.2, p. 211-224, 1999. DOI:10.1016/s0095-4543(08)70003-4

SANTOS, Taides Tavares dos; VARAVALLO, Maurilio Antonio. A IMPORTÂNCIA DE PROBIÓTICOS PARA O CONTROLE E/OU REESTRUTURAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL. **Rev Cient do ITPAC**, v. 4, n. 1, 2011.

STÜRMER, Elisandra Salete *et al.* A importância dos probióticos na microbiota intestinal humana. **Rev Bras Nutr Clin**, v. 27, n. 4, p. 264-72, 2012.

ZALAR, Bojan; HASLBERGER, Alexander; PETERLIN, Borut. **The role of microbiota in depression - a brief review**. Croatia, 2018, p. 136-141. Disponível em: http://www.psychiatria-danubina.com/UserDocslImages/pdf/dnb_vol30_no2/dnb_vol30_no2_136.pdf. Acesso em: 11 out. 2021.