

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Curso de Nutrição

Adriana Canelas
Juliana Francisco Sousa Ciappa
Mariane Ayumi Suiya

USO DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS NA DEPRESSÃO

São Paulo
2024

Adriana Canelas
Juliana Francisco Sousa Ciappa
Mariane Ayumi Suiya

USO DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS NA DEPRESSÃO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Nutrição do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa Tatiana Sadalla Collese, como requisito parcial para obtenção do título de Nutricionista.

São Paulo

2024

Canelas, Adriana

Uso de probióticos, prebióticos e simbióticos na depressão / Adriana Canelas, Juliana Francisco Sousa Ciappa, Mariane Ayumi Suiya. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2024.

43 p.

Orientação de Tatiana Sadalla Collese.

Trabalho de Conclusão de Curso de Nutrição (Graduação), Centro Universitário São Camilo, 2024.

1. Depressão 2. Prebióticos 3. Probióticos 4. Simbióticos 5. Transtorno depressivo maior I. Ciappa, Juliana Francisco Sousa II. Suiya, Mariane Ayumi III. Collese, Tatiana Sadalla IV. Centro Universitário São Camilo V. Título

CDD: 613.263

Adriana Canelas
Juliana Francisco Sousa Ciappa
Mariane Ayumi Suiya

USO DE PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS NA DEPRESSÃO

São Paulo, 18 de novembro de 2024.

Tatiana Sadalla Collese

Professor Examinador

DEDICATÓRIA

Àqueles que ousaram mudar de rumo.

Este trabalho é dedicado a todos aqueles que tiveram a coragem de trilhar novos caminhos e abraçar a mudança, mesmo diante das incertezas e dos desafios que a vida nos reserva.

Vocês são desbravadores de novos horizontes que decidiram que a vida é muito curta para não seguir paixões, para não buscar significado e para não se reinventar, decidindo alterar suas trajetórias, buscando um novo propósito profissional, além de mostrar que nunca é tarde para recomeçar e que o sucesso se constrói com determinação e perseverança.

Aos amigos, familiares e mentores que apoiaram cada passo dessa jornada, nosso profundo agradecimento. Suas palavras de incentivo, paciência e compreensão foram como bússolas nos momentos de dúvida.

Este trabalho é, acima de tudo, uma homenagem a todos que acreditam que a mudança é possível e que as melhores histórias de sucesso, muitas vezes, começam com um passo ousado rumo ao desconhecido, porém, com um propósito consolidado dentro de cada um.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradecemos a Deus por nos guiar nesta jornada de mudança, nos proporcionando resiliência, coragem e foco para concluirmos a nossa transição profissional. A nutrição é uma área desafiadora e diferente de nossas primeiras graduações, porém, em acordo com o que almejamos para nosso desenvolvimento, tanto como profissionais como pessoas, dedicadas a promover saúde e qualidade de vida para as pessoas como profissionais da área da saúde.

Aos nossos pais, mesmo os que já não se encontram nessa oportunidade de aprendizado e desenvolvimento junto a nós, por todo amor, apoio incondicional e incentivo nos momentos de dúvidas, cansaço e dificuldades. A família é a base de tudo que conquistamos e conquistaremos nesta nossa nova jornada profissional.

Aos nossos companheiros de vida e amigos, pela compreensão, paciência e apoio nessa nova trajetória, oferecendo palavras de encorajamento e compreensão em cada etapa.

A nossa orientadora, Professora Tatiana Sadalla Collese, por sua dedicação, valiosa orientação, nos auxiliando no desenvolvimento deste trabalho, através de sua experiência e sabedoria.

Aos professores do curso, pela contribuição em nossa formação, nossa sincera admiração e agradecimento, pois, vocês foram fundamentais na nossa formação e na consolidação da nossa paixão por essa nova área. O conhecimento compartilhado e o entusiasmo com que nos transmitiram seus conhecimentos foram inspirações constantes.

Aos colegas da turma, pelo apoio mútuo, pelas conversas, trocas de experiências de gerações, dúvidas e risadas durante todo o percurso acadêmico, tornando esse novo caminho proveitoso e mais leve.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, colaboraram para a realização do nosso trabalho, nos auxiliando a realizar essa mudança tão significativa em nossas vidas.

Escolher uma nova carreira foi um desafio, mas também é a realização de um sonho que com o apoio de todos, se tornou possível.

“Que teu alimento seja teu remédio e que teu remédio seja teu alimento”

Hipócrates

RESUMO

A depressão é um transtorno psiquiátrico debilitante representando a principal causa de incapacidade em todo o mundo. Sua causa pode estar relacionada a múltiplos fatores, como genéticos, neurológicos, inflamatórios, de personalidade, cognitivos e ambientais. O transtorno depressivo maior é uma doença comum que envolve humor deprimido ou perda de prazer ou interesse em atividades por longos períodos, sendo distinto das mudanças regulares de humor e de sentimentos da vida cotidiana. O eixo intestino-cérebro, sistema de comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central, tem sido reconhecido por desempenhar um papel na modulação da saúde física e psicológica. O objetivo deste trabalho foi analisar se existe associação entre o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos na depressão em adultos. Esta revisão bibliográfica foi realizada nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde e Medline, selecionando artigos científicos publicados no período de 2014 a 2024. Foram encontrados 286 artigos, dentre os quais 212 restaram após a remoção de duplicatas; 58 após a seleção de leitura de títulos; 27 após leitura de resumo, restando 5 artigos elegíveis. Cabe ressaltar que não foram encontrados artigos que atendessem os critérios de elegibilidade relacionados ao uso de prebióticos e/ou simbióticos. Os 5 artigos selecionados evidenciaram melhorias dos sintomas depressivos nos grupos que consumiram suplementação probiótica em comparação aos que consumiram placebo, tais como, diminuição dos escores de depressão, medida por escalas (*Hamilton Depression Rating Scale* - HAM-D ou o *Back's Depression Inventory* – BDI), mudanças nos marcadores metabólicos, acarretando em melhoras de humor, da energia, dos padrões de sono, de apetite e dos níveis de cortisol, glicose; redução dos níveis de marcadores inflamatórios ou mudanças na expressão de genes relacionados à inflamação (gene da interleucina-6), efeitos psicofisiológicos como a redução da ansiedade, melhora no estado de humor e outros efeitos neuropsicológicos associados. Embora os resultados sejam promissores, mais estudos se fazem necessários para a compreensão do mecanismo de ação dos probióticos e, principalmente, dos prebióticos e simbióticos na depressão, considerando aspectos importantes como tamanho da amostra, padronização de métodos e condições específicas das cepas utilizadas como um tratamento adjunto para depressão.

Palavras-chave: probiótico; prebiótico; simbiótico; depressão; transtorno depressivo maior; psicose involucional; depressão involucional; melancolia involucional.

ABSTRACT

Depression is a debilitating psychiatric disorder that is the leading cause of disability worldwide. Its cause may be related to genetic, neurological, inflammatory, personality, cognitive, and environmental factors. Major depressive disorder is a common illness that involves depressed mood or loss of pleasure or interest in activities for long periods of time, distinct from the regular mood and feeling changes of everyday life. The gut-brain axis, a bidirectional communication system between the gastrointestinal tract and the central nervous system, has been recognized as playing a role in modulating physical and psychological health. The aim of this study is to evaluate whether there is an association between the use of probiotics, prebiotics, and synbiotics in depression in adults. This bibliographic review was carried out in the Virtual Health Library and Medline databases, selecting scientific articles published between 2014 and 2024. A total of 286 articles were found, of which 212 remained after removing duplicates, 58 after selecting titles, 27 after reading the abstract, and finally, 5 eligible articles remained. It is worth mentioning that no articles that met the inclusion criteria of the research related to the use of prebiotics and synbiotics were found. The 5 selected articles showed improvements in depressive symptoms in the groups that consumed probiotic supplementation compared to those that consumed placebo, such as a decrease in depression scores, measured by scales (Hamilton Depression Rating Scale - HAM-D or Beck's Depression Inventory - BDI), changes in metabolic markers, resulting in improvements in mood, energy, sleep patterns, appetite, and cortisol and glucose levels, among others; reduction in the levels of inflammatory markers or changes in the expression of genes related to inflammation (interleukin-6 gene), psychophysiological effects such as reduced anxiety, improved mood and other associated neuropsychological effects. Although the results are promising, further studies are needed to understand the mechanism of action of probiotics and, especially, prebiotics and symbiotics in depression, considering important aspects such as sample size, standardization of methods and specific conditions of the strains used as an adjunct treatment for depression.

Keywords: probiotic; prebiotic; symbiotic; depression; major depressive disorder; involuntal psychosis; involuntal depression; involuntal melancholy.

LISTA DE QUADROS E FIGURA

Quadro 1 –	Descritores e seus respectivos termos utilizados na revisão sistemática.....	20
Quadro 2 –	Definição dos critérios de elegibilidade e de exclusão na revisão bibliográfica.....	22
Figura 1 –	Fluxograma do processo de identificação e seleção dos artigos incluídos na revisão bibliográfica sobre o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos na depressão.....	24

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 – Características dos estudos elegíveis na revisão bibliográfica sobre associação de uso de probióticos no tratamento do Transtorno Depressivo Maior em adultos.....26
- Tabela 2 – Descrição dos estudos sobre o uso de probióticos no tratamento de Transtorno de Depressão Maior: exposição e desfecho, medidas de associação e covariáveis avaliados.....29
- Tabela 3 – Descrição dos estudos sobre o uso de probióticos no tratamento de Transtorno Depressivo Maior: exposição e desfecho, medidas de associação e covariáveis avaliados.....30

LISTA DE SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APA	<i>American Psychological Association</i>
BDI	<i>Back's Depression Inventory</i>
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
COVID-19	<i>Coronavirus Disease 2019</i>
DeCS	Descritores em Ciência da Saúde
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ECRCP	Ensaio Clínico Randomizado controlado por Placebo
ECRDPCP	Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego controlado por Placebo
GSI	<i>Global Symptom Index</i>
HAM-D	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
HPA	Hipotálamo-Pituitária-Adrenal
IDS	<i>Inventory of Depressive Symptomatology</i>
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de Massa Corporal
ISAPP	<i>International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
M.I.N.I.	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
N/E	Não especificado
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PSDI	<i>Positive Symptom Distress Index</i>
PST	<i>Positive Symptom Total</i>
SCL	<i>Symptom Checklist-90</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
TDM	Transtorno Depressivo Maior

TGI	Trato Gastrointestinal
UFC	Unidade Formadora de Colônia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	EPIDEMIOLOGIA DOS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS.....	16
1.2	EIXO INTESTINO-CÉREBRO.....	17
1.3	A MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA.....	17
2	OBJETIVOS.....	19
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	19
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	19
3	MÉTODOS.....	20
4	RESULTADOS.....	24
5	DISCUSSÃO.....	32
6	CONCLUSÃO.....	35
	REFERÊNCIAS.....	36
	APÊNDICES.....	39

1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA DOS TRANSTORNOS DEPRESSIVOS

A depressão representa a principal causa de incapacidade em todo o mundo, afetando a vida cotidiana das pessoas que convivem com a doença. Uma combinação de fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos podem ser a causa deste transtorno (OPAS, OMS, 2023).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o transtorno depressivo maior (TDM) é uma doença mental comum que envolve humor deprimido, perda de prazer ou interesse em atividades e diminuição da energia por longos períodos. A depressão é distinta das mudanças regulares de humor e dos sentimentos da vida cotidiana, podendo afetar todos os aspectos da vida incluindo relacionamentos com família, amigos e comunidade ou levar a problemas na escola e no trabalho. Além disso, a pandemia de *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) agravou a situação, aumentando os índices de depressão devido ao isolamento social, incertezas econômicas e perda de entes queridos (OMS, 2023).

A depressão pode atingir qualquer pessoa; e aquelas que passaram por abusos, perdas graves ou outros eventos estressantes possuem uma maior probabilidade de desenvolver esse quadro. Estima-se que 3,8% da população sofra de depressão, incluindo 5% dos adultos (6% entre as mulheres e 4% entre os homens) e 5,7% dos adultos com mais de 60 anos. As mulheres são mais propensas a ter depressão do que os homens (OMS, 2023).

Em 2023 mais de 322 milhões de pessoas sofreram de depressão em todo o mundo. No Brasil, estima-se que a depressão atinja 11,5 milhões de pessoas (5,8% da população), enquanto distúrbios relacionados à ansiedade afetam mais de 18,6 milhões de brasileiros (9,3% da população) (OMS, 2023).

1.2 EIXO INTESTINO-CÉREBRO

A microbiota intestinal pode mediar efeitos na saúde mental através do eixo intestino-cérebro, comumente referido como o "segundo cérebro". É um sistema de comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal (TGI) e o sistema nervoso central (SNC). Este eixo envolve a integração de sinais neurais, hormonais e imunológicos (Mayer et al., 2014) e tem sido reconhecido por desempenhar um papel na modulação da saúde física e psicológica (Foster et al., 2013).

O cérebro e o intestino se comunicam por meio de um eixo bidirecional, cujo equilíbrio depende da microbiota intestinal. A disbiose, ou desequilíbrio dessa microbiota, pode afetar negativamente a saúde, contribuindo para o desenvolvimento de diversas doenças, incluindo transtornos psiquiátricos. Os probióticos desempenham um papel importante na manutenção da eubiose, e o conceito emergente de psicobióticos sugere um potencial terapêutico promissor para melhorar a saúde mental (Barboza, 2021).

1.3 A MICROBIOTA INTESTINAL HUMANA

A microbiota intestinal é reconhecida por desempenhar um papel significativo na saúde e nas doenças humanas (Gareau et al., 2010). Esta, é considerada um componente crucial do eixo intestino-cérebro, desempenhando funções importantes por meio do sistema nervoso autônomo, do sistema nervoso entérico, do sistema neuroendócrino e do sistema imunológico (Skonieczna-Żydecka et al., 2018; Dinan e Cryan, 2017).

A microbiota humana também desempenha um papel crucial na modulação da inflamação - e seu desequilíbrio pode influenciar o surgimento de doenças crônicas. Em transtornos neuropsiquiátricos como a depressão, observa-se um estado inflamatório contínuo, associado a alterações no eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal) e no equilíbrio entre o cérebro e o intestino. Nesse cenário, o uso de probióticos surge como uma possível terapia complementar - pesquisas mostram que pacientes com depressão apresentam inflamação intestinal leve e disfunção no eixo cérebro-intestino-microbiota (Barboza, 2021).

Ademais, a microbiota intestinal oferece vários benefícios ao hospedeiro, incluindo a digestão de carboidratos, a produção de micronutrientes, e a promoção de respostas imunológicas contra patógenos; contribuindo, também, para a produção de moléculas neuroativas, que podem influenciar a saúde mental. Essas funções sugerem que a microbiota intestinal pode desempenhar um papel importante na resiliência contra a depressão, destacando seu potencial como alvo para intervenções terapêuticas no campo dos transtornos neuropsiquiátricos (Barboza, 2021).

Sendo assim, verificar se existe associação entre o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos na depressão em adultos torna-se relevante.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se existe associação entre o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos na depressão em adultos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Investigar a relação do eixo-intestino cérebro com o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos.

Identificar as principais cepas utilizadas no tratamento da depressão e seu impacto na saúde mental.

3 MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica foi elaborada considerando o período dos últimos 10 anos de publicações disponíveis sobre o tema, considerando como data limite para as buscas, 31 de janeiro de 2024. O período selecionado teve como foco o acesso aos estudos mais recentes sobre o tema, além de incluir os anos da pandemia de COVID-19 (2020 a meados de 2022), nos quais se percebeu um aumento dos transtornos psicológicos. Foram escolhidas duas bases de dados eletrônicas para ampliar o campo de pesquisa relacionado ao tema, utilizando a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed como plataformas de acesso às bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE).

A partir do tema de interesse da pesquisa, os descritores e os seus respectivos termos foram localizados na lista do *Medical Subject Headings* (*MeSH Terms*) disponível na *United States Library of Medicine* e nos Descritores em Ciência da Saúde/*Medical Subject Headings* (DeCS/MeSH) apresentados no quadro 1. Em cada linha do quadro foi detalhado o operador booleano “OR” (aditivo) e entre as linhas o operador “AND” (delimitador) para as buscas realizadas.

Quadro 1 – Descritores e seus respectivos termos utilizados na revisão sistemática.

Descritores	Termos Relacionados
Young or Adult or Aged	Young Adult OR Adult or Middle Aged OR Aged
Probiotics or Prebiotics or Synbiotics	Probiotics OR Prebiotics OR Synbiotics OR Probiotic OR Prebiotic OR Synbiotic
Depression	Depression OR Major Depressive Disorder OR Major Depressive Disorders OR Involutional Psychoses OR Involutional Psychosis OR Involutional Depression OR Involutional Melancholia

Os descritores e seus termos relacionados foram inseridos nas bases de dados de acordo com a seguinte ordem:

- População: *Young Adult OR Adult or Middle Aged OR Aged*;

- Intervenção: *Probiotics OR Prebiotics OR Synbiotics OR Probiotic OR Prebiotic OR Synbiotic*;
- Desfecho: Transtorno Depressivo Maior (TDM).

Cada variável apresentada teve sua classificação segundo órgãos internacionais e estão descritas a seguir:

- Jovem Adulto ou *Young Adult*: é o termo que compreende o período de 19 aos 24 anos de idade (OMS, 2014);
- Adulto ou *Adult*: é a pessoa que atingiu crescimento total ou maturidade abrangendo a faixa etária de 25 até 44 anos de idade (OMS, 2015);
- Meia Idade ou *Middle Age*: é o adulto com idade entre 45 e 64 anos (OMS, 2015);
- Idoso ou *Aged*: o conceito jurídico de idoso está na Lei nº 10.741/03 (Estatuto do Idoso) no qual o termo “idoso” refere-se a pessoa com idade igual ou superior a 60 anos;
- Probiótico ou *Probiotic*: micro-organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem algum benefício para a saúde do indivíduo (FAO, OMS, 2002);
- Prebiótico ou *Prebiotic*: ingrediente alimentar não digerível que afeta benéficamente o hospedeiro pelo estímulo seletivo do crescimento e/ou atividade de uma ou de um número limitado de bactérias no cólon, melhorando assim a saúde do hospedeiro (Gibson; Roberfroid, 1995);
- Simbiótico ou *Synbiotic*: produtos que combinam probióticos e prebióticos (ISAPP, 2020);
- Depressão ou *Depression*: tristeza extrema ou desespero que dura por muitos dias, podendo interferir nas atividades da vida diária e pode causar sintomas físicos como dor, perda ou ganho de peso, interrupções no padrão de sono ou falta de energia (APA, 2024);
- Transtorno Depressivo Maior ou *Major Depressive Disorder*: transtorno em que cinco ou mais dos seguintes sintomas estão presentes durante o mesmo período de 2 semanas, representando uma mudança em relação à uma funcionalidade prévia. Pelo menos um dos sintomas é um (1) estado depressivo ou (2) perda de

interesse ou prazer. Os sintomas incluem: humor deprimido na maior parte do dia - quase todos os dias; interesse ou prazer notadamente diminuídos em atividades na maior parte do dia - quase todos os dias; perda ou ganho significativos de peso quando não em dieta, insônia ou hipersonia - quase todos os dias; agitação ou retardo psicomotores - quase todos os dias; fadiga ou perda de energia - quase todos os dias; sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada - quase todos os dias; habilidade diminuída para pensar, se concentrar ou indecisão - quase todos os dias; ou pensamentos recorrentes de morte, ideia suicida recorrente sem qualquer plano específico ou tentativa de suicídio. (DSM-5, 2013)

Os artigos selecionados foram avaliados para identificar aqueles que atendessem aos critérios pré-estabelecidos de elegibilidade e de exclusão. O quadro 2 apresenta o detalhamento dos critérios considerados para essa pesquisa. Foi realizada a leitura na íntegra dos conteúdos para a elaboração dessa revisão.

Quadro 2 – Definição dos critérios de elegibilidade e de exclusão na revisão bibliográfica.

Crítérios	Inclusão	Exclusão
População	Adultos a partir de 19 anos, ambos os sexos	Crianças, adolescentes e estudos em gestantes
Intervenção	Probiótico, prebiótico e simbiótico	Pessoas com DCNT, outras doenças psicológicas associadas, uso de outras medicações (sem ser antidepressivos) que possam alterar a composição da microbiota, câncer, doenças autoimunes, doenças neurodegenerativas
Desfecho	Depressão, Transtorno Depressivo Maior	Depressão pós-parto, outros tipos de depressão
Tipos de Estudo	Inglês e Português	Estudos com animais, estudos em ratos, estudos publicados em idiomas com símbolos como Russo, Chinês, Japonês, Coreanos e Árabe

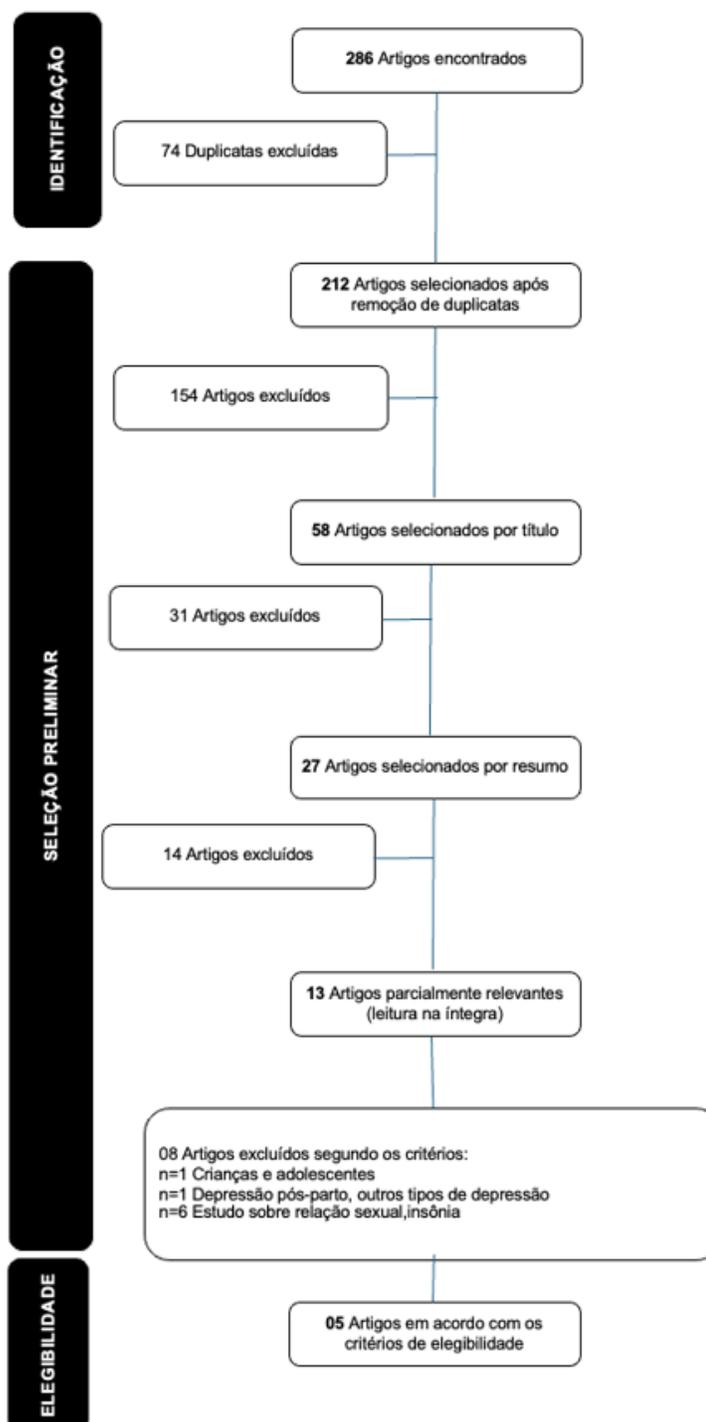
Foi realizada uma análise descritiva dos artigos com potencial de referência para o trabalho, seguindo a sequência: identificação de artigos em inglês e português; seleção pelos títulos; seleção pelos resumos; e, por fim, leitura integral do conteúdo, a fim de

identificar o atendimento aos critérios de elegibilidade estabelecidos. Utilizou-se o gerenciador de referências *EndNote Web*. Criou-se um formulário de extração de dados (Apêndices A, B, C, D e E) com detalhes sobre os artigos selecionados, contemplando: tipo de estudo, faixa etária, tamanho da amostra, sexo, características da população, intervenção, número de cepas, cepas utilizadas, divisão da amostra, duração, tipo de dieta, uso de placebo, exames laboratoriais, condição psiquiátrica, medicação, método de avaliação de diagnóstico, parâmetros medidos, resultados e limitações do estudo.

4 RESULTADOS

A figura 1 ilustra o processo de seleção dos artigos dessa revisão.

Figura 1 – Fluxograma do processo de identificação e seleção dos artigos incluídos na revisão bibliográfica sobre o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos na depressão.



Foram encontrados 286 artigos nas bases de dados utilizadas, dentre os quais 212 restaram após a remoção de duplicatas; 58 após a seleção após leitura de títulos; 27 após leitura de resumo; e, por fim, restaram 5 artigos elegíveis para esta revisão. Cabe ressaltar que não foram encontrados artigos que atendessem aos critérios de elegibilidade para esta pesquisa relacionados ao uso de prebióticos e ou simbióticos.

Os estudos elegíveis foram conduzidos na Áustria, China, Irã, Irlanda e Reino Unido entre os anos de 2016 e 2023. Todos os estudos são ensaios randomizados controlados, sendo 2 duplo-cegos com uso de placebo, 2 com uso de placebo e 1 sem uso de placebo. O tamanho amostral variou entre 11 e 61 indivíduos, na faixa etária de 18 a 75 anos, e, na maioria, as participantes eram mulheres, representando 78% do total. A população não utilizava outros probióticos, antibióticos ou laxantes e não apresentava dependência química. Fumantes e indivíduos com Índice de Massa Corporal (IMC) entre eutrofia e sobrepeso fizeram parte dos grupos estudados. A população utilizava medicamentos antidepressivos, antipsicóticos e hipnóticos, com exceção de um estudo. As dietas habituais foram mantidas ou não foram especificadas nos estudos. A Tabela 1 apresenta as características dos estudos elegíveis.

Tabela 1 - Características dos estudos elegíveis na revisão bibliográfica sobre associação de uso de probióticos no tratamento do Transtorno Depressivo Maior em adultos.

PRIMEIRO AUTOR	ANO DE PUBL.	PAIS	TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	AMOS TRA	FAIXA ETÁRIA (ANOS)	SEXO FEM.	CARACT. DA POPULAÇÃO	MEDICAÇÃO	DIETA
Akkasheh, Ghodarz	2016	Irã	<i>Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial</i>	ECRDPC	40	20 a 55	85%	Idade média entre 36 e 38 anos, IMC médio entre 26 e 27 kg/m ² (sobrepeso - OMS 2000). Sem histórico de infarto do miocárdio, angina, gravidez ou lactantes, uso de suplementos alimentares e probióticos nos 2 meses anteriores	Sem medicação	Mantida dieta usual
Reininghau, Eva	2020	Irlanda	<i>PROVIT: supplementary probiotic treatment and vitamin B7 in depression - a randomized controlled trial</i>	ECRDPC	61	18 a 75	77%	População que não faz uso de outros probióticos, antibióticos e laxantes. Fumantes inclusos na amostragem, 57,6% no grupo placebo. Em média 11 anos de educação e 11 anos de duração da doença. IMC médio de 26 kg/m ² (sobrepeso - OMS 2000). Total de 8 indivíduos não previamente medicados (6 no grupo probiótico e 2 no placebo)	Anticonvulsivantes, antipsicóticos, benzodiazepínicos e hipnóticos, antidepressivos glutamatérgicos, antidepressivos de baixa potência, antidepressivos semelhantes à melatonina, preparação mista de antidepressivos e antipsicóticos, antidepressivos serotoninérgicos noradrenérgicos e específicos, inibidores de recaptção de norepinefrina-dopamina, inibidores seletivos de recaptção de serotonina, inibidores de recaptção de serotonina-norepinefrina, antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos	N/E
Reiter, Alexandra	2020	Áustria	<i>Interleukin-6 gene expression changes after 4 week intake of a multispecies probiotic in major depressive disorder - preliminary results of the Provit study</i>	ECRDPC	61	18 a 75	77%	População que não faz uso de outros probióticos, antibióticos e laxantes. Fumantes inclusos na amostragem, 57,6% no grupo placebo. Em média 9 anos de educação e 8 anos de duração da doença. IMC médio de 24 kg/m ² (eutrofia - OMS 2000). 8 indivíduos não previamente medicados (6 no grupo probiótico e 2 no placebo)	Anticonvulsivantes, antipsicóticos atípicos, benzodiazepínicos e hipnóticos, antidepressivos glutamatérgicos, antidepressivos de baixa potência, antidepressivos semelhantes à melatonina, preparação mista de antidepressivos e antipsicóticos, antidepressivos serotoninérgicos noradrenérgicos e específicos, inibidores de recaptção de norepinefrina-dopamina, inibidores seletivos de recaptção de serotonina, inibidores de recaptção de serotonina-norepinefrina antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos	N/E

Continuação Tabela 1 - Características dos estudos elegíveis na revisão bibliográfica sobre associação de uso de probióticos no tratamento do Transtorno Depressivo Maior em adultos.

PRIMEIRO AUTOR	ANO DE PUBL.	PAIS	TÍTULO DO ARTIGO	TIPO DE ESTUDO	AMOS TRA	FAIXA ETÁRIA (ANOS)	SEXO FEM.	CARACT. DA POPULAÇÃO	MEDICAÇÃO	DIETA
Chen, H. M.	2021	China	<i>Psychophysiological Effects of Lactobacillus plantarum PS128 in Patients with Major Depressive Disorder: A Preliminary 8-Week Open Trial</i>	ECR	11	20 a 65	73%	Todos os participantes com DSM-5 respondido nos últimos 2 anos, resultado maior ou igual a 14 no HAMD e sem alteração de medicação prévia como antidepressivos, antipsicóticos e hipnóticos por pelo menos 1 mês antes do início do estudo. Excluídos: diagnóstico de esquizofrenia, transtorno bipolar, comportamento suicida, alergia à prebióticos, diabetes, síndrome do intestino irritável, cirrose hepática, doenças imunes, grávidas, lactantes e alteração na dieta usual no mês de início do estudo	Antidepressivos, antipsicóticos e hipnóticos	Mantida dieta usual
Nikolova, Viktoriya L.	2023	Reino Unido	<i>Acceptability, Tolerability, and Estimates of Putative Treatment Effects of Probiotics as Adjunctive Treatment in Patients With Depression - A Randomized Clinical Trial</i>	ECRDPCP	49	18 a 55	80%	Usuários de antidepressivos com dose estável por 6 ou mais semanas por resultado insuficiente e HAMD-17 acima de 13. Excluídos: transtorno bipolar, alimentar, psicose, dependente químico, comportamento suicida, doença gastrointestinal ou cirurgia, uso de antibióticos ou probióticos nas últimas 12 semanas, fumante, gravidez, lactente, dieta vegana	Antidepressivo	N/E

Siglas: ECRDPCP = Ensaio Clínico Randomizado Duplo Cego controlado por Placebo; ECRCP = Ensaio Clínico Randomizado controlado por Placebo; ECR = Ensaio Clínico Randomizado; IMC = Índice de Massa Corporal; OMS = Organização Mundial da Saúde; DMS-5 = *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*; HAMD = *Hamilton Depression Rating Scale*

Nas tabelas 2 e 3 são apresentadas as descrições dos estudos com exposição, medidas de associação e desfecho detalhados. Foram analisados probióticos que continham de 1 a 14 cepas, sendo elas: *Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium ibifidium*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius* e *Streptococcus thermophilus*. A duração do estudo variou de 4 a 8 semanas. Quando um placebo foi utilizado, ele era composto por amido de milho, preservando a mesma cor, consistência e sabor do produto probiótico. As vitaminas, quando presentes no probiótico, também foram combinadas com o placebo.

Tabela 2 - Descrição dos estudos sobre o uso de probióticos no tratamento de Transtorno Depressivo Maior: exposição e desfecho, medidas de associação e covariáveis avaliados.

PRIMEIRO AUTOR	Nº DE CEPAS	CEPAS UTILIZADAS	DURAÇÃO (SEMANAS)	PLACEBO
Akkasheh, Ghodarz	3	Lactobacillus acidophilus (2×10 ⁹ UFC/g), Lactobacillus casei (2×10 ⁹ UFC/g) e Bifidobacterium bifidum (2×10 ⁹ UFC/g)	8	Cápsulas contendo apenas amido, indistinguíveis do suplemento probiótico em cor, forma, tamanho, embalagem, cheiro e gosto
Reininghaus, Eva	9	Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus paracasei W20, Lactobacillus plantarum W62, Lactobacillus salivarius W24 e Lactobacillus lactis W19 (7×10 ⁹ UFC/capsula)	4	O placebo tinha a mesma cor, consistência e sabor do produto probiótico, sendo misturado com água e obedecendo a um tempo de ativação de dez minutos. Continha 30 mg de Cavalinha + 30 mg de Colágeno de Peixe + 30 mg de queratina + matriz (amido de milho, maltodextrina, inulina, cloreto de potássio, sulfato de magnésio, frutooligossacarídeos (FOS), enzimas (amilases) e sulfato de manganês) + 125 mg de vitamina B7 (D-Biotin)
Reiter, Alexandra	9	Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Bifidobacterium bifidum W23, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus paracasei W20, Lactobacillus salivarius W24, Lactobacillus lactis W19 e Lactobacillus plantarum W62	4	O placebo tinha a mesma cor, consistência e sabor do produto probiótico, sendo misturado com água e obedecendo a um tempo de ativação de dez minutos. Continha vitamina B7 (D-Biotin)
Chen, H. M.	1	Lactobacillus plantarum PS128 (PS128) = 300mg (3 x 10 ¹⁰ UFC)	8	Não utilizado
Nikolova, Viktoriya L.	14	Bacillus subtilis, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus salivarius, Lactococcus lactis e Streptococcus thermophilus (2×10 ⁹ UFC/cápsula)	8	N/E

Siglas: UFC = Unidade Formadora de Colônia; TDM = Transtorno de Depressão Maior; N/E = Não especificado.

Tabela 3 - Descrição dos estudos sobre o uso de probióticos no tratamento de Transtorno Depressivo Maior: exposição e desfecho, medidas de associação e covariáveis avaliados.

PRIMEIRO AUTOR	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DE DIAGNÓSTICO	RESULTADOS	LIMITAÇÕES DO ESTUDO
Akkasheh, Ghodarz	DSM-4	Efeitos benéficos no BDI, insulina, resistência insulínica, concentrações de PCR ultra sensível e glutatona, mas sem influência na glicose plasmática, funcionalidade das células beta, insulina quantitativa sensível, perfil lipídico e capacidade antioxidante total	Impossibilidade de avaliar o efeito da suplementação probiótica em outros biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo. Período de duração da intervenção, dado que não foi possível administrar suplementos probióticos por mais de 8 semanas. Falta de intervenções a longo prazo para confirmar os efeitos benéficos nos perfis lipídicos. Não foi possível aferir se o efeito do tratamento observado é proveniente de qual cepa especificamente. Estudos adicionais são necessários com uma única cepa para avaliar os efeitos benéficos nos sintomas de depressão e estado metabólico entre pacientes com TDM. O poder do estudo foi de 80% dado que uma variação de depressão foi utilizada para estimar o tamanho da amostra sendo esta adotada para as demais variáveis
Reininghaus, Eva	MINI, HAMD, BDI-II, SCL-90, GSI, PSDI e PST	Melhoras dos sintomas psiquiátricos em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre probiótico e placebo. IMC e circunferência da cintura sem alterações. Sem alterações significativas na Zonulina, marcador da função da barreira intestinal. Sem mudanças significativas na Alpha-Diversity. Sem mudanças significativas na Beta-Diversity entre os grupos no início do estudo (t0), diferenças significativas no t1 e também no final do estudo (t2). Aumento de Ruminococcus (R.) gauvreauii no grupo de probiótico no t1 e no t2. Aumento de Coprococcus 3 no grupo do probiótico no t2. Diferença significativa entre probióticos e placebo em t2 para interferências funcionais de acordo com Piphillin-Analysis	Amostra relativamente pequena pode ter sido uma das razões pelas quais não foram detectadas diferenças significativas nos sintomas psiquiátricos entre os grupos ao longo do tempo, tempo de ingestão curto (28 dias) para observar alterações a nível clínico, inclusão de pacientes no estudo no momento da admissão hospitalar, mudanças nos hábitos nutricionais decorrentes da alimentação hospitalar, diferença considerável no número de tabagistas entre os grupos dificultando a possibilidade de analisar a influência do tabagismo nos resultados, ingestão de biotina adicionada por questões éticas, pode ter influenciado diferentes vias, elevado número de mulheres devido à estrutura do ambiente de internação podendo os resultados refletir mais a situação das mulheres do que dos homens
Reiter, Alexandra	MINI, HAMD, BDI-II	Primeiros Insights de que a expressão genética da IL-6 em amostras sanguíneas em jejum em pacientes com depressão é alterada após a ingestão de probióticos	Não considerou os efeitos das diferentes medicações (antidepressivos), período curto do estudo e probiótico usado com 9 espécies de cepas, sexo e a idade (20 aos 69 anos) dos participantes, necessitando uma amostragem mais homogênea
Chen, H. M.	DSM-5, HAMD	Apoia o papel potencial dos probióticos na redução do risco de depressão	São necessárias mais evidências de amostras maiores e ensaios clínicos randomizados mais rigorosos para determinar se os probióticos podem reduzir significativamente o risco geral de depressão
Nikolova, Viktoriya L.	HAMD, IDS	A ingestão diária de probióticos por 8 semanas resultou em maiores melhorias nos sintomas depressivos e de ansiedade em comparação com o placebo	Impossibilidade de determinar se os efeitos observados são específicos da interação com a medicação ou generalizáveis com outros tratamentos, a adesão foi avaliada através da contagem de cápsulas, mesmo sendo o método mais utilizado em ensaios clínicos, pode levar a relatos excessivos

Siglas: HAMD = *Hamilton Depression Scale*; BDI = *Back's Depression Inventory*; GSI = *Global Symptom Index*; M.I.N.I. = *Mini International Neuropsychiatric Interview*; PST = *Positive Symptom Total*; PSDI = *Positive Symptom Distress Index*; SCL = *Symptom Checklist-90*

Como método de avaliação de diagnóstico de TDM foram utilizados: *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*, *Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.)*, *Hamilton Depression Scale (HAMD)*, *Beck's Depression Inventory (BDI-II)*, *Symptom Checklist-90 (SCL-90)*, *Global Symptom Index (GSI)*, *Positive Symptom Distress Index (PSDI)*, *Positive Symptom Total (PST)* e *Inventory of Depressive Symptomatology (IDS)*.

Os 5 artigos elegíveis evidenciaram melhorias dos sintomas depressivos nos grupos que consumiram suplementação probiótica em comparação aos que consumiram placebo, tais como, diminuição dos escores de depressão, medida por escalas (HAM-D ou BDI), mudanças nos marcadores metabólicos, acarretando em melhoras de humor, da energia, dos padrões de sono, de apetite e dos níveis de cortisol, glicose, dentre outros; redução dos níveis de marcadores inflamatórios ou mudanças na expressão de genes relacionados à inflamação (gene da interleucina-6 – IL-6), efeitos psicofisiológicos como a redução da ansiedade, melhora no estado de humor e outros efeitos neuropsicológicos associados.

5 DISCUSSÃO

Após revisão da literatura científica, com o objetivo de investigar a relação entre o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos no tratamento da depressão, observou-se que apenas artigos que abordam de forma específica o uso de probióticos foram considerados elegíveis para a análise. Essa limitação evidencia uma lacuna significativa nas pesquisas atuais, destacando a necessidade de estudos futuros que também explorem a aplicação dos prebióticos e simbióticos no contexto de intervenções para transtornos depressivos.

No geral, há uma convergência no sentido de que a administração de probióticos pode ter efeitos benéficos em pacientes com TDM, especialmente quando há uma disfunção no eixo intestino-cérebro, um aumento da inflamação ou alterações na microbiota intestinal. Com a melhora nos marcadores inflamatórios, como a redução da expressão de IL-6, um importante marcador inflamatório, após o consumo de um probiótico multiespécies, conecta-se diretamente a modulação da microbiota intestinal à diminuição de processos inflamatórios, que são reconhecidos como mecanismos implicados na fisiopatologia da depressão. Este é um ponto crucial, pois reforça a hipótese de que os probióticos podem atuar como agentes anti-inflamatórios em certos pacientes com depressão.

Outros estudos como os de Sahakian et al. (2021) e Morrison et al. (2022) destacam a eficácia dos probióticos em melhorar os sintomas depressivos, embora abordem diferentes abordagens terapêuticas. Enquanto Sahakian et al. (2021) observaram uma redução significativa na sintomatologia depressiva e nos marcadores inflamatórios em pacientes tratados com probióticos, Morrison et al. (2022) demonstraram que a combinação de probióticos com vitamina B7 resultou em efeitos moderados, especialmente em pacientes com inflamação basal elevada. Esse alinhamento com a literatura mais ampla, como o estudo de Fuchs et al. (2023), que também encontrou melhorias nos sintomas depressivos com o uso de probióticos em combinação com intervenções nutricionais, reforça a ideia de que abordagens multifacetadas podem ser necessárias para otimizar os resultados em saúde mental.

Os achados de Gomez et al. (2023), que demonstraram uma redução na expressão do gene IL-6 após a administração de probióticos, acrescentam a compreensão aos mecanismos envolvidos na relação entre inflamação e depressão. Esses resultados são consistentes com estudos anteriores, como o de Huang et al. (2022), que também observaram a diminuição de marcadores inflamatórios como resultado do uso de probióticos em populações com transtornos afetivos. Isso sugere que a modulação da microbiota intestinal pode atuar como um interveniente crucial na redução da inflamação, corroborando a hipótese de que a saúde intestinal influencia o estado mental. Assim, tanto os estudos mencionados quanto os recentes apontam para a importância de abordar a inflamação como um fator central no tratamento da depressão.

Os efeitos psicofisiológicos observados no estudo de Lee et al. (2022), que identificaram melhorias na ansiedade e nos sintomas depressivos associados ao *Lactobacillus plantarum* PS128, ecoam resultados de pesquisas como a de Smith et al. (2023), que também documentaram melhorias nos neurotransmissores relacionados ao humor com intervenções probióticas. Essa convergência de evidências sugere que cepas específicas de probióticos podem ter um papel significativo na regulação do eixo intestino-cérebro, modulando neurotransmissores como serotonina e GABA, fundamentais para o equilíbrio emocional. No entanto, a necessidade de ensaios controlados e rigorosos é uma crítica comum em ambos os conjuntos de estudos, indicando que a validação científica é essencial para consolidar o uso dessas intervenções na prática clínica.

Os resultados de Smith et al. (2023) sobre a aceitabilidade e tolerabilidade dos probióticos se somam à discussão iniciada por Sahakian et al. (2021) e outros estudos que apontam para a segurança do uso de probióticos como adjuvantes em tratamentos para depressão. Esta perspectiva é crucial, especialmente considerando a resistência ao uso de medicamentos antidepressivos em algumas populações. A evidência de que probióticos são bem tolerados, conforme relatado em diversos estudos, sugere que sua inclusão em protocolos de tratamento pode ser viável e aceita pelos pacientes. Contudo, para que esses tratamentos sejam incorporados amplamente, é necessário um maior

rigor metodológico em futuras investigações, que possam avaliar não apenas a eficácia, mas também os impactos a longo prazo das intervenções probióticas.

Ainda existem divergências e limitações que precisam ser consideradas sobre o uso de probióticos, prebióticos e simbióticos na depressão. A variabilidade nos resultados entre os estudos pode ser atribuída à heterogeneidade das amostras, diferentes formulações probióticas e a ausência de padronização nos desfechos avaliados. Além disso, a maioria dos estudos tem limitações importantes, como tamanho reduzido da amostra, falta de controle por placebo, e curto período de tempo de acompanhamento.

A inclusão de subgrupos específicos, como pacientes com altos níveis de inflamação basal, poderia ser um caminho para melhorar a precisão das intervenções. Também, há necessidade de explorar mais profundamente quais espécies probióticas são mais eficazes, em quais doses e frequência de consumo.

6 CONCLUSÃO

Os estudos revisados fornecem um panorama promissor sobre o uso de probióticos como terapia adjuvante para a depressão. Embora os resultados atuais sejam preliminares, os probióticos mostram-se como uma abordagem terapêutica promissora, especialmente em pacientes com inflamação elevada.

Esta perspectiva é crucial, especialmente considerando a resistência ao uso de medicamentos antidepressivos em algumas populações. A evidência de que probióticos são bem tolerados, conforme relatado em diversos estudos, sugere que sua inclusão em protocolos de tratamento pode ser viável e aceita pelos pacientes.

O caminho para consolidar o uso clínico de probióticos na psiquiatria exige mais estudos com delineamentos rigorosos, que possam confirmar a sua eficácia e esclarecer os mecanismos de ação dessa intervenção. Além disso, os mecanismos pelos quais os probióticos modulam a inflamação e o eixo intestino-cérebro ainda não são completamente compreendidos. O efeito de diferentes cepas probióticas e a combinação com outras terapias, como vitaminas e medicamentos antidepressivos, constituem áreas promissoras de pesquisa.

Mais ensaios clínicos randomizados de maior duração e com amostras representativas são necessários para confirmar o papel dos probióticos, bem como para desenvolver estudos sobre o uso de prebióticos e simbióticos, relacionando-os como terapia adjunta no tratamento da depressão. Esses estudos devem focar não apenas na melhora dos sintomas depressivos, mas também nos mecanismos fisiológicos subjacentes, como a modulação da inflamação e a influência no eixo intestino-cérebro.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHOLOGICAL ASSOCIATION. **Depression**. Washington, D.C, 2024. Disponível em: <https://www.apa.org/topics/depression#:~:text=Everyone%20experiences%20sadness%20at%20times,disruptions%2C%20or%20lack%20of%20energy>. Acesso em: 30 set. 2024.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PSIQUIATRIA (ABP); ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (AMB). Diretrizes sobre o tratamento da depressão. **Acervo Comunidade Sanar**, 14 jun. 2021. Disponível em: <https://sanarmed.com/o-uso-de-probioticos-pode-trazer-beneficios-no-tratamento-da-depressao-colunistas/?s=probioticos>. Acesso em 17 set. 2024.
- CHAHWAN, Bahia; KWAN, Sofia; ISIK, Ashling; VAN HEMERT, Saskia; BURKE, Catherine; ROBERTS, Lynette. Instituições: um ensaio planejado, triplo-cego e controlado por placebo de probióticos para sintomas depressivos. **Journal of Affective Disorders**, v. 253, p. 317-326, 2019.
- DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. O eixo microbioma-intestino-cérebro na saúde e na doença. **Gastroenterol. Clin. N. Am.**, v. 46, p. 77-89, 2017.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **Guidelines for evaluation of probiotics in food**. Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. London, Ontario, Canada, April 30 and May 1, 2002. Disponível em: <https://www.fao.org/home/en>. Acesso em 30 set. 2024.
- FUCHS, Dietmar et al. Positive effects of probiotic therapy in patients with post-infectious fatigue. **Metabolites**, v. 13, n. 5, p. 639, 2023.

GAWLIK-KOTELNICKA, Oliwia; MARGULSKA, Aleksandra; SKOWROŃSKA, Anna; STRZELECKI, Dominik. PRO-DEMET Randomized Controlled Trial on Probiotics in Depression—Pilot Study Results. **Nutrients**, v. 15, n. 5, p. 1400, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10058314/pdf/nutrients-15-01400.pdf>. Acesso em 22 set. 2024.

GIBSON, G.R.; ROBERFROID, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **Journal of Nutrition**, Bethesda, v.125, p.1401-1412, 1995. Disponível em: <https://lamberts.gr/wp-content/uploads/2017/03/Πρεβιοτικά-και-Μεταβολή-Modulation-της-εντερικής-χλωρίδας-Ανασκόπηση-The-Journal-of-Nutrition.pdf>. Acesso em 30 set. 2024.

HUANG, Jinli et al. Effect of probiotics on respiratory tract allergic disease and gut microbiota. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 821900, 2022.

LEE, Yuankun et al. Potential of probiotics as an adjunct for patients with major depressive disorder. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 66, n. 10, p. 2101057, 2022.

LÓPEZ-GÓMEZ, Laura; ALCORTA, Alexandra; ABALO, Raquel. Probiotics and probiotic-like agents against chemotherapy-induced intestinal mucositis: a narrative review. **Journal of Personalized Medicine**, v. 13, n. 10, p. 1487, 2023.

MORRISON, K. M. et al. Capturing the antibiotic resistome of preterm infants reveals new benefits of probiotic supplementation. **Microbiome**, v. 10, n. 1, p. 136, 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Depressão**. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em 10 jun. 2024.

RADFORD-SMITH, Daniel E.; ANTHONY, Daniel C. Prebiotic and probiotic modulation of the microbiota–gut–brain axis in depression. **Nutrients**, v. 15, n. 8, p. 1880, 2023.

SAHAKIAN, Lauren et al. Analysis of gut microbiome and metabolite characteristics in patients with slow transit constipation. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 66, p. 3026-3035, 2021.

SKONIECZNA-ŻYDECKA, K.; MARLICZ, W.; MISERA, A.; KOULAOUZIDIS, A.; ŁONIEWSKI, I. Microbioma: o elo perdido no eixo intestino-cérebro: foco em seu papel na saúde gastrointestinal e mental. **J. Clin. Med.**, v. 7, n. 521, 2018.

SWANSON, K.S.; GIBSON, G.R.; HUTKINS, R.; REIMER, R.A.; REID, G.; VERBEKE, K.; SCOTT, K.P.; HOLSCHER, H.D.; AZAD, M.B.; DELZENNE, N.M.; SANDERS, M.E. The international scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. **Nature Reviews Gastroenterology Hepatology**. v17:687–701. doi: 10.1038/s41575-020-0344-2. 2020. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41575-020-0344-2>. Acesso em 30 set. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates**. Geneva, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>. Acesso em 18 set. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Health for the world's adolescents: A second chance in the second decade**. Geneva, 2014. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/112750/WHO_FWC_MCA_14.05_eng.pdf?sequence=1. Acesso em 30 set. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World report on ageing and health**. Geneva, 2015. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1. Acesso em 30 set. 2024.

APÊNDICE A – Formulário de Extração de Dados

PRIMEIRO AUTOR	ANO DE PUBLICAÇÃO	COLETA	ANÁLISE	PAÍS	TÍTULO DO ARTIGO
Akkasheh, Ghodarz	2016	Julho a setembro 2014	2014	Irã	Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial
Reininghaus, Eva	2020	N/E	2019	Irlanda	PROVIT: supplementary probiotic treatment and vitamin B7 in depression - a randomized controlled trial
Reiter, Alexandra	2020	N/E	N/E	Áustria	Interleukin-6 gene expression changes after 4 week intake of a multispecies probiotic in major depressive disorder - preliminary results of the Provit study
Chen, H. M.	2021	N/E	N/E	China	Psychophysiological Effects of Lactobacillus plantarum PS128 in Patients with Major Depressive Disorder: A Preliminary 8-Week Open Trial
Nikolova, Viktoriya L.	2023	2019 a 2022	2022	Reino Unido	Acceptability, Tolerability, and Estimates of Putative Treatment Effects of Probiotics as Adjunctive Treatment in Patients With Depression - A Randomized Clinical Trial

APÊNDICE B – Formulário de Extração de Dados

PRIMEIRO AUTOR	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	FAIXA ETÁRIA (ANOS)	TAM. DA AMOSTRA (N=)	SEXO FEM.	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO
Akkasheh, Ghodarz	Determinar os efeitos favoráveis do uso de probióticos nos sintomas da depressão, status metabólico, biomarcadores de inflamação e stress oxidativo em pacientes com transtorno de depressão maior	ECRDCP	20 a 55	40	85%	Idade média entre 36 e 38 anos, IMC médio entre 26 e 27 kg/m ² (sobrepeso - OMS 2000). Sem histórico de infarto do miocárdio, angina, gravidez ou lactantes, uso substâncias, de suplementos alimentares e probióticos nos últimos 2 meses anteriores
Reininghaus, Eva	Analisar e comparar os efeitos nos parâmetros clínicos e na microbiota intestinal em indivíduos com sintomas depressivos que receberam o probiótico multipla cepas OMNi-BiOTiC Stress Repair + biotina ou um placebo mais biotina durante 28 dias	ECRCP	18 a 75	61	77%	População que não faz uso de outros probióticos, antibióticos e laxantes. Fumantes inclusos na amostragem, 57,6% no grupo placebo. Em média 11 anos de educação e 11 anos de duração da doença. IMC médio de 26 kg/m ² (sobrepeso - OMS 2000). Total de 8 indivíduos não previamente medicados (6 no grupo probiótico e 2 no placebo)
Reiter, Alexandra	Analisar os efeitos dos probióticos na expressão genética de genes inflamatórios	ECRCP	18 a 75	61	77%	População que não faz uso de outros probióticos, antibióticos e laxantes. Fumantes inclusos na amostragem, 57,6% no grupo placebo. Em média 9 anos de educação e 8 anos de duração da doença. IMC médio de 24 kg/m ² (eutrofia - OMS 2000). 8 indivíduos não previamente medicados (6 no grupo probiótico e 2 no placebo)
Chen, H. M.	Investigar os efeitos do <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 em pacientes de psicopsicologi com TDM	ECR	20 a 65	11	73%	Todos os participantes com DSM-5 respondido nos últimos 2 anos, resultado maior ou igual a 14 no HAMD e sem alteração de medicação prévia como antidepressivos, antipsicóticos e hipnóticos por pelo menos 1 mês antes do início do estudo. Excluídos: diagnóstico de esquizofrenia, transtorno bipolar, comportamento suicida, alergia à prebióticos, diabetes, síndrome do intestino irritável, cirrose hepática, doenças imunes, grávidas, lactantes e alteração na dieta usual no mês de início do estudo
Nikolova, Viktoriya L.	Os probióticos são um tratamento adjuvante aceitável, tolerável e potencialmente eficaz para a depressão?	ECRDCP	18 a 55	49	80%	Usuários de antidepressivos com dose estável por 6 ou mais semanas por resultado insuficiente e HAMD-17 acima de 13. Excluídos: transtorno bipolar, alimentar, psicose, dependente químico, comportamento suicida, doença gastrointestinal ou cirurgia, uso de antibióticos ou probióticos nas últimas 12 semanas, fumante, gravidez, lactente, dieta vegana

APÊNDICE C – Formulário de Extração de Dados

PRIMEIRO AUTOR	INTERVENÇÃO (PRO, PRE OU SIMB + DIETA + VITAMINAS)	Nº DE CEPAS	CEPAS UTILIZADAS	DIVISÃO DA AMOSTRA
Akkasheh, Ghodarz	Cápsula de probiótico (Tak Gen Zist Pharmaceutical Company)	3	Lactobacillus acidophilus (2x10 ⁹ UFC/g), Lactobacillus casei (2x10 ⁹ UFC/g) e Bifidobacterium bifidum (2x10 ⁹ UFC/g)	Probióticos (n = 20: M = 17; H = 3) Placebo (n = 20: M = 17; H = 3)
Reininghaus, Eva	Probiótico OMNi-BiOTiC Stress Repair (Winclove BV): Probióticos + 30 mg de Cavalinha + 30 mg de Colágeno de Peixe + 30 mg de queratina + matriz (amido de milho, maltodextrina, inulina, cloreto de potássio, sulfato de magnésio, frutooligosacarídeos (FOS), enzimas (amilases) e sulfato de manganês) + 125 mg de vitamina B7 (D-Biotin)	9	Bifidobacterium bifidum W23, Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus paracasei W20, Lactobacillus plantarum W62, Lactobacillus salivarius W24 e Lactobacillus lactis W19 (7x10 ⁹ UFC/cápsula)	Probiótico n = 28; Placebo n = 33
Reiter, Alexandra	Probiótico OMNi-BiOTiC Stress Repair (Winclove BV)	9	Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Bifidobacterium bifidum W23, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus acidophilus W22, Lactobacillus paracasei W20, Lactobacillus salivarius W24, Lactobacillus lactis W19 e Lactobacillus plantarum W62	Probióticos n = 28; Placebo n = 33
Chen, H. M.	Cápsula de PS128 (BENED Biomedical Co. Ltd.) (Taipei, Taiwan) duas vezes ao dia	1	Lactobacillus plantarum PS128 (PS128) = 300mg (3 x 10 ¹⁰ UFC)	Lactobacillus plantarum PS128 (M=8 e H=3)
Nikolova, Viktoriya L.	Probiótico	14	Bacillus subtilis, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus salivarius, Lactococcus lactis e Streptococcus thermophilus (2x10 ⁹ UFC/capsula)	Probióticos n = 24; Placebo n = 25

APÊNDICE D – Formulário de Extração de Dados

PRIMEIRO AUTOR	DURAÇÃO (SEMANAS)	DIETA	PLACEBO	EXAMES LABORATORIAIS	MEDICAÇÃO
Akkasheh, Ghodarz	8	Mantida dieta usual	Cápsulas contendo apenas amido, indistinguíveis do suplemento probiótico em cor, forma, tamanho, embalagem, cheiro e gosto	Glicose plasmática, perfil lipídico, HOMA-IR, HOMA-B, glutatona total, PCR de alta sensibilidade e capacidade antioxidante total	Sem medicação
Reininghaus, Eva	4	N/E	O placebo tinha a mesma cor, consistência e sabor do produto probiótico, sendo misturado com água e obedecendo a um tempo de ativação de dez minutos. Continha 30 mg de Cavalinha + 30 mg de Colágeno de Peixe + 30 mg de queratina + matriz (amido de milho, maltodextrina, inulina, cloreto de potássio, sulfato de magnésio, frutooligosacarídeos (FOS), enzimas (amilases) e sulfato de manganês) + 125 mg de vitamina B7 (D-Biotin)	Sangue, amostra de fezes, análise de microbioma e zonulina	Anticonvulsivantes, antipsicóticos atípicos, benzodiazepínicos e hipnóticos, antidepressivos glutamatérgicos, antidepressivos de baixa potência, antidepressivos semelhantes à melatonina, preparação mista de antidepressivos e antipsicóticos, antidepressivos serotoninérgicos noradrenérgicos e específicos, inibidores de recaptção de norepinefrina-dopamina (NDRIs), inibidores seletivos de recaptção de serotonina (SSRIs), inibidores de recaptção de serotonina-norepinefrina (SNRIs), antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos
Reiter, Alexandra	4	N/E	O placebo tinha a mesma cor, consistência e sabor do produto probiótico, sendo misturado com água e obedecendo a um tempo de ativação de dez minutos. Continha vitamina B7 (D-Biotin)	Sangue	Anticonvulsivantes, antipsicóticos atípicos, benzodiazepínicos e hipnóticos, antidepressivos glutamatérgicos, antidepressivos de baixa potência, antidepressivos semelhantes à melatonina, preparação mista de antidepressivos e antipsicóticos, antidepressivos serotoninérgicos noradrenérgicos e específicos, inibidores de recaptção de norepinefrina-dopamina (NDRIs), inibidores seletivos de recaptção de serotonina (SSRIs), inibidores de recaptção de serotonina-norepinefrina (SNRIs), antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos
Chen, H. M.	8	Mantida dieta usual	Não utilizado	Níveis séricos de PCR de alta sensibilidade (PCR-us), receptor de TNF e receptor de IL-6 foram analisados usando kits comerciais de ensaio imunoenzimático (ELISA), concentração sérica de zonulina (I-FABP) e amostras fecais	Antidepressivos, antipsicóticos e hipnóticos
Nikolova, Viktoriya L.	8	N/E	N/E	N/E	Antidepressivo

APÊNDICE E – Formulário de Extração de Dados

PRIMEIRO AUTOR	MÉTODO DE AVALIAÇÃO DE DIAGNÓSTICO	PARÂMETROS MEDIDOS	RESULTADOS	LIMITAÇÕES DO ESTUDO
Akkasheh, Ghodarz	DSM-4	BDI: questionário de 21 itens de múltipla escolha para avaliar o estado de depressão no início e fim	Efeitos benéficos no BDI, insulina, resistência insulínica, concentrações de PCR ultra sensível e glutatona, mas sem influência na glicose plasmática, funcionalidade das células beta, insulina quantitativa sensível, perfil lipídico e capacidade antioxidante total	Impossibilidade de avaliar o efeito da suplementação probiótica em outros biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo. Período de duração da intervenção foi outra limitação do estudo dado que não foi possível administrar suplementos probióticos por mais de 8 semanas. Falta de intervenções a longo prazo para confirmar os efeitos benéficos nos perfis lipídicos. Não foi possível aferir se o efeito do tratamento observado é proveniente de qual cepa especificamente. Estudos adicionais são necessários com uma única cepa para avaliar os efeitos benéficos nos sintomas de depressão e estado metabólico entre pacientes com TDM. O poder do estudo foi de 80% dado que uma variação de depressão foi utilizada para estimar o tamanho da amostra sendo esta adotada para as demais variáveis
Reininghaus, Eva	M.I.N.I, HAMD, BDI-II, SCL-90, GSI, PSDI e PST	Depressão HAMD e BDI-II, Sintomas Psicológicos SCL90, GSI, PSDI, PST, Sintomas Maníacos MSS, Sintomas Gastrointestinais GLQI, Avaliação Corporal Parâmetros clínicos e demográficos idade, peso, altura, índice de massa corporal (IMC), sexo e medicação	Melhoras dos sintomas psiquiátricos em ambos os grupos, sem diferenças significativas entre probiótico e placebo. IMC e circunferência da cintura sem alterações. Sem alterações significativas na Zonulina, marcador da função da barreira intestinal. Sem mudanças significativas na Alpha-Diversity. Sem mudanças significativas na Beta-Diversity entre os grupos no início do estudo (t0), diferenças significativas no t1 e também no final do estudo (t2). Aumento de Ruminococcus (R.) gausvreaui no grupo de probiótico no t1 e no t2. Aumento de Coprococcus 3 no grupo do probiótico no t2. Diferença significativa entre probióticos e placebo em t2 para interferências funcionais de acordo com Piphillin-Analysis	Amostra relativamente pequena pode ter sido uma das razões pelas quais não foram detectadas diferenças significativas nos sintomas psiquiátricos entre os grupos ao longo do tempo, tempo de ingestão curto (28 dias) para observar alterações a nível clínico, inclusão de pacientes no estudo no momento da admissão hospitalar, mudanças nos hábitos nutricionais decorrentes da alimentação hospitalar, diferença considerável no número de tabagistas entre os grupos dificultando a possibilidade de analisar a influência do tabagismo nos resultados, ingestão de biotina adicionada por questões éticas, pode ter influenciado diferentes vias, elevado número de mulheres devido à estrutura do ambiente de internação podendo os resultados refletir mais a situação das mulheres do que dos homens
Reiter, Alexandra	MINI, HAMD, BDI-II	Exame de sangue, microbiota, HAMD, BDI-II, questionários sobre hábitos de vida e testes estatísticos para comparar grupos ou amostras e testar hipóteses (t-test, Mann-Whitney-Utest, chi-square, Kolmogorov-Smirnov e níveis de escala)	Primeiros Insights de que a expressão genética da IL-6 em amostras sanguíneas em jejum em pacientes com depressão é alterada após a ingestão de probióticos	Não considerou os efeitos das diferentes medicações (antidepressivos), período curto do estudo e probiótico usado com 9 espécies de cepas, sexo e a idade (20 aos 69 anos) dos participantes, necessitando uma amostragem mais homogênea
Chen, H. M.	DSM-5, HAMD	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth version (DSM-5) para TDM nos últimos 2 anos e HAMD score, Hamilton Depression Rating Scale-17 items (HAMD-17) com valor maior ou igual a 14	Apoia o papel potencial dos probióticos na redução do risco de depressão	São necessárias mais evidências de amostras maiores e ensaios clínicos randomizados mais rigorosos para determinar se os probióticos podem reduzir significativamente o risco geral de depressão
Nikolova, Viktoriya L.	HAMD, IDS	Depressão HAMD-17 e IDS, Ansiedade HAMA e GAD-7, Condição Clínica (CGI)	A ingestão diária de probióticos por 8 semanas resultou em maiores melhorias nos sintomas depressivos e de ansiedade em comparação com o placebo	Impossibilidade de determinar se os efeitos observados são específicos da interação com a medicação ou generalizáveis com outros tratamentos, a adesão foi avaliada através da contagem de cápsulas, mesmo sendo o método mais utilizado em ensaios clínicos, pode levar a relatos excessivos