CURSO DE MEDICINA

THIAGO SAMPAIO SILVA

USO DE PROBIÓTICOS E SEUS EFEITOS NOS SINTOMAS DA DEPRESSÃO.

SALVADOR

2024

Thiago Sampaio Silva

USO DE PROBIÓTICOS E SEUS EFEITOS NOS SINTOMAS DA DEPRESSÃO.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para a aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientadora: Joice Cavalcante Andrade

Salvador

2024

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....6
2 OBJETIVO.....10
3 REVISÃO DE LITERATURA.....11
4 METODOLOGIA.....16
5 RESULTADOS.....19
6 DISCUSSÃO.....29
7 CONCLUSÕES.....33
REFERÊNCIAS.....

RESUMO

Introdução: A depressão, transtorno psiquiátrico marcado principalmente por mudança de humor e outros achados cognitivos, clinicamente conhecida como transtorno de depressão maior (TDM), é uma doença de acometimento mundial, em clara expansão de números de diagnósticos, sendo, o Brasil, o segundo país mais prevalente da doença nas américas. É responsável, por potência dos seus sintomas e pela alta prevalência, por significativo dano social, produtivo e financeiro; além do sofrimento psiquiátrico. O tratamento usual é baseado em psicoterapia e farmacologia, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina, inibidores da monoaminooxidases e antidepressivos tricíclicos. Ultimamente, como tratamento adjuvante, o uso de probióticos, bactérias comensais, tem surgido como esperança na mitigação dos sintomas, visto que a microbiota intestinal é responsável pela produção de neurotransmissores; nomeando essa interação de eixo cérebro-intestino. Assim avaliar a eficácia desse tratamento adjuvante e alternativo é o objetivo dessa revisão. **Objetivo:** Avaliar a efetividade do uso de probióticos no tratamento do transtorno de depressão maior. **Metodologia:** O presente estudo é uma revisão sistemática de literatura baseada no protocola Prisma. Realizou-se uma busca de ensaios clínicos randomizados nas plataformas PUBMED/MEDLINE e Scielo por meio de descritores relacionados com o tema e os booleanos necessários. Os estudos foram avaliados por dois revisores independentes. Nas línguas português, inglês e espanhol, entre 2010 e 2024, puderam ser analisados. Foram excluídos: relatos de casos, revisões sistemáticas, sopping review e letters. A qualidade dos artigos foi avaliada por meio do método Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). **Resultados:** Os cinco estudos incluídos, todos com cegamento ao menos duplo e comparados com placebo, avaliaram os sintomas de depressão em pacientes diagnosticados com depressão e sob medicação convencional, durante 4 a doze semanas, de 49 a 120 pacientes (total 360), na Europa e Oceania. Usaram cepas de com Lactobacillus, Bifidobacterias, Lactococcus e Streptococcus. Encontroou-se melhora na memória, atenção, função executiva e cognição, bem-estar; na escala Hamilton, os estudos registraram diminuição no grau dos sintomas depressivos em comparados com os grupos placebo. **Conclusão:** Como tratamento adjuvante, há melhorias nas funções cerebrais e nos sintomas depressivos, com leves efeitos colaterais e pode ser usada com potencializador do tratamento médico na TDM, visto seu excelente custo-benefício. Sendo importante mais estudos para selecionar as melhores cepas.

Palavras-Chave: Depressão, probióticos, tratamento, microbiota intestinal, neurotramissores, eixo intestino-cerebro

ABSTRACT

Introduction: Depression, a psychiatric disorder marked mainly by changes in mood and other cognitive findings, clinically known as major depression disorder (MDD), is a worldwide disease, with a clear increase in the number of diagnoses, with Brazil being the second most prevalent country for the disease in the Americas. Due to the potency of its symptoms and high prevalence, it is responsible for significant social, productive and financial damage; in addition to psychiatric suffering. The usual treatment is based on psychotherapy and pharmacology, selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, monoamine oxidase inhibitors and tricyclic antidepressants. Lately, as an adjuvant treatment, the use of probiotics, commensal

bacteria, has emerged as hope for mitigating symptoms, given that the intestinal microbiota is responsible for the production of neurotransmitters; naming this interaction the brain-gut axis. Therefore, evaluating the effectiveness of this adjuvant and alternative treatment is the objective of this review. **Objective:** To evaluate the effectiveness of the use of probiotics in the treatment of major depression disorder. **Methodology:** The present study is a systematic literature review based on the Prisma protocol. A search for randomized clinical trials was carried out on the PUBMED/MEDLINE and Scielo platforms using descriptors related to the topic and the necessary Booleans. The studies were evaluated by two independent reviewers. In Portuguese, English and Spanish, between 2010 and 2024, they could be analyzed. The following were excluded: case reports, systematic reviews, sopping reviews and letters. The quality of the articles was assessed using the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) method. **Results:** The five studies included, all with at least double blindness and compared with placebo, evaluated symptoms of depression in patients diagnosed with depression and under conventional medication, for 4 to twelve weeks, from 49 to 120 patients (total 360), in Europe and Oceania. They used strains of Lactobacillus, Bifidobacteria, Lactococcus and Streptococcus. Improvements were found in memory, attention, executive function and cognition, well-being; on the Hamilton scale, the studies recorded a decrease in the degree of depressive symptoms compared to the placebo groups. **Conclusion:** As an adjuvant treatment, there are improvements in brain functions and depressive symptoms, with mild side effects and can be used to enhance medical treatment in MDD, given its excellent cost-benefit. More studies are important to select the best strains.

Keywords: Depression, probiotics, treatment, intestinal microbiota, neurotransmitters, gut-brain axis

1 INTRODUÇÃO

A depressão, clinicamente nomeada transtorno depressivo maior (TDM), é uma doença de acometimento mundial. É uma patologia psiquiátrica marcada principalmente pela alteração de humor -deprimido- e geralmente é acompanhada por sintomas secundários. Em números, tem-se, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), 350 milhões de pessoas no mundo diagnosticadas com depressão[1] e apenas 10% delas tem acesso a tratamento médico. No Brasil, já 11,5 milhões de brasileiros sofrem com a doença – ou seja, 5,8% da população sofre com esse problema, que de 2005 a 2015 teve um aumento de mais de 18%, segundo relatório global da OMS, *Depression and other common mental disorders: global health* estimates.[2] Estes números nos colocam na triste segunda posição de país com maior prevalência de depressão da América Latina e o segundo com maior prevalência nas Américas, ficando atrás somente dos Estados Unidos, que têm 5,9% de depressivos em 2015.[3]

A depressão pode ocorrer com qualquer um. Pessoas que passaram por algum tipo de abuso, perdas severas ou foram submetidas a situações graves de estresse estão mais susceptíveis a desenvolverem esse quadro [2,4]. Outro ponto destacável é a maior incidência em público feminino. Esse fator de risco baseado em sexo chega a ser o dobro de possibilidade de depressão ocorrem em mulheres (17,1%) do que em homens (9%), isso nos EUA segundo a *National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions.*[5]

A depressão, se não manejada corretamente, pode causar sérios problemas a vida do paciente, acarretando desordens físicas e mentais, conflitos familiares, sociais, laborais, econômicos e pode levar até ao suicídio. Um estudo da OMS, visando quantificar o peso e impacto das doenças na sociedade e o seu grau de tornar o homem incapacitado considerou que 3,7%, em 1990, dessa massa, no mundo, foi decorrente de pacientes com diagnóstico de depressão; subindo esse número para 4,4 % em 2015.[3]

Assim, esta desordem mental, que tem aumentado seu número de casos e também a prevalência, precisa ser tratada com acompanhamento médico. Suas consequências são de

sobremodo duras, tristes e onerosas. Dessa forma, suas implicações incapacitantes são extremamente onerosas aos sistemas públicos de saúde, planos de saúde, sistemas militares e previdências.[6,7] Portanto, promover o tratamento, levaria a diminuição dos danos sociais, financeiros e psico-físicos.[7]

Hoje, o tratamento de transtornos depressivos é habitualmente por psicoterapia e farmacologia. Na Psicofarmacologia, usa-se como principais medicações os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores da monoaminoxidases (IMAO) e moduladores de serotonina (bloqueadores de 5HT-2).[8]

O uso de medicações pode levar à superdosagem – e o efeitos colaterais decorrentes dessa condição -, náusea, diarreia, disfunção sexual, cefaleia, ganho ou perda de peso. Isso pode levar a falta de adesão ao tratamento e ao agravamento da doença; além de ter que lidar com as interações medicamentosas, muitas vezes esquecida no tratamento.[7,8]

Nesse sentido, a necessidade de pesquisas sobre outras formas de tratamentos eficazes e alternativos não farmacológicos para o tratamento da depressão e atenuação de seus sintomas. Nessa esteira, há a possibilidade de mudança de estilo de vida, que se baseia em exercícios físicos[9] e troca de hábito alimentar, como consumo de suplementos e outras linhas de pesquisa tem investigado a utilização de probióticos, indicando que a microbiota intestinal interfere em neuro-trasmissores.[9,10]

Nos últimos anos, um corpo crescente de evidências tem destacado a complexa interação entre o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso central, abrindo novas perspectivas no entendimento e tratamento de transtornos mentais como ansiedade e depressão. A relação entre o trato gastrointestinal e o cérebro, conhecida como eixo intestino-cérebro, revelou-se crucial na regulação de estados emocionais e cognitivos. Nesse contexto, os probióticos, micro-

organismos vivos que conferem benefícios à saúde quando administrados em quantidades adequadas, emergem como potenciais aliados na busca por terapias complementares para essas condições psiquiátricas. [10,11]

Os probióticos são organismos vivos, não patogênicos, administrados, por via oral, para melhorar o funcionamento do trato gastrointestinal. Geralmente, são bactérias ou fungos, muitas vezes os dois combinados, que colonizam o trato intestinal e impedem, ou ao menos diminuem, a colonização por bactérias patogênicas, melhorando a resposta imune e trazendo um alívio na condição de diversas doenças.[11,12]

A comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro ocorre através de vias neuroendócrinas, imunológicas e neurais, permitindo que os sinais gerados no trato gastrointestinal influenciem a função cerebral e vice-versa. Essa conexão íntima levanta a hipótese de que a manipulação da microbiota intestinal por meio da administração de probióticos possa ter efeitos positivos na regulação dos estados emocionais. Estudos pré-clínicos e clínicos têm explorado essa possibilidade, investigando os mecanismos subjacentes e avaliando os efeitos potenciais dos probióticos como agentes atenuadores dos sintomas de depressão.[12,13]

No entanto, apesar dos avanços recentes, a compreensão precisa dos mecanismos pelos quais os probióticos exercem seus efeitos sobre o sistema nervoso central ainda está em desenvolvimento. Questões sobre a seleção de cepas probióticas, dosagens adequadas, duração do tratamento e interações individuais continuam a desafiar os pesquisadores. Este trabalho propõe uma análise aprofundada do estado atual da pesquisa sobre o uso de probióticos como intervenção para depressão, explorando os resultados mais recentes e as lacunas que ainda precisam ser abordadas.

Em resumo, este estudo visa lançar luz sobre o potencial terapêutico dos probióticos no contexto dos transtornos mentais, oferecendo uma visão abrangente das evidências científicas disponíveis até o momento. Ao investigar a interseção entre a saúde intestinal e a saúde mental, esperamos contribuir para a elucidação dos resultados que os trabalhos científicos vêm apresentado até agora, tão importantes para proporcionar a evolução das abordagens terapêuticas e proporcionar novas possibilidades de tratamento que abordem os desafios persistentes da ansiedade e da depressão.

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar, a efetividade do uso de probióticos no tratamento do Transtorno Depressivo Maior.

3. REVISÃO DE LITERATURA

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais quinta edição (DSM-5) afirma que " os transtornos depressivos incluem transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior (incluindo episódio depressivo maior), transtorno depressivo persistente (distimia), transtorno disfórico pré-menstrual, transtorno depressivo induzido por substância/medicamento, transtorno depressivo devido a outra condição médica, outro transtorno depressivo especificado e transtorno depressivo não especificado".[13]

A principal característica desse transtorno mental é a alteração humor, isso virá acompanhado de alterações somáticas e cognitivas que interferem negativamente nas capacidades funcionais dos indivíduos. O transtorno depressivo maior (TDM) é a condição clássica desse grupo de transtornos referente ao humor e é definido pela ocorrência de episódios distintos de pelo menos duas semanas de duração com alteração perceptível no afeto, na cognição e nas funções neurovegetativas. O diagnóstico é obtido com apenas um episódio, no entanto, é comum a recorrência. É fundamental, portanto, verificar uma disfuncionalidade no paciente, para que não se confunda o diagnóstico de TDM com uma ocasião de tristeza decorrente de um episódio crítico ou luto, que naturalmente – e não patologicamente – tem efeitos sobre as características psiquiátricas analisadas.[13]

Para se fazer o diagnóstico de depressão, o clínico deve observar a presença dos seguintes sintomas: O primeiro é humor deprimido na maior parte do dia e quase todos os dias, isso pode ser relatado pelo próprio paciente ou por alguém bem próximo a ele; o segundo é o interesse e prazer diminuídos nas atividades diárias - também respeita a frequência e tempo do primeiro e pode ser relatado também por terceiros; terceiro é a perda ou ganho ponderal significativo, sem a mudança de regime alimentar voluntária e consciente; quarto é a insônia ou hipersonia frequente; quinto é a agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias; sexto, fadiga e sensação de falta de energia frequente; sétimo é o sentimento de inutilidade ou culpa em excesso frequente; oitavo, a diminuição da capacidade de concentração quase todos os dias e nono, pensamentos de morte ou planos de morte ou ideação suicida. Estes sintomas supracitados

devem causar sofrimento clínicos ao paciente (com prejuízos funcionais a atividades laborais e sociais) e, também, não podem ser induzidos por alguma substância ou ser provenientes de alguma outra causa orgânica, outro ponto é a não apresentação de episódio de mania. Para o diagnóstico de TDM, o paciente deve apresentar cinco ou mais desses sintomas, pelo mesmo período de duas semanas, sendo mudanças no comportamento normal e pelo menos a apresentação do primeiro ou segundo sintoma.[14]

Recentes estudos sobre a fisiopatologia da depressão indicam que há uma correlação entre a sua ocorrência e a redução do sistema de monoaminas. Essas espécies químicas são neurotransmissores, como dopamina, epinefrina, noradrenalina (catecolaminas); a serotonina e a histamina[15]. A hipótese das monoaminas, baseia-se na incidência comum do diagnóstico depressivo e da baixa síntese da serotonina[16]. E, embora não se possa fazer um nexo de causalidade entre um e outro (não se pode dizer qual dos dois sinais é uma causa e qual é a consequência) o tratamento de depressão foi baseado na permanência da serotonina nos receptores – como o uso de inibidores da recaptação de serotonina[16].

Outra hipótese trazida na literatura médica é que o aumento da perda de células neuronais é fator contributivo para a depressão, então há interesse nos estudos de tróficos e anti-apoptóticos de medicamentos, para, por meio de manutenção numérica das células neuronais, não se manifestem os sintomas depressivos[17].

A hipótese da redução de fatores de crescimento, principalmente o BDNF (fator neurotrófico derivado o cérebro, do inglês (*brain-derived neurothophic factor)* podem estar relacionados com a natureza da depressão[18].

Nesse contexto, as neurotrofinas promovem a diferenciação e sobrevivência de neurônios e também colaboram modulando a transmissão e também a plasticidade sináptica[18,19]. A fisiopatologia do TDM não é completamente conhecida, mas o seu tratamento baseia-se em estabilizar o nível de monoaminas[20]. Assim, estudos na direção de detectar os fatores de síntese

de monoaminas e, portanto, síntese de BDNF, indicam estresse crônico como um dos fatores principais para a decréscimo de sua produção[20].

Sobre o curso do TDM e o seu desenvolvimento, o pico do surgimento dos primeiros sintomas está geralmente na faixa dos 20 anos.[13] É fundamental salientar que indivíduos que não se apresentam ao tratamento tem mais chances de que o quadro se instale e fique crônico e isso aumenta substancialmente a possibilidade de aparecimento de outros transtornos, como os transtornos de personalidade.[13] E, a recuperação ocorre de três meses após o início para 60% dos casos se inicia dentro de um ano para 20% deles.[13]

O tratamento da depressão deve ser feito por via psicoterápica (terapia individual ou em grupo que auxiliaria a retomada das atividades normais do paciente) e por fármacos, dessa forma adesão aos medicamentos é maior; a possibilidade de cronificar, a duração dos episódios de crise e a velocidade do retorno à normalidade serão menores.[21]

Na psicofarmacologia, os ISRS são, nos dias de hoje, a classe de medicamentos mais usada no controle e tratamento da depressão.[21] Eles agem inibindo a recaptação de serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) e tem margens de ação ampla, cobrindo também outras doenças psíquicas[21,22]. Eles diminuem a recaptação pré-sináptica de 5-HT, isso contribui para a maior quantidade de 5-HT estimulando os receptores pós-sinápticos.[21,22] O mais comum é a fluoxetina, mas a classe inclui também citalopram, paroxetina, sertralina, escitalopram, fluvoxamina, vilazodona entre outros, com efeitos colaterais com diminuição da libido, ganho de peso, até naúsea.[21]

Existem também os moduladores da serotonina, que bloqueiam o 5-HT2, inibem a recaptação de 5-HT e noradrenalina, cujos principais expoentes são mirtrazapina e trazodona.[21] Estes têm uma baixa interação com o metabolismo de fármacos por enzimas hepáticas, seu uso não apresenta como colateral disfunção sexual nem náuseas, mas existe ganho de peso ganho de peso e sedação, mediados pelo bloqueio de H1 (histamina).[21]

Os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) são esvenlafaxina, duloxetina, levomilnaciprano, venlafaxina, vortioxetina, com discretos aumentos da pressão arterial e náuseas como efeitos adversos (aqui importa dizer que a sua abrupta interrupção causa náusea e irritabilidade), seu mecanismo de ação é duplo agindo tanto sobre a recaptação de 5-HT e noradrenalina.[8,21]

Mais para a história inicial do tratamento de depressão, o Inibidores de monoaminoxidadases (IMAOs), inibindo (noradrenalina, dopamina e 5-HT) foram as primeiras drogas no tratamento de depressão.[22] Seus principais exemplares são Isocarboxazida, Moclobemida, Fenelzina, Selegilina e Tranilcipromina, eles possuem diversos efeitos adversos como hipotenção, constipação, retenção urinária, diminuição da libido, anorgasmia e efeitos de toxicidade por hiperestimulação serotoninérgica (tremores, excitação, mioclonia, convulsões, insônia).[23]

Os antidepressivos melatonérgicos, a agomelatina, que é um agonista melatonérgico (MT1/MT2) e um antagonista do receptor de 5-HT_2, que podem causar cefaleia, náusea e disfunção hepática, por isso é contraindicado para paciente hepáticos, embora não apresente sintomas ou sinais de adicção. [21,23]

A classe dos antidepressivos heterocíclicos contém tricíclicos (as aminas terciárias amitriptilina e imipramina, e seus metabólitos secundários, as aminas nortriptilina e desipramina), tricíclicos modificados e antidepressivos tetracíclicos).[21,24] Os efeitos colaterais mais comuns dos heterocíclicos provem de seu bloqueio muscarínico e histamínico e de ações alfa-1-adrenolíticas.[20,24] Muitos heterocíclicos têm propriedades anticolinérgicas forte e, portanto, não são adequados para pacientes idosos e aqueles com glaucoma constipação intestinal, endo pouco usados devido a diversos efeitos adversos. [8,21,22,25]

O trato gastrointestinal humano é colonizado por uma vasta gama de microrganismos comensais e simbióticos a nós, estes microrganismos têm importante efeitos nas funções imunes, anti-inflamatórias, e na fisiologia geral o hospedeiro (humano), agindo na produção de vitaminas (principalmente a vitamina k e vitaminas do complexo b) e também na melhora da digestão dos

alimentos.[26] Esse fator de comensalismo pode ser explorado também, de maneira clínica, como uma possibilidade terapêutica.[26] Chamados de microbiota intestinal, esses micro-organismos podem ser isolados e administrados aos pacientes, assim os chamamos de probioticos.[27] Quando administrados no homem, causam benefícios através de quatro principais mecanismos: competição com outros micro-organismos patogênicos; imuno-modulação e produção de neurotransmissores; maximização da barreira de proteção nas mucosas; aumento da variedade de células e suas respectivas produções no eixo cérebro-intestino.[27]

Os probióticos são bactérias ou fungos que favorecem a vida do hospedeiro[28], sua definição segundo a OMS é: são organismos vivos que quando administrado em quantidade adequado fornecem benefícios para seu hospedeiro.[29,30] Dentre os gêneros de bactérias, as principais são a *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (*Lactobacilli, Streptococci, Bifidobacteria, Escherichia* e *Enterococci);* dentre os fungos, o principal é o gênero *Saccharomyces*, encaixando como as mais usadas no processo[27,28]. Acredita-se que a microbiota intestinal tenha, aproximadamente, 100 trilhões de micróbios e esse número deve ser mantido, principalmente, por bactérias não patogênicas num equilíbrio homeostático em favor do hospedeiro.[30]

Os probióticos, influenciando no bioma intestinal e na função citada de produção de neurotransmissores, são capazes de produzir serotonina e o ácido gama-aminobutírico, conhecido pela sigla inglesa GABA (*Gamma-AminoButyric Acid*), provando sua influência na neuroquímica central e, por conseguinte, no comportamento humano; dessa associação (a importante comunicação entre intestino e cérebro) se tem o termo eixo cérebro-intestino.[31] Adicionalmente a isso, também se criou o neologismo psicobióticos (probióticos específicos para o cérebro), usado para se referir a probióticos com significativa importância no tratamento psíquico.[31,32] Tendo isso em conta, a manipulação adequada dessa ferramenta, é chave para o tratamento de transtornos mentais como o autismo, a ansiedade e sobretudo a depressão.[31,33]

4. METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

O estudo é uma revisão sistemática de literatura, foi utilizado como referência, para condução metodológica desta revisão, o protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)[34].

4.2 Critérios de elegibilidade

Foram selecionados para a revisão de literatura artigos do tipo estudos clínicos randomizados, com pacientes diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior (TDM) ou depressão clinicamente significativa, utilizando critérios diagnósticos reconhecidos, como os do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) ou da Classificação Internacional de Doenças (CID), nos idiomas: português, espanhol e inglês, desde o ano de 2010 a 2024.

4.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos desse estudo, relatos de caso, revisões sistemáticas, *sopping review* e *Letters.*

4.4 Estratégias de busca

Foram lidos artigos publicados no *Pubmed/Medline*, Scielo, com as seguintes paravas-chave, obtidas do *Medical Subject Headings (MeSH)* e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *depression, treatment, probiotics, gut microbiota, neurotransmitters, mental healthy, inflammation, gut-brain-axis, psychobiotcs*. Uso de booleanos, *and, or, not*.

4.5 Metodologia da coleta de dados

Dois pesquisadores independentes fizeram a seleção dos artigos, através da leitura do título e depois, dos resumos de cada publicação, identificando, assim, quais preenchiam os critérios de elegibilidade. Em seguida, foi realizada a leitura completa dos artigos pré-selecionados, triando aqueles que atendiam os critérios desta revisão. Caso houvesse divergências na seleção dos artigos pelos pesquisadores, um terceiro avaliador experiente, foi convidado para decisão final da inclusão do artigo no estudo da Revisão Sistemática.

4.6 Avaliação da qualidade metodológica e Risco de viés

Para avaliação do risco de viés dos estudos selecionados, será utilizado o método CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*)[35] que é composto por um *checklist* de 25 itens visando estabelecer um padrão de qualidade para análise de ensaios clínicos randomizados. Para o cálculo, a cor verde indica 1 ponto, a cor amarela indica 0,5 ponto, e a cor vermelha indica 0 pontos à soma total.

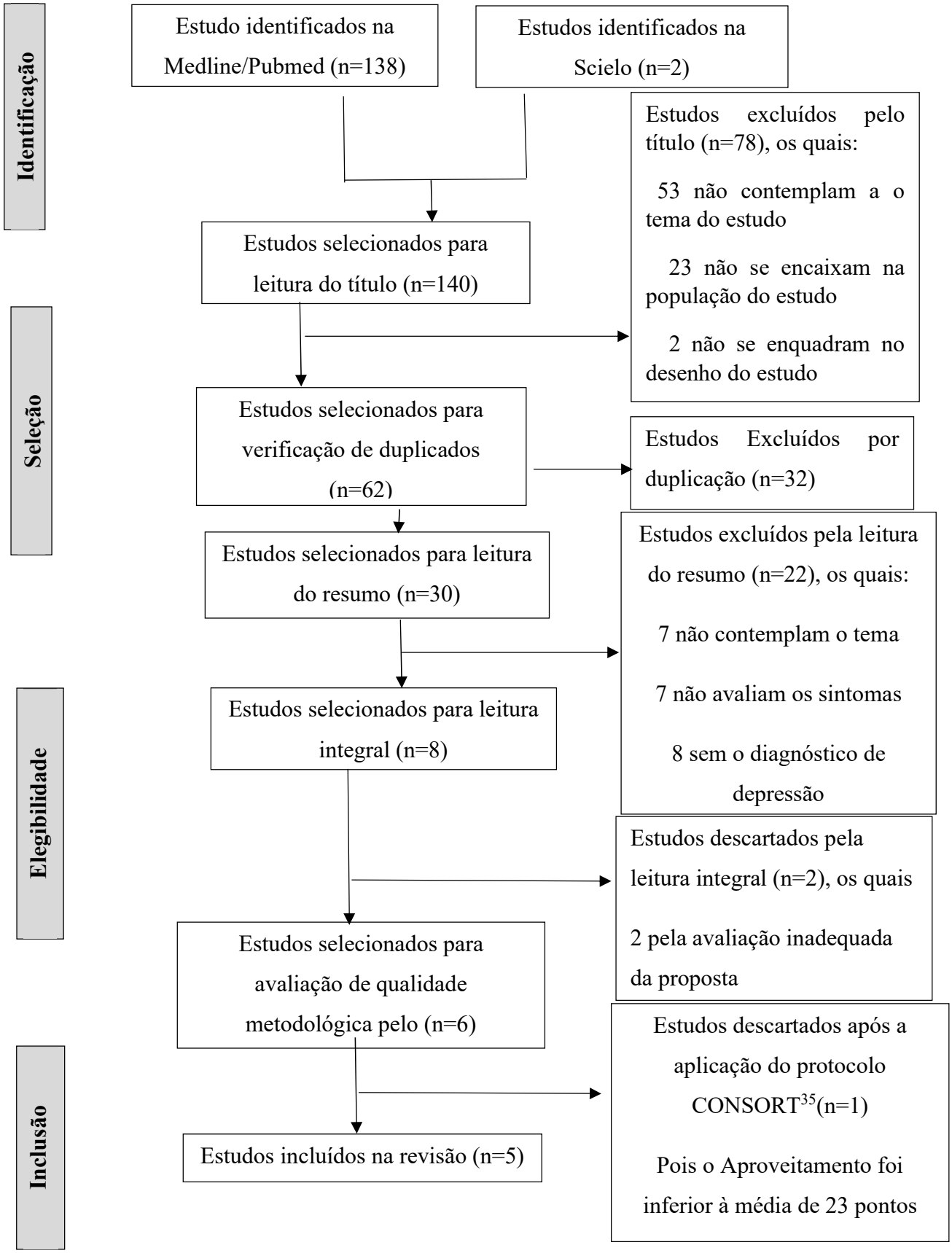
4.7 Situação ética da revisão

Por se tratar de uma Revisão Sistemática da literatura, na qual não há identificação dos indivíduos da pesquisa, não sendo necessária a submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

5. RESULTADOS

5.1 Fluxograma (seleção de artigos)

Fluxograma


Identificação
Seleção
Elegibilidade
Inclusão
Estudo identificados na Medline/Pubmed (n=138)
Estudos identificados na Scielo (n=2)
Estudos selecionados para leitura do título (n=140)
Estudos excluídos pelo título (n=78), os quais:
53 não contemplam a o tema do estudo
23 não se encaixam na população do estudo
2 não se enquadram no desenho do estudo
Estudos selecionados para verificação de duplicados (n=62)
Estudos Excluídos por duplicação (n=32)
Estudos selecionados para leitura do resumo (n=30)
Estudos excluídos pela leitura do resumo (n=22), os quais:
7 não contemplam o tema
7 não avaliam os sintomas
8 sem o diagnóstico de depressão
Estudos selecionados para leitura integral (n=8)
Estudos descartados pela leitura integral (n=2), os quais
2 pela avaliação inadequada da proposta
Estudos selecionados para avaliação de qualidade metodológica pelo (n=6)
Estudos descartados após a aplicação do protocolo CONSORT[35](n=1)
Pois o Aproveitamento foi inferior à média de 23 pontos
Estudos incluídos na revisão (n=5)

O processo de seleção e inclusão dos artigos nesse estudo obedeceu critérios objetivos, primeiramente foram encontrados 140 artigos nas plataformas PUBMED (138) e Scielo (2), estes foram selecionados para a leitura dos títulos, sendo que 78 foram excluídos pelos motivos de: 53 não comtemplarem o tema ou apenas o tangenciaram, 23 não se encaixaram na população (estudos em animais ou população não diagnosticada) e dois não correspondiam ao tipo de desenho exigido em uma revisão de literatura, restando, assim 62 artigos. Destes 62, foram excluídos 32 por duplicação, restando 30. Submetidos, então, a leitura dos resumos, 22 foram excluídos pois, não avaliavam os sintomas de TDM, apresentavam alguma outra comorbidade significativa, não apresentavam diagnósticos de depressão, tinham o corte de população que não se enquadrava no trabalho (gestantes, puérperas) e, ainda foi encontrado uma revisão de literatura que, portanto, não se encaixava no desenho do estudo. Restaram 8 artigos, lidos integralmente e descartados dois por apresentarem intervenções múltiplas (uso de vitaminas e trocas abruptas na dieta); restando seis artigos[36-41] que foram submetidos ao método CONSORT[35]. Após a aplicação do método, obteve-se média 23 e foi descartando um[41] por se encontrar abaixo da média. Portanto, cinco artigos[36-40] foram incluídos nesta revisão de literatura (Fluxograma).

Quadro 1. Avaliação dos estudos segundo o CONSORT[34]

Pontuação	L. Nikolova et al. [36] 2023	A. Schaub et al. 2022[37]	E. Schneider et al.[38] 2023	B. Chahwan et al. [39] 2019	H. Karakula-Juchnowicz et al. [40] 2019	R. Baião et al. [41] 2022
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						

10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						
21						
22						
23						
24						
25						
Total	23	23	24,0	23,5	23	21,5

Descrita acima, exposta, em cores, a aplicação do protocolo CONSORT[35], em que cada um dos 6 artigos[36-41] passou por uma análise de 25 pontos. Obteve-se a média 23 e os artigos: L. Nikolova et al. 2023[36], A. Schaub et al. 2022[37], E. Schneider et al. 2023[38], B. Chahwan et al. 2019[39], H. Karakula-Juchnowicz et al. [40] 2019 foram inclusos no trabalho por atingirem a média de 23 pontos (Quadro 1).

5.2 Artigos incluídos

Os cinco artigos[36-40], do tipo ensaio clínico randomizados, com a indicação do ano em que foram realizados e o seu local de aplicação sendo quatro[36-38,40] deles na Europa e um na Oceania[39]. Assim quatro são duplo-cego[36-38,40], randomizados e controlados por placebo e um,

Chahwan et al.[39] (2019), foi feito em triplo-cego. Em todos os estudos os pacientes foram aleatoriamente alocados no grupo de intervenção e no grupo placebo com cegamento, pelo menos duplo. Outro ponto importante é a atualidade dos artigos incluídos, são artigos recentes e que se situam todos num intervalo temporal de cinco anos entre si (Quadro 2).

Quadro 2. Características gerais dos estudos selecionados para revisão

Autor (ano)	Local	Desenho do estudo
Nikolova et al.[36] (2023)	Grã-Bretanha	Ensaio clínico randomizado; duplo-cego
Schaub et al.[37] (2022)	Suíça	Ensaio clínico randomizado; duplo-cego
Schneider et al. [38](2023)	Suíça	Ensaio clínico randomizado; duplo-cego
Chahwan et al.[39] (2019)	Austrália	Ensaio clínico randomizado; triplo-cego
Karakula-Juchnowicz et al.[40] (2019)	Polônia	Ensaio clínico randomizado; duplo-cego

5.3 População e tempo intervenção

Em todos os artigos escolhidos para essa revisão, o grupo de pesquisa foi escolhido com pacientes, de ambos os sexos, multirracial (mas em maioria caucasianos), diagnosticados com depressão. A maioria dos artigos utilizou, como instrumentos de avaliação dos sintomas, o escore da escala de depressão de Hamilton (*Hamilton Depressive Rating Scale* {HDMS17})[42] ou pelo *Inventory of Depressive Syntomatology*[43] analisando através destes a melhora dos sintomas associados a depressão (funções cerebrais, humor, sono, apetite, comportamento, cognição e dor).

O tempo de intervenção dos estudos variou de quatro[37,38] a 12 semanas[40], a população amostral que variou de 49 a 120 indivíduos avaliados. Em todos os artigos a idade mínima para participação na intervenção foi de 18 anos; em Nikolova et al.[36] 2023, se foi estabelecida idade máxima de 55 anos, e 60 anos em H. Karakula-Juchnowicz et al. [40] 2019. H. Karakula-Juchnowicz[40] et al. 2019, excluiu pacientes sob dietas muito severas e estipulou o IMC entre 18,5 e 30,0 Kg/m^2. Em todos os estudos foram descartados paciente com comorbidades severas (Quadro 3).

Três artigos fizeram análise da microbiota intestinal[37-39]. Esses autores investigaram a microbiota por análise fecal. Schneider et al.[38](2023) afirma que a microbiota tem ligação importante com a neurogênese e a plasticidade cerebral principalmente do hipocampo, responsável pela memória e verbalização. Chahwan et al.[39] (2019) não encontrou diferenças significativas na diversidade de espécies através das análises fecais dos pacientes antes e depois da intervenção.

Quadro 3. Critérios de inclusão e critérios de exclusão e caraterísticas da população do estudo

Autor (ano)	População estudada	Tamanho da amostra	Duração do estudo
Nikolova et al.[36] (2023)	Adultos de 18 a 55 anos. Todos sob medicação (antidepressivos) e sem resposta completa.	49	8 semanas.
Schaub et al.[37] (2022)	Adultos maiores de 18 anos. Sob tratamento usual para depressão. Excluídos os imunossuprimidos, restrição dietética ou com outra comorbidade psiquiátrica.	60	4 semanas.
Schneider et al. [38](2023)	Adultos maiores de 18 anos. Incluídos aqueles sob tratamento usual para TDM. Excluídos aqueles com comorbidades psiquiátricas.	60	4 semanas.

Chahwan et al.[39] (2019)	Maiores de 18 sem uso de medicação e sem outras comorbidades foram incluídos.	71	8 semanas.
Karakula-Juchnowicz et al.[40] (2019)	18-60 anos. IMC entre 18,5 e 30,0 Kg/m^2. Pacientes foram submetidos a dieta livre de glúten Excluídos os pacientes com doenças associadas (neurológicas, autoimunes, psiquiátricas...), suplementados com vit. D. e dietas muitas restritivas.	120	12 semanas.

5.4 Posologia e cepas utilizadas

As modalidades de ingestão dos probióticos escolhidas pelos estudos foram as seguintes; em dois deles se foi administrada através do uso de cápsulas[36,40]**.** Nos outros três, a modalidade escolhida foi em pó[37-39]; através de sachês que foram entregues para que seu conteúdo fosse misturado a algum líquido (com especificações não letais às colônias bacterianas consumidas)**.** A quantidade de unidades formadoras de colônia (UFC) ingerida nos estudos foi bastante ampla: variou de cinco [36] a 900 bilhões[37] de unidades por dia. Os artigos Schaub et al.[37](2022) e Schneider et al. [38](2023) consideram a dose tomada (900 bilhões de UFC/dia) uma alta dose (Quadro 4).

Quadro 4. Quantidade de bactérias ingeridas por dia.

Autor	Modalidade de administração. Quantidade por dia.	Total de unidades formadoras de colônia (UFC) por dia.
Nikolova et al.[36] (2023)	Cápsula. 4 cápsulas por dia (com 2 bilhões cada).	8 bilhões por dia.

Schaub et al.[37] (2022)	Em pó, misturado a bebida fria, sem carbonatação.	900 bilhões por dia.
Schneider et al. [38](2023)	Em pó, misturado a bebida fria, sem carbonatação.	900 bilhões por dia.
Chahwan et al.[39](2019)	Dois sachês de 2g por dia. Em pó para misturar na bebida.	5 bilhões por dia.
Karakula-Juchnowicz et al.[40] (2019)	Uma cápsula duas vezes ao dia.	6 bilhões por dia.

A intervenção proposta nos estudos baseou-se na ingesta de probióticos, bactérias benéficas, comensais - não foram utilizadas espécies pertencentes ao reino *Fungi*. O artigo Karakula-Juchnowicz et al.[40] (2019), aliado a intervenção de bactérias, solicita aos pacientes adesão a uma dieta livre de glútem. Diversas espécies, muitas semelhantes entre os estudos foram administradas; 14 espécies no estudo Nikolova et al.[36] (2023), a maior diversidade, e duas espécies foram utilizadas no estudo Karakula-Juchnowicz et al.[40] (2019), a menor diversidade. Os seguintes gêneros foram administrados: *Lactobacilos* (L.), *Bifidobacterias (B.), Streptococcus* (*S.*) e/ou *Lactococcus* (Quadro 5).

5.5 Principais achados e limitações

Alguns dos principais achados foram a melhora na cognição de paciente diagnosticados com depressão[38,39], principalmente a memória e habilidade verbal. Todos estudos apresentaram uma melhora nos sintomas e o Nikolova et al.[36] (2023) sinaliza que os custos colaterais de uso de probióticos no tratamento tem um excelente custo-benefício, com poucos efeitos colaterais. Os resultados indicam que probióticos tem efeitos na composição cerebral e também produção de endógena de ácidos graxos de cadeia pequena (que são benéficos)[37]; Schaub et al.[37] (2022) encontrou uma remissão maior no grupo experimental do que no placebo (55% e 40% respectivamente). Outro ponto, é que a alteração da dieta é favorável atenuação dos sintomas e diminuição dos escores de Hamilton[42].

Schneider et al.[38] (2023) melhora na cognição, atenção, memória verbal, funções executivas. O estudo Schneider et al.[38] (2023) visava também mensurar o comportamento da produção da proteína, o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)[18], associada a neuroplasticidade e a memória de longo prazo[44], quando o indivíduo concluísse as 4 semanas e não encontrou aumento estatisticamente significativo do BDNF[18], embora os resultados sintomáticos fossem positivos, pois a se suspeitava que a melhora viria do aumento do BDNF[18]. Quanto a sua análise das imagens cerebrais, ocorreu um aumento da ativação das regiões associadas ao controle cognitivo incluindo as áreas frontal, temporal e subcortical; por outro lado, houve uma desativação do hipocampo, visto que o hipocampo hiperativo está relacionado com sintomas de depressão maior[38].

Como efeitos colaterais, o grupo experimental do estudo feito por Chahwan et al.[39] (2019) apresentou náusea em uma proporção de 32%, e esse foi o achado mais significativo tanto numérico quanto qualitativo dos efeitos colaterais dentre os estudos escolhidos.

Os estudos sinalizam que não podem garantir a adesão completa por paciente com depressão, pois uma das características frequentes na enfermidade, dessa coorte, é a justamente a diminuição da tenacidade, além disso o tamanho das amostras ainda é pequeno, sendo necessário maiores amostras para definir as conclusões[37,38]. Schaub et al.[37] (2022) afirma que é necessário mais tempo de estudo e Schneider et al.[38] (2023) não consegue afirmar se os resultados estão estritamente ligados ao uso das cepas, pois é comum que os pacientes tenham trocado a dieta por conta própria. Os artigos informam uma melhora significativa nos sintomas de depressão segundo a escala de Hamilton (HDRS)[43]; Chahwan et al.[39] (2019) não relata melhoras tão significativas em quadros mais graves da doença, ao contrário do que aconteceu com os quadros brandos e médios, e sugere outros estudos com doses maiores; esse artigo também detectou atenuação dos sintomas daqueles que estavam no grupo controle (placebo). É interessante ressaltar que os participantes podem ter mudado sua dieta no decorrer do estudo, dificultando a análise ao colocar mais um aspecto de mudança nos hábitos; principalmente aqueles sob dieta restritiva[40]. Ressalto que os pacientes, em virtude dos diagnósticos de transtornos depressivos, estavam sob uso prévio de antidepressivos. (Quadro 5).

Quadro 5. Características clínicas e limitações dos estudos

Autor (ano)	Tipo de probiótico/ espécies administradas	Principais achados	Limitações do estudo
Nikolova et al.[36] (2023)	*Bacillus subtilis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. delbrueckii subsp bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *Lactococcus lactis*, e *Streptococcus thermophilus*	O estudo apresenta uma relação com boa melhora nos sintomas e poucos efeitos colaterais. Probióticos são bem tolerados como tratamento. Sintomas depressivos são mais atenuados no grupo probiótico	Não se pode certificar que os efeitos sejam específicos da interação com ISRSs ou podem ser generalizados. Outra é a possível supernotificação, visto que são cápsulas.
Schaub et al.[37] (2022)	*Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium breve , B. longum B. infantis, Lactobacillus acidophilus, L. plantarum, L. paracasei, L. delbrueckii subsp.Bulgaricus*	Remissão maior nos sintomas do grupo experimental. O estudo enfatiza a correlação entre o eixo cérebro-intestino no tratamento de TDM, com melhora dos sintomas em terapia coadjuvante. Probióticos aumentam a massa cinza no sulco calcarino.	Os autores afirmam que é necessário mais tempo para analisar a mudança da estrutura e funções cerebrais.
Schneider et al.[38] (2023)	*Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium Breve,* B. *longum , B. infantis , L. acidophilus, L. plantarum , L. paracasei,* and *L. delbrueckii* subsp e	A suplementação de probióticos melhora a memória episódica verbal e afeta os mecanismos neurais subjacentes à cognição prejudicados no TDM. Ativação cerebral do	O estudo não investigou o efeito dos demais componentes da dieta.

	Bulgaricus (reclassified as *L. helveticus*	circuito cognitivo. O BDNF (sérico) apresentou aumento insignificante estatisticamente. Equilíbrio da atividade do hipocampo.	
Chahwan et al.[39] (2019)	*Bifidobacterium bifidum, B. lactis, B. lactis, L. acidophilus, Lactobacillus brevis, L. casei, L. salivarius, Lactococcus lactis* e *Lactococcus lactis*	O efeito atenuador dos sintomas foi muito mais verificado em grupos com níveis de depressão leves ou moderados. Cepas podem ser associadas a melhora também da cognição. Não significativa alteração da microbiota.	Uma das pricipais limitações de estudo é a alta taxa de atrito (37%). Além disso, o não cumprimento das recomendações é comum em coorte deprimidas.
Karakula-Juchnowicz et al.[40] (2019)	Lactobacillus helveticus e Bifidobacterium longum	A combinação de dieta livre de glúten e probióticos é essencial para inibição da cascata inflamatória. Tanto uma quanto a outra intervenção são fatores de melhoras nos sintomas de TDM.	Impossibilidade de cegar a dieta. A falta de motivação é comum em paciente com TDM, isso pode afetar na adesão. E terceiro, os pacientes podem ter trocado a dieta além dos parâmetros estabelecidos.

6. DISCUSSÃO

Nessa revisão podemos observar a provável viabilidade do uso de probióticos como tratamento adjuvante para transtornos depressivos (principalmente o TDM), dada a atuação na melhora e atenuação de sintomas da doença, mensuradas através das escalas, Hamilton[42] e IDS[43], constatou-se o abaixamento de, pelo menos um ou dois, pontos no escore, comparados com o grupo placebo, nos critérios conforme L. Nikolova et al.[36] (2023), Schaub et al.[37] (2022) e Schneider et al.[38] (2023). Houve também análises da fisiologia e bioquímica cerebral - como medidor auxiliar nos dados para correlação com os sintomas e possíveis causas - que são alteradas com a intervenção e, no nível bioquímico, o não se achou alteração[37], mas as imagens cerebrais indicaram aumento do volume de massa cinzenta[36], o aumento da massa cinza no sulco calcarino. Schneider et al.[38] (2023) afirma que há melhora na memória episódica verbal e na memória de trabalho (os pacientes tiveram ganhos na atenção e execução de tarefas) sem aumento de marcadores sanguíneos (BDNF)[44] e ativação das áreas do cérebro relacionadas à cognição e diminuição da hiperatividade em região associada a sintomas depressivos, portanto os achados na cognição, memoria, atenção e execução de tarefas são notáveis na nossa investigação[37,38]. A tolerabilidade também é um achado positivo e importante, pois a intervenção apresentou poucos e leves efeitos colaterais quando comparados com o grupo placebo[39]. Um ponto importante, é que em nossa revisão foram utilizados artigos com pelo menos dois gêneros de bactérias. Assim, os impactos no humor e nas funções cognitivas fortalecem a tese e sugerem a adoção de probióticos por pacientes diagnosticados com depressão.

Os resultados encontrados nessa revisão, que se limitou à utilização apenas de probióticos, são congruentes com os de outros artigos que avaliaram a utilização destes associados a vitaminas, minerais e nutracêuticos. O uso de vitaminas como a biotina (B7)[45], do cofator enzimático S-adenosilmetionina[46] (SAMe) e o magnésio junto da coenzima Q10[47] em associação a probióticos também demonstraram ser proveitosos e sinalizam uma tendência de que que os tratamentos futuramente propostos podem se configurar como uma associação de drogas, minerais, vitaminas e até mesmo hábitos como os exercícios físicos[9]; não devendo se limitar a apenas uma intervenção. Outro ponto alternativo no tratamento da depressão que fora encontrado durante a execução desse estudo foi a associação da depressão com a inflamação crônica, que

é uma resposta prolongada a um agente nocivo, endógeno ou exógeno; infecções persistentes; ou auto-imunidade[48]. E os estudos com o uso de probióticos juntamente com vitamina d[49] e vitamina d com ômega-3[50], que são conhecidos agentes anti-inflamatórios, obtiveram além da diminuição de marcadores inflamatórios como interleucina-6[50,51], como a melhora do humor. Já que existe uma correlação entre a depressão e a química cerebral[37,38] – e o eixo intestino-cérebro – diversas drogas, hábitos e vitaminas em geral tem um grande poder, bioquímico e fisiológico, para aliviar os sintomas relacionados ao humor, cognição e sono dos pacientes[10,37,38].

Algumas condições, como gravidez e puerpério (e as síndromes depressivas associadas a elas), foram excluídas da análise desta revisão por terem particularidades que demandam uma avaliação mais específica. Estas foram, entretanto, alvos de estudos que correlacionavam a administração de probióticos e a saúde mental. Obteve-se resultados diversos variando entre nenhuma diferença entre os grupos experimental e controle[52] ou relato de mães que sentiram decréscimo nos sintomas[53]. Também foi estudado numa coorte submetidos a cirurgia bariátrica[54] e se apresentou inconclusivo sobre a atuação nos sintomas, necessitando de mais corte no estudo; mas indicou uma mudança na flora intestinal e esse fator é fundamental para compreender o funcionamento do eixo cérebro-intestino.

Os resultados da presente revisão, na qual estudou pacientes apenas com o diagnóstico de depressão, foram congruentes com aqueles relatados de pacientes que além de depressão (sintomas ou diagnóstico) apresentavam também uma outra comorbidade clínica. Alguns artigos foram excluídos pelo fato de a população estudada apresentar comorbidades e isso poderia interferir na pureza do resultado. As doenças estudas foram a síndrome do intestino irritável (SII) [55,56], ovário policístico[57] e a obesidade crônica[58], doença hepática induzida por drogas[59]. Na SII, por exemplo, a introdução de probióticos resultou na melhora da qualidade de vida e atenuação dos sintomas[55] e aumento da produção de serotonina[56], o que pode indicar melhora no humor e no bem-estar dos pacientes. Nas pacientes portadores de ovários policísticos, os achados foram mais significativos nas taxas hormonais[57] como a medida de testosterona do que no abrandamento dos sintomas. Na obesidade, conclui que probióticos tem um impacto modesto nos sintomas depressivos[58]. E por fim, na doença hepática, observou-se

que o uso de probióticos é hepato-protetor, mas com resultados inconclusivos quanto os sintomas[59].

Ao longo dos últimos anos, algumas revisões de literatura se debruçaram sobre estudo desse tema e principalmente não descartam o uso de probióticos como terapia adjuvante, muitas delas o recomendam. Em comum entre si, ocorre a sugestão de uma maior necessidade de estudos; tanto dos estudos clínicos randomizados quanto da elaboração das próprias revisões sistemáticas de literatura. Liu et al.[60] (2019), como o nosso estudo, encontra um modesto efeito nos sintomas com maior significância no TDM; ele aponta que a quantidade maior de gêneros das bactérias tem correlação com a melhoria dos pacientes (apenas a administração de *Lactobacillus* é menos efetiva), em nenhum dos artigos analisados por nossa revisão houve apenas um gênero utilizado; dessa forma, os achados também foram mais proveitosos à saúde dos pacientes. Sikorska et al.[61] (2023) encontrou estudos que indicaram aumento do BDFN, ao contrário do nosso, em que Schneider et al.[38] (2023) não encontrou aumento da substância; também afirma que não estabelece relação concreta entre estresse oxidativo e atenuação da depressão; a nossa revisão ratifica que tanto em quatro quanto em oito semanas as melhoras são significativas e não diferem, Sikorska et al.[61] (2023) diz que oito semanas é um tratamento mais sólido. He et al.[62](2023) apresenta resultados positivos na melhora da cognição e linguagem, memória verbal, acompanhado os resultados desse presente estudo; acrescido a isso, pouca alteração da microbiota. Sikorska et al.[61] (2023) usou um artigo com apenas uma espécie (*Lactobacillus Plantarum* 299v (LP299v)) obteve ganhos nas funções cognitivas e ganhos nos sintomas psiquiátricos. Os estudos que foram lidos para em virtude da comparação com a nossa revisão utilizaram ensaios clínicos randomizados, com cegamento, grupo placebo e os mesmos tempos de intervenção 4-8 semanas; o nosso estudo ainda abordou um, Karakula-Juchnowicz et al.[40] (2019), cuja uso foi de 12 semanas.

A presente revisão conta com algumas limitações como: viés de publicação, que é a tendência de haver publicações geralmente com resultados positivos; a limitação do escopo, pois, para atender os critérios de elegibilidade, alguns artigos substanciais podem ter sido excluídos da revisão; a restrição de idiomas (português, inglês e espanhol), eliminando artigos importantes escrito em línguas menos comuns e que não estejam nas bases de dados usuais. Outro ponto, é que, mesmo com atualidade dos estudos escolhidos, o assunto é relativamente novo e podem

surgir sempre escritos mais recentes; não se pode deixar de sinalizar também uma relativamente pequena heterogeneidade de intervenção (principalmente diferenças de espécies e uma revisão utiliza também mudança de dieta); uma análise sem poder estatístico; o impactos dos placebos e a expectativa dos pacientes[39], particularmente relevante em intervenções nos hábitos, dietas, farmacológicas e psiquiátricas e psicológicas; e a variabilidade dos desfechos clínicos limitando a síntese quantitativa robusta. Estas limitações são inerentes à natureza das revisões sistemáticas, mas podem ser sanadas, ao menos parcialmente, na medida em que novos artigos são publicados aumentando a população estudadas e propiciando análises mais robustas em próximos trabalhos de revisões sistemáticas de literatura.

Os achados na nossa e nas revisões anteriores, tanto correlatos como antagônicos ao nossos, possivelmente estão ligados a melhor nutrição pois os micro-organismos comensais e simbióticos são produtores de diversas substâncias essências a vida principalmente a vitamina k e vitaminas do complexo b[26], conjuntamente, a melhoria de digestão dá algum aumento na qualidade de vida. O aumento das células neuronais (e Schaub et al.[37] (2022) encontrou o aumento da massa cinzenta) contribui para a hipótese da literatura médica de que a depressão tem causa - ou consequência - a redução de células neurais[17]. No contexto da medição das neurotrofinas, e principalmente o BNDF[18], nosso estudo não encontrou conexão efetiva entre essa especifica neutrofina (espécies químicas que favorecem a plasticidade cerebral)[19], reduzindo assim, o sintomas negativos de humor e melhorando capacidades cognitivas como a memória (ambas afetadas no transtorno depressivo depressão), provavelmente, para melhor acurácia, é necessária a detecção de outra neutrofinas. Isso nos leva a procurar medir um neurotransmisor não analisado aqui, o GABA, que é influenciada (produzido) pela microbiota intestinal e é ponto chave para compreensão do eixo intestino-cérebro.[31-33]

Após o estudo interno e as comparações, indica-se que ocorram estudos no sentido de modificar o tempo de intervenção para diferenciar com maior precisão o efeito da quantidade de semanas na intervenção. A separação por gêneros visaria indicar qual gênero e espécie forneceria maior ganho clínico e alteração na microbiota. A presente revisão sugere verificar a por quanto tempo os pacientes sustentam a melhora, com estudos que os acompanhariam após o desmame dos probióticos, ofertando dados de longo prazo, com acompanhamento, evitando conclusões prematuras. Outro ponto que gera expectativa é a combinação do uso de probióticos com

prebióticos como tratamentos auxiliares. Os achados são positivos e a resposta a esses detalhes solidificariam muito mais a abordagem do tratamento pelo médico e pelos demais profissionais da área da saúde.

7 CONCLUSÕES

A análise apurada dos estudos sugere que a uso terapêutico dos probióticos pode mitigar os sintomas de transtornos depressivos e pode melhorar as funções cognitivas como a memória episódica e verbal, fortalecendo a tese de que terapias adjuvantes às medicamentosas podem e devem ser usadas como potencializadoras do tratamento pelos médicos. Já sobre os mecanismos químicos, importa análise mais detalhada e profunda da produção de neurotransmissores e biomarcadores de melhoramento do humor e cognição do paciente. Reconhece que a interação comensal entre humanos e bactérias não patológicas (especificadamente no eixo cérebro-intestino) atuam como protetor imunológico e favorecedor do bem-estar, influenciando o comportamento, humor e funções cerebrais.

Esta revisão sistemática vem a acrescentar o ainda pequeno (mas crescente) número de estudos desse tema. Possui suas limitações, pois ainda não foi possível analisar os efeitos de cepa por cepa, ainda exige maior tempo de duração de intervenção e o estabelecimento de consenso absoluto sobre essa matéria não foi possível. Mais estudos, por óbvio, do tipo clínico randomizados, duplo-cego e triplo-cego, com durações, dosagens, cepas e populações controladas, controle também de outras intervenções que atuem como fator de confusão (dieta, sono, atividade física) são imperativos para maior robustez de dados científicos.

Mesmo com a necessidade de mais dados, esta revisão segue o padrão de outras que estudaram o inovador tema. O padrão indica que é profícuo e favorável a aplicação dessa (e de outras) terapias adjuvantes nos transtornos depressivos e isso é um atenuador do sintomático. Dos cinco estudos analisados aqui, todos demostraram alguma vantagem (alguns mais discretos, outros mais ostensivos), desde melhora em parâmetros cognitivos, perpassando por alterações na matéria cinza e em melhor geral do humor. Portanto, corroboramos, com o nosso estudo, como

mais um para o rol, a importância e o peso desse recente tratamento quando se visa a melhora da saúde global e mental.

REFERÊNCIAS

1. Smith Kerri. Mental health: A world of depression. Nature, [Internet]. 2014 [cited 2023 Nov 11] v. 515, n. 7526, p. 180-181, Available from: https://doi.org/10.1038/515180a. PMID: 25391942 DOI: 10.1038/515180a

2. Aumenta o número de pessoas com depressão no mundo - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. 2017 [cited 2023 Nov 12]. www.paho.org. Available from: https://www.paho.org/pt/noticias/23-2-2017-aumenta-numero-pessoas-com-depressao-no-mundo

3. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization;[Internet] 2017[cited 2023 Nov 12]. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

4. Hammen C. Risk Factors for Depression: An Autobiographical Review. Annual Review of Clinical Psychology [Internet]. 2018 May 7 [cited 2023 Nov 16]; 14(1):1–28. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29328780/. PMID: 29328780 DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-050817-084811

5. GRANT BF, HASIN DS, STINSON FS, DAWSON DA, JUNE RUAN W, GOLDSTEIN RB, et al. Prevalence, correlates, co-morbidity, and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Psychological Medicine [Internet]. 2005 Oct 5 [cited 2023 Nov 16];35(12):1747–59. Available from: DOI: https://doi.org/10.1017/S0033291705006069 PMID: 16202187 DOI: 10.1017/S0033291705006069

6. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000 [Internet]. British Journal of Psychiatry. 2004 May [citado 2023 Nov 16]; 184(5):386–92. Available from: https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/global-burden-of-depressive-disorders-in-the-year-2000/5598D370DE4F8FB2FDFC71CC85E1B159 PMID: 15123501 DOI: 10.1192/bjp.184.5.386

7. Greenberg J, Tesfazion AA, Robinson CS. Screening, Diagnosis, and Treatment of Depression [Internet]. Military Medicine. 2012 Aug [Cited 2023 Nov 16]; 177(8S):60–6. Availiable from: https://academic.oup.com/milmed/article/177/suppl_8/60/4345395?login=false

8. Schatzberg AF, Cole JO, Debattista C. Manual de psicofarmacologia clinica. Washington, D.C. ; Roio De Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.223-30

9. Gultyaeva VV, Zinchenko MI, Uryumtsev DY, Krivoschekov SG, Aftanas LI. Exercise for depression treatment. Physiological mechanisms. Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im SS Korsakova [Internet]. 2019 [cited 2023 Nov 16]; 119(7): 112. Available from: https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2019/7/downloads/ru/1199772982019071112 PMID: 31464298 DOI: 10.17116/jnevro2019119071112

10. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. EBioMedicine [Internet]. 2023 Apr 20[cited 20 nov 2023]; 90: 104527. Available from: https://www.thelancet.com/journals/ebiom/article/PIIS2352-3964(23)00092-0/fulltext doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104527. Epub 2023 Mar 22. PMID: 36963238; PMCID: PMC10051028.

11. Williams NT. Probiotics. Am J Health Syst Pharm [Internet]. 2010 Mar 15 [cited 2023 Nov 20];67(6):449-58. Availale from: https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/67/6/449/5130018?redirectedFrom=fulltext&login=false doi: 10.2146/ajhp090168. PMID: 20208051

12. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression.[Internet].2002 Mar 28 [cited 2023 Nov 20];34(1):13-25. Available from: https://www.cell.com/neuron/fulltext/S0896-6273(02)00653-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0896627302006530%3Fshowall%3Dtrue doi: 10.1016/s0896-6273(02)00653-0. PMID: 11931738.

13. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-5. [s.l.] Artmed Editora, 2014. (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014, pag. 293).

14. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-5 TM guidebook the essential companion to the Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. 5. ed. [s.l.] Washington, Dc American Psychiatric Publishing, 2022, pag. 156-59.

15. Manji HK, Drevets WC, Charney DS. The cellular neurobiology of depression. Nat Med [Internet]. May 2001 [cited 2023 Nov 21]; 7(5): 541-7. Available from: https://www.nature.com/articles/nm0501_541 doi: 10.1038/87865. PMID: 11329053

16. Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. J Clin Psychiatry [Internet]. 2000 [cited 2023 Nov 21]; 61 Suppl 6:4–6. Disponível em: https://www.psychiatrist.com/jcp/history-evolution-monoamine-hypothesis-depression/ PMID: 10775017

17. Drzyzga ŁR, Marcinowska A, Obuchowicz E. Antiapoptotic and neurotrophic effects of antidepressants: A review of clinical and experimental studies. Brain Research Bulletin [Internet]. 2009 Jun [cited 2023 Nov 23]; 79(5):248–57. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0361923009001002?via%3Dihub PMID: 19480984 DOI: 10.1016/j.brainresbull.2009.03.009

18. Eugênia M, Jucélia Jeremias Fortunato. Marcadores Biológicos da Depressão: Uma Revisão Sobre a Expressão de Fatores Neurotróficos Biological Markers of Depression: A Review on the Expression of Neurotrophic Factors [Internet]. 2012 Jan 1 [cited Nov 23 2023]; Available from: https://scholar.google.com.br/scholar?q=Marcadores+Biol%C3%B3gicos+da+Depress%C3%A3o:+Uma+Revis%C3%A3o+Sobre+a+Express%C3%A3o+de+Fatores+Neurotr%C3%B3ficos&hl=pt-BR&as_sdt=0&as_vis=1&oi=scholart

19. Fortunato JJ, Réus GZ, Kirsch TR, Stringari RB, Stertz L, Kapczinski F, et al. Acute harmine administration induces antidepressive-like effects and increases BDNF levels in the rat hippocampus. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry [Internet]. 2009 Nov [cited 16 nov 2023]; 33(8): 1425–30. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278584609002498?via%3Dihub PMID: 19632287 DOI: 10.1016/j.pnpbp.2009.07.021

20. Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. Brain Res Brain Res Rev [Internet]. 2004 [cited 2023 Nov 26]; 45(2): 104–

14. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.02.003 PMID: 15145621 DOI: 10.1016/j.brainresrev.2004.02.003

21. DEPRESSÃO - Depressão - Manual MSD Versão Saúde para a Família. [Internet] 2023 [cited 2024 May 2024]. Available from: https://www.msdmanuals.com/pt/casa/distúrbios-de-saúde-mental/transtornos-do-humor/depressão?ruleredirectid=762.

22. Morais SL. Irismar - Psicofarmacologia Clínica. Rev Bras Psiquiatr. [Internet] 2011;33(3):315–315. [cited 2023 May 03]. Available from: http://dx.doi.org/10.1590/s1516-44462011000300021

23. HIRSCH, Michael; BIMBAUM, Robert. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs): Pharmacology, administration, safety, and side effects. UpToDate, Inc. [Internet] 2021. [cited 03 de maio 2023]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/monoamine-oxidase-inhibitors-maois-pharmacology-administration-safety-and-side-effects

24. Raimundo Rodrigues Santos, Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Al E. Rang & Dale Farmacologia. Rio De Janeiro Elsevier; 2007.p 403-38

25. MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. DE M. Psicofarmacologia de antidepressivos. Brazilian Journal of Psychiatry, v. 21, p. 24–40, 1999.

26. Hooper LV. Commensal Host-Bacterial Relationships in the Gut. Science [Internet]. 2001 May 11 [Acesso em 2023 Nov 30]; 292(5519): 1115–8. Available from: https://www.science.org/doi/10.1126/science.1058709?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed PMID: 11352068 DOI: 10.1126/science.1058709

27. Sánchez B, Delgado S, Blanco-Míguez A, Lourenço A, Gueimonde M, Margolles A. Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. Mol Nutr Food Res [Internet]. 2017[cited 2023 Dez 02]; 61(1). Available from: http://dx.doi.org/10.1002/mnfr.201600240 PMID: 27500859 DOI: 10.1002/mnfr.201600240

28. Plaza-Diaz J, Gomez-Llorente C, Fontana L, Gil A. Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics. World Journal of Gastroenterology: WJG [Internet]. 2014 Nov 14 [cited 2024 May 2820(42): 15632–49. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4229528/ PMID: 25400447 PMCID: PMC4229528 DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15632

29. Fontana L, Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gil A. Sources, isolation, characterisation and evaluation of probiotics. British Journal of Nutrition [Internet]. 2013 Jan 29 [cited 2024 May 29]; 109(S2): S35–50. Available from: https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/sources-isolation-characterisation-and-evaluation-of-probiotics/1A69B3DA41A80C62B6AC76D9DE1F7A30 PMID: 23360880 DOI: 10.1017/S0007114512004011

30. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH, et al. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. Journal of Microbiology and Biotechnology [Internet]. 2019 Sep 28 [cited 2024 May 30]; 29(9):1335–40. Available from: http://www.jmb.or.kr/submission/Journal/029/JMB029-09-01_FDOC_1.pdf PMID: 31434172 DOI: 10.4014/jmb.1906.06064

31. Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 2017 [cited 2024 May 28]; 46(1): 77–89. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.007 PMID: 28164854 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.007

32. Sharma R, Gupta D, Mehrotra R, Mago P. Psychobiotics: The Next-Generation Probiotics for the Brain. Curr Microbiol [Internet]. 2021 Fev [cited 31 maio 2024]; 78(2):449-463. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33394083/ doi: 10.1007/s00284-020-02289-5. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33394083

33. Martin CR, Mayer EA. Gut-Brain Axis and Behavior. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. [Internet] 2017 [Cited 2023 Dez 04]; 88:45-53. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6103442/ doi: 10.1159/000461732. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28346923; PMCID: PMC6103442.

34. PRISMA. PRISMA 2020 flow diagram. PRISMA statement. [Internet] 2020. [cited 2024 Set 01]. Available from: https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram

35. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. Trials. [Internet] 24 mar 2010[cited 2024 Set 03]; 11(1). Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919111005656

36. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Acceptability, Tolerability, and Estimates of Putative Treatment Effects of Probiotics as Adjunctive Treatment in Patients With Depression. JAMA Psychiatry [Internet]. 2023Jun 14 [cited 2023 Out 15]; available from: https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.1817 PMID: 37314797 PMCID: PMC10267847 DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.1817

37. Schaub AC, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK, et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. Translational Psychiatry [Internet]. 2022 Jun 03 [cited 2024 Out 15]; 12(1):1–10. Available from: https://www.nature.com/articles/s41398-022-01977-z PMID: 35654766 PMCID: PMC9163095 DOI: 10.1038/s41398-022-01977-z

38. Schneider E, Doll JPK, Schweinfurth N, Kettelhack C, Schaub AC, Yamanbaeva G, et al. Effect of short-term, high-dose probiotic supplementation on cognition, related brain functions and BDNF in patients with depression: a secondary analysis of a randomized controlled trial. Journal of Psychiatry and Neuroscience.[Internet] 2023 Jan 18[cited 2024 Out 15]; 48(1):E23–33.. Available from: https://doi.org/10.1503/jpn.220117 PMID: 36653035 PMCID: PMC9854921 DOI: 10.1503/jpn.220117

39. Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. Journal of Affective Disorders.[Internet] 2019 Jun [cited 2024 Out 15]; 253:317–26.. Disponível em: Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.097

40. Karakula-Juchnowicz H, Rog J, Juchnowicz D, Łoniewski I, Skonieczna-Żydecka K, Krukow P, et al. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol. Nutrition Journal. [Internet] 2019 Aug 31[cited 2024 Out 15]; 18(1). Available from: https://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-019-0475-x PMID: 31472678 PMCID: PMC6717641 DOI: 10.1186/s12937-019-0475-x

41. Baião R, Capitão LP, Higgins C, Browning M, Harmer CJ, Burnet PWJ. Multispecies probiotic administration reduces emotional salience and improves mood in subjects with moderate depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Psychological Medicine. [Internet] 2022 Fev 07 [cited 2024 Out 07];1–11. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10277723/ PMID: 35129111 PMCID: PMC10277723 DOI: 10.1017/S003329172100550X

42. HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE [Internet] 1967 Dec [cited 2024 Out 07] ;6(4):278-96. Available from: http://www.npcrc.org/files/news/hamilton_depression_scale.pdf

43. John Rush A, Giles DE, Schlesser MA, Fulton CL, Weissenburger J, Burns C. The inventory for depressive symptomatology (IDS): Preliminary findings. Psychiatry Research. [Internet] 18(1): 65–87. v. 18, n. 1, p. 65-87, 1986 May [citado 2024 Out 20]; 18(1):65–. Disponível em: https://doi.org/10.1016/0165-1781(86)90060-0.

44. Bazzari AH, Bazzari FH. BDNF Therapeutic Mechanisms in Neuropsychiatric Disorders. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2022 Jul 29 [cited 2024 Out 21]; 23(15):8417. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35955546/ PMID: 35955546 PMCID: PMC9368938 DOI: 10.3390/ijms23158417

45. Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, Hamm C, Mörkl S, Bengesser SA, et al. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial. Nutrients [Internet]. 2020 Nov 8 [cited 23 out 24]; 12(11). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7695208/ PMID: 33171595 PMCID: PMC7695208 DOI: 10.3390/nu12113422

46. Ullah H, Di Minno A, Esposito C, El-Seedi HR, Khalifa SAM, Baldi A, et al. Efficacy of a food supplement based on S-adenosyl methionine and probiotic strains in subjects with subthreshold depression and mild-to-moderate depression: A monocentric, randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Biomedicine & Pharmacotherapy. [Internet], v. 156, p. 113930, dez. 2022. [citado 26 out.2024]. Available from: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113930. PMID: 36411659 DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113930

47. Esben Strodl, Bambling M, Parnam S, Ritchie G, Cramb S, Vitetta L. Probiotics and magnesium orotate for the treatment of major depressive disorder: a randomised double blind controlled trial. Scientific Reports. [Internet], v. 14, n. 1, 6 set. 2024. [citado 27 out. 2024] Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41598-024-71093-z.

48. Distler O, Ludwig RJ, Niemann S, Riemekasten G, Schreiber S. Editorial: Precision Medicine in Chronic Inflammation. Frontiers in Immunology. [Internet] 2021 Sep 23; 12. [cited 2024 Out 28]. [*S. l.*]: Frontiers Media SA, 2021. *E-book*. ISBN 9782889716159. Available from: https://doi.org/10.3389/978-2-88971-615-9.

49. Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. Journal of Ovarian Research [Internet]. 2019 Jan 21 [cited 2023 Out 28]; 12(1). Available from: https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-019-0480-x PMID: 30665436 PMCID: PMC6340184 DOI: 10.1186/s13048-019-0480-x

50. Kopp, L., Schweinlin, A., Tingö, L., Hutchinson, A. N., Feit, V., Jähnichen, T., Lehnert, K., Vetter, W., Rings, A., Jensen, M. G., Brummer, R. J., & Bischoff, S. C. (2023). Potential modulation of inflammation and physical function by combined probiotics, omega-3 supplementation and vitamin D supplementation in overweight/obese patients with chronic low-grade inflammation: A randomized, placebo-controlled trial. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 [cited 2024 Out 28]. *24*(10). https://doi.org/10.3390/ijms24108567.

51. Reiter A, Bengesser SA, Hauschild AC, Birkl-Töglhofer AM, Fellendorf FT, Platzer M, Färber T, Seidl M, Mendel LM, Unterweger R, Lenger M, Mörkl S, Dalkner N, Birner A, Queissner R, Hamm C, Maget A, Pilz R, Kohlhammer-Dohr A, Wagner-Skacel J, Kreuzer K, Schöggl H, Amberger-Otti D, Lahousen T, Leitner-Afschar B, Haybäck J, Kapfhammer HP, Reininghaus E. Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder—Preliminary Results of the PROVIT Study. Nutrients [Internet]. 2020 Aug [cited 2024 Out 28]; 12(9): 2575. Available from: https://doi.org/10.3390/nu12092575. PMID: 32858844 PMCID: PMC7551871 DOI: 10.3390/nu12092575

52. BROWNE, Pamela D. *et al.* Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial. Scientific Reports, v. 11, n. 1, [Internet] 4 fev. 2021 [citado 2024 Out28]. Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-021-81204-9. PMID: 33542275 PMCID: PMC7862351 DOI: 10.1038/s41598-021-81204-9

53. Slykerman RF, Hood F, Wickens K, Thompson JM, Barthow C, Murphy R, Kang J, Rowden J, Stone P, Crane J, Stanley T, Abels P, Purdie G, Maude R, Mitchell EA. Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. EBioMedicine [Internet]. 2017 [cited 2024 Out 29]; 24: 159-65. Available

from: https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.09.013 PMID: 28943228 PMCID: PMC5652021 DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.09.013

54. Komorniak N, Kaczmarczyk M, Łoniewski I, Martynova-Van Kley A, Nalian A, Wroński M, Kaseja K, Kowalewski B, Folwarski M, Stachowska E. Analysis of the Efficacy of Diet and Short-Term Probiotic Intervention on Depressive Symptoms in Patients after Bariatric Surgery: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Pilot Study. Nutrients [Internet]. 2023 [cited 2024 Out 29]; 15(23): 4905. Available from: https://doi.org/10.3390/nu15234905 PMID: 38068763 PMCID: PMC10707788 DOI: 10.3390/nu15234905

55. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, Martin FP, Cominetti O, Welsh C, Rieder A, Traynor J, Gregory C, De Palma G, Pigrau M, Ford AC, Macri J, Berger B, Bergonzelli G, Surette MG, Collins SM, Moayyedi P, Bercik P. Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 Reduces Depression Scores and Alters Brain Activity: A Pilot Study in Patients With Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterology [Internet]. Aug 2017 [cited 2024 Out 29]; 153(2): 448-59. Available from: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.003 PMID: 28483500 DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.003

56. Sarkawi M, Raja Ali RA, Abdul Wahab N, Abdul Rathi ND, Mokhtar NM. A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on Lactobacillus-containing cultured milk drink as adjuvant therapy for depression in irritable bowel syndrome. Sci Rep [Internet]. 2024 Apr [cited 2024 Out 29];14(1). Available from: https://doi.org/10.1038/s41598-024-60029-2 PMID: 38658619 PMCID: PMC11043363 DOI: 10.1038/s41598-024-60029-2

57. Ostadmohammadi V, Jamilian M, Bahmani F, Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. Journal of Ovarian Research [Internet]. 2019 Jan 21[cited 2024 Out 29]; 12(1). Available from: https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-019-0480-x PMID: 30665436 PMCID: PMC6340184 DOI: 10.1186/s13048-019-0480-x

58. Hulkkonen P, Kataja EL, Vahlberg T, Koivuniemi E, Houttu N, Pellonperä O, Mokkala K, Karlsson H, Laitinen K. The efficacy of probiotics and/or n-3 long-chain

polyunsaturated fatty acids intervention on maternal prenatal and postnatal depressive and anxiety symptoms among overweight and obese women. J Affect Disord [Internet] 2021 Jun [cited 2024 Out 29]; 289:21-30. Avilable from: https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.04.006 PMID: 33930612 DOI: 10.1016/j.jad.2021.04.006

59. Gawlik-Kotelnicka O, Burzyński J, Rogalski J, Skowrońska A, Strzelecki D. Probiotics may be useful for drug-induced liver dysfunction in patients with depression – A secondary analysis of a randomized clinical trial. Clin Nutr ESPEN [Internet]. 2024 Out [cited 2024 Out 29]; 63: 604-14. Available from: https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2024.07.1024 PMID: 39089652 DOI: 10.1016/j.clnesp.2024.07.1024

60. Liu RT, Walsh RF, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Neurosci Amp Biobehav Rev [Internet]. 2019 Jul [cited 2024 Out 30]; 102:13-23. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023 PMID: 31004628 PMCID: PMC6584030 DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.03.023

61. Sikorska M, Antosik-Wójcińska AZ, Dominiak M. Probiotics as a Tool for Regulating Molecular Mechanisms in Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 Fev 04 [cited 2024 Out 30]; 24(4):3081. Available from: https://doi.org/10.3390/ijms24043081 PMID: 36834489 PMCID: PMC9963932 DOI: 10.3390/ijms24043081

62. He J, Chang L, Zhang L, Wu W, Zhuo D. Effect of probiotic supplementation on cognition and depressive symptoms in patients with depression: A systematic review and meta-analysis. Medicine [Internet]. 2023 Nov 24 [cited 2024 Out 30]; 102(47): e36005. Available from: https://doi.org/10.1097/md.0000000000036005 PMID: 38013351 PMCID: PMC10681621 DOI: 10.1097/MD.0000000000036005