



UNIVERSIDADE DO PLANALTO CATARINENSE

ANA LÚCIA RAVANELLO DE SOUZA

LUÍSA VITÓRIA LAGO

**REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE USO DE PROBIÓTICOS EM PACIENTES COM
TRANSTORNO DEPRESSIVO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao curso de graduação em Medicina da
Universidade do Planalto Catarinense como
requisito parcial à aprovação na Unidade
Educativa Eletiva do 2023
Orientador: Esp. Bruno Agustini

LAGES

2023

SUMÁRIO

RESUMO	3
REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE USO DE PROBIÓTICOS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO	4
RESUMO	4
Introdução.....	5
Metodologia:.....	5
Resultados:	7
Discussão:.....	12
Conclusão:	14
Referências	14
Comprovante de recebimento do Artigo pela Revista	18

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE USO DE PROBIÓTICOS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO¹

Ana Lúcia Ravello de Sousa

Luísa Vitória Lago

RESUMO

Este Trabalho de Conclusão de Curso de Medicina se trata de uma revisão sistemática sobre uso de probióticos em pacientes com Transtorno depressivo. Foi realizada através da busca de dados na base Pubmed, em que foram selecionados Ensaio Clínico randomizados controlados por placebo entre 2018 e 2023. A seleção foi realizada através da triagem dos títulos e resumos identificados na busca inicial que resultou em 23 artigos e avaliação completa dos artigos selecionados que contemplou 7 trabalhos. Os critérios de inclusão foram (1) ensaios clínicos controlados randomizados e duplo-cegos, controlados por placebo (2) paciente com diagnóstico de transtorno depressivo (3) intervenção com probióticos independente da via de administração, foram excluídos os estudos que não atendiam a esses critérios. Após vários estudos, sabe-se que há uma íntima relação entre o eixo intestino-cérebro, assim através da análise e comparação dos dados como; cepas, tempo de intervenção e escalas utilizadas, buscamos avaliar os efeitos benéficos e atenuantes em pacientes com diagnóstico de Transtorno Depressivo. A discussão foi realizada com base na literatura científica e em dados atualizados com publicações atualizadas e divulgadas nos últimos anos. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão situa-se em 4º lugar entre as principais causas de comprometimento na realização de tarefas do cotidiano. As opções no tratamento da depressão envolvem o uso de medidas farmacológicas como os antidepressivos associados a realização de psicoterapia e acompanhamento psicológico, porém essas intervenções são ineficientes para aproximadamente um terço dos pacientes sendo necessário o surgimento de novas abordagens terapêuticas para a doença, por isso houve o interesse na análise dos dados e na busca de outras possibilidades de tratamento.

Palavras-chaves: Depressão; Sintomas; Probióticos.

¹ Artigo apresentado como TCC para O curso de Medicina e enviado para a Revista de Saúde Pública de SC

REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE USO DE PROBIÓTICOS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO

Ana Lúcia Ravanello de Sousa²; Luísa Vitória Lago³; Bruno Agustini⁴

Resumo

Estima-se que 4.7% da população global possui diagnóstico de Transtorno Depressivo, sendo essa uma das principais causas que comprometem a realização de tarefas do cotidiano. O tratamento da depressão envolve métodos farmacológicos e psicoterapêuticos, porém para um terço dos pacientes essas intervenções são ineficientes, sendo essencial a busca de novas condutas. Estudos revelam a existência de uma íntima relação entre o eixo intestino-cérebro, o que favorece a teoria de que esse eixo e os trilhões de microorganismos que habitam o trato gastrointestinal estão associados e são capazes de influenciar circuitos neurais relacionados ao comportamento. Assim, têm se testado intervenções com potencial de modular a microbiota intestinal visando a melhora de sintomas depressivos. Probióticos são microorganismos com potencial de alterar o microbioma intestinal e consequentemente afetar a cognição, humor e parâmetros fisiológicos do indivíduo. Esta revisão teve como objetivo analisar a eficácia do uso de probióticos no tratamento dos sintomas depressivos. Para isso, utilizou-se a base de dados Pubmed, em que foram selecionados Ensaio Clínicos randomizados controlados por placebo entre 2018 e 2023, sendo encontrado 23 artigos. Após uma triagem orientada pelos critérios de inclusão e exclusão, 7 artigos foram selecionados e incluídos nessa revisão. Esta revisão bibliográfica mostrou que ainda não há evidências suficientes para o uso de probióticos no tratamento de sintomas depressivos, não havendo diferenças consideráveis nas pontuações das escalas avaliadas comparado com placebo.

Palavras-chave: Depressão; Sintomas; Probióticos.

Abstract:

It is estimated that 4.7% of the global population has a Depressive Disorder at any given time, making it one of the main reasons that hinder the performance of daily tasks. The treatment for depression involves pharmacological and psychotherapeutic methods; however, for one-third of patients, these interventions are ineffective, underscoring the need to explore new approaches. Studies have highlighted a close relationship between the gut-brain axis, supporting the theory that this axis and the trillions of microorganisms residing in the gastrointestinal tract are interconnected and can influence neural circuits related to behavior. Consequently, interventions with the potential to modulate the intestinal microbiota to improve depressive symptoms have been explored. Probiotics are microorganisms with the potential to change the intestinal microbiome, subsequently impacting an individual's cognition, mood, and physiological parameters. The purpose of this review was to examine the efficacy of using probiotics in treating depressive symptoms. For this, the Pubmed database was utilized, from which 23 articles of randomized placebo-controlled clinical trials

² Acadêmica do 6º Ano do Curso de Medicina da Universidade do Planalto Catarinense (UNIPAC) Lages (SC).

³ Acadêmica do 6º Ano do Curso de Medicina da Universidade do Planalto Catarinense (UNIPAC) Lages (SC).

⁴ Médico, especialista em Psiquiatria.

between 2018 and 2023 were selected. After a screening process guided by the inclusion and exclusion criteria, 7 articles were chosen and included in this review. This literature review revealed that there is insufficient evidence to advocate for the use of probiotics in treating depressive symptoms, as there were no significant differences in the evaluated scale scores compared to the placebo.

Keywords: Depression, symptoms; probiotics.

Introdução

Transtornos depressivos acometem até 7.5% dos homens e 13.6% das mulheres em algum momento da vida (Mcgrath JJ). A depressão é a terceira principal causa de ônus globalmente, causando sofrimento e comprometendo a realização de tarefas no cotidiano na vida do paciente.

O tratamento da depressão envolve o uso de medidas farmacológicas, como o uso de antidepressivos, associados a realização de psicoterapia e acompanhamento psicológico. Contudo, essas intervenções são ineficientes para aproximadamente um terço dos pacientes (LAZER, 2019) ressaltando a necessidade do surgimento de novas alternativas terapêuticas para a doença

Tendo em vista o acometimento de uma porcentagem significativa da população e as repercussões no cotidiano desses indivíduos, existe a necessidade de novas condutas capazes de tratar ou atenuar os sintomas depressivos.

O uso de Probióticos no tratamento da depressão vem sendo estudado como uma possibilidade de tratamento para o transtorno visto a relação entre o eixo cérebro-intestino. Na última década, tornou-se evidente que o eixo cérebro-intestino representa uma via de comunicação bidirecional entre as bactérias intestinais e o Sistema Nervoso Central (SNC), com um impacto significativo no desenvolvimento neural, na neuroinflamação, na resposta ao estresse, na neurotransmissão, bem como na modulação de comportamentos complexos, tais como sociabilidade e ansiedade (SHERWIN *et al.*, 2017)

A partir do exposto, o presente estudo possui como objetivo investigar o efeito do uso de probióticos em sintomas depressivos, analisando tempo, tipos de cepas e diferentes escalas para estimar a potencial eficácia do uso de probióticos no tratamento da depressão.

Fundamentação Teórica

Segundo o DSM-5 (O Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5.^a edição), os transtornos depressivos são divididos em subtipos, mas compartilham as principais manifestações: humor deprimido, insônia ou fadiga, tristeza, perturbação do sono, perda de interesse ou prazer (American Psychiatric Association, 2014). O transtorno corresponde a 4,4% dos ônus acarretados por todas as doenças durante a vida. A depressão acomete aproximadamente 322 milhões de pessoas no mundo, com uma prevalência estimada em 4.4% da população mundial.

Estudos recentes da neurociência revelam a íntima relação entre o eixo intestino-cérebro que atua no processamento de informações em ambos os órgãos. Esta evidência favorece a teoria de que o eixo intestino-cérebro, e os trilhões de microorganismos que habitam o trato gastrointestinal, estão associados tanto ao risco de desenvolver depressão como à permanência de sintomas depressivos. Há indícios de que a microbiota intestinal é capaz de influenciar os circuitos neurais e comportamentais que estão associados ao estresse e a patologias como a depressão (TARUTANI *et al.*, 2022).

Na microbiota intestinal, a composição bacteriana é predominantemente caracterizada pela prevalência de cinco filos, dos quais Firmicutes e Bacteroidetes abrangem aproximadamente 90% dos filotipos identificados, enquanto Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia constituem componentes minoritários (THURSBY; JUGE, 2017). É um sistema notavelmente dinâmico, cuja densidade e composição são suscetíveis a diversos fatores externos, como dieta, medicamentos, infecções e condições ambientais, bem como a fatores internos, como idade, sexo e características genéticas do hospedeiro (LYNCH; PEDERSEN, 2016). Vale destacar que várias categorias de medicamentos podem exercer influência direta sobre a composição da microbiota intestinal, incluindo, por exemplo, antipsicóticos e antidepressivos (MAIER *et al.*, 2018).

A microbiota intestinal pode influenciar processos centrais, tanto diretamente como indiretamente, através da produção de neurotransmissores, como serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato, bem como ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) e aminoácidos essenciais da dieta, como o triptofano (TRP) e seus metabólitos (BLANDER *et al.*, 2017 e CRYAN *et al.*, 2012)

Isso é relevante para a explicação das bases biológicas dos transtornos depressivos, que ainda se baseiam amplamente na hipótese monoaminérgica da depressão. Essa hipótese sugere que a depressão está associada à redução na disponibilidade de aminas biogênicas cerebrais, como serotonina, noradrenalina e/ou dopamina (STAHL, 1997). A interconexão entre a microbiota intestinal e a disponibilidade de neurotransmissores pode ter implicações significativas na compreensão e tratamento dos transtornos depressivos.

Segundo a determinação da Organização Mundial da Saúde (OMS), os probióticos são descritos como "microorganismos viáveis que, quando ingeridos em quantidades apropriadas, proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro" (MORELLI; CAPURSO, 2012).

Iannone *et al.* (2019) em sua análise de estudos refere que os probióticos podem representar alternativas de tratamento para distúrbios neuropsiquiátricos. No entanto, é imperativo a condução de ensaios clínicos randomizados de boa qualidade, a fim de aprofundar a compreensão dos mecanismos subjacentes e da eficácia real dos probióticos, lembrando que a correlação não estabelece causalidade.

Metodologia

Trata-se de uma Revisão Sistemática que realizou a busca de dados na base Pubmed. Foram selecionados Ensaios Clínicos randomizados controlados por placebo entre 2018 e 2023. As palavras-chave utilizadas na busca incluíram "depression", "symptoms" e "probiotics" as quais foram combinadas com o operador booleano AND.

Os critérios adotados nesta revisão incluem: (1) ensaios clínicos controlados randomizados e duplo-cegos, controlados por placebo (2) paciente com diagnóstico de transtorno depressivo (3) intervenção com probióticos independente da via de administração.

Foram excluídos os estudos que não atendiam a esses critérios, bem como os estudos em animais e os estudos que não estavam disponíveis em formato completo. A seleção dos estudos contemplou dois revisores independentes utilizando os critérios pré-determinados.

Resultados

Após triagem dos títulos e resumos identificados na busca inicial, que resultou em 23 artigos, 7 artigos foram incluídos nessa revisão. Os seguintes dados foram extraídos dos artigos selecionados: autor(es), ano de publicação, desenho do estudo e resultados encontrados (Tabela 1).

Dentre os sete artigos examinados, quatro deles constituem ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlados por placebo. Dois dos artigos são estudos piloto de ensaios clínicos, e por último, um deles corresponde a um ensaio clínico randomizado, paralelo, triplo-cego e controlado por placebo. As intervenções consistiram na aplicação de probióticos, variando tanto nos gêneros dos microorganismos utilizados quanto nas quantidades administradas.

Todos os artigos foram conduzidos em uma população de adultos, com variação entre indivíduos saudáveis e aqueles com transtornos mentais. Um único estudo, como indicado na Tabela 1, foi realizado em uma população específica de gestantes.

O estudo com a maior amostra incluiu 122 participantes, enquanto o menor teve 20 participantes. O período de intervenção variou de 3 a 24 semanas, sendo que a maioria dos estudos adotou um período de 8 semanas.

De modo geral, os artigos escolhidos apresentavam amostras reduzidas, empregavam metodologias diversas e utilizavam diferentes tipos de probióticos. Em comparação com o grupo de controle que recebeu placebo, a utilização de probióticos não demonstrou uma redução significativa dos sintomas depressivos na maioria dos estudos.

Tabela 1: Sumário dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão

Autor, ano e local	Tipo de estudo e Escala Utilizada	Intervenção	Controle	População (probióticos e placebo) e Período de Intervenção	Resultado de acordo com a Escala de Avaliação	Resultados
Chahwan et al., 2019, Austrália	Ensaio clínico randomizado, paralelo, triplo-cego, controlado.	B. <i>bifidum</i> W23, B. <i>lactis</i> W51, B. <i>lactis</i> W52, L. <i>acidophilus</i> W37, L.	Placebo	Probiótico (n=34) Placebo (n=37)	BDI-II Pré-Intervenção: Grupo Probiótico	Não houve efeito significativo em ambos os grupos para BECK-II.

	A depressão foi avaliada de acordo com a Escala de Depressão de Beck- II (BDI-II)	<i>brevis</i> W63, L. casei W56, L. <i>salivarius</i> W24, L. <i>lactis</i> W19 e L. <i>lactis</i> W58 (2.5 × 10 ⁹ CFU/g; dose diária de 2 g)		8 semanas	28.91 (10.10) Grupo Placebo 27.97 (9.79) Pós-Intervenção: Grupo Probiótico 19.88 (13.44) Grupo Placebo 19.25 (11.96)	
Browne et al., 2021, Países Baixos	Estudo piloto, randomizado, duplo cego e controlado. A depressão foi avaliada de acordo com escala EPDS (Escala de Depressão Pós-Natal de Edimburgo)	B. <i>bifidum</i> W23, B. <i>lactis</i> W51, B. <i>lactis</i> W52, L. <i>acidophilus</i> W37, L. <i>brevis</i> W63, L. casei W56, L. <i>salivarius</i> W24, L. <i>lactis</i> W19 e L. <i>lactis</i> W58 (2.5 × 10 ⁹ CFU/g; dose diária de 2 g)	Placebo	Probiótico (n=20) Placebo (n=20) 8 semanas	EPDS Pré-Intervenção: Grupo Probiótico 12.8 (4.3) Grupo Placebo 12.5 (3.9) Pós-Intervenção*:	Os sintomas depressivos diminuíram no grupo como um todo, independentemente do grupo de estudo.
Schaub et al., 2022, Suíça	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado. A depressão	S. <i>thermophilus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , B. <i>longum</i> , B. <i>infantis</i> , L. <i>acidophilus</i> , L. <i>plantarum</i> , L.	Placebo	Probiótico (n=21) Placebo (n=26) 31 dias	HAM-D Pré-Intervenção: Grupo Probiótico 18.93 (4.78)	Redução significativamente maior dos escores HAM-D no grupo dos probióticos em comparação com o

	foi avaliada de acordo com a escala HAM-D (Escala de Hamilton)	<i>paracasei</i> , L. <i>delbrueckii</i> subsp. <i>Bulgaricus</i> (a dose diária continha 900 bilhões de UFC/dia).			Grupo Placebo 16.5 (4.04) Pós-Intervenção*:	grupo placebo da linha de base para a pós-intervenção e da linha de base para o acompanhamento. Após o ajuste para os escores de linha de base do HAM-D, ambos os efeitos de grupo post-hoc permaneceram significativos.
Lee et al., 2021, Coreia do Sul	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado. A depressão foi avaliada de acordo com a Escala de Depressão de Beck- II (BDI-II)	<i>L. reuteri</i> e <i>B. adolescentis</i> ($2,5 \times 10^9$ UFC/dose; duas doses ao dia)	Placebo	Probiótico (n=63) Placebo (n=59) 8 semanas	BDI-II Pré-intervenção Grupo Probiótico 26.05 ± 7.90 Grupo Placebo 23.97 ± 5.35 Pós-Intervenção Grupo Probiótico 18.03 ± 6.90 Grupo	Houve redução significativa nos sintomas depressivos em ambos os grupos de estudo. $p < 0.001$

						Placebo 18.58 ± 6.46	
K. G. Olivia et al., 2023, Suíça	Estudo Piloto - Ensaio clínico, randomizado, controlado por placebo A depressão foi avaliada de acordo com a Escala de MADRS (Escala de depressão de Montgomery-Asberg).	<i>Lactobacillus Helveticus Rosell e Bifidobacterium</i> (3 × 10 ⁹ UFC/dia)	Placebo	Placebo (n= 27) Probióticos (n= 33) 60 dias	Escala de Avaliação de Depressão de Montgomery-Asberg MADRS Pré intervenção Grupo Probiótico (20,12±5,38) Grupo placebo (17,7±4,08) Pós-intervenção Grupo probiótico (14,63 ± 5,19) Grupo placebo (14,62 ± 6,19)	Não houve efeito significativo em ambos os grupos para MADRS.	
R. Zhu., 2023, China	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado.	<i>Lactobacillus plantarum JYLP-336</i> (1,5 × 10 ¹⁰ /dose; 2 doses diárias)	Placebo	Placebo (n= 30) Probiótico (n= 30)	HDRS-17 Pré intervenção Grupo probiótico	A administração <i>Lactobacillus</i> mostrou redução significativa nos sintomas	

	A depressão foi avaliada de acordo com a Escala de Depressão de HDRS-17 (Hamilton Depression Rating Scale)			2-3 semanas	(12,37±5,41) Grupo placebo (12,23±4,59) Pós-intervenção Grupo probiótico (8,17 ± 4,13) Grupo placebo (14,07 ± 2,07)	depressivos do grupo controle em relação ao grupo placebo. - Valor de p no grupo placebo no pós-intervenção p = 0.1083 - Valor de p no grupo probiótico no pós-intervenção p = 0.0003
T. Slichiro et al., 2022, Japão.	Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado. A depressão foi avaliada de acordo com a Escala de MADRS (Escala de depressão de Montgomery-Asberg).	<i>Probiótico 4G Beta D Galactosils acarose</i> (xarope contendo LS 3,2 g de LS - uma vez ao dia.)	Placebo	Probiótico (n=9) Placebo (n=11) 24 semanas	MADRS Pré intervenção Grupo probiótico (4 ± 28) Grupo placebo (1 ± 35) Pós-intervenção Grupo probiótico (2 ± 39) Grupo placebo (1	A mudança na pontuação MADRS total não mostrou diferença significativa entre os dois grupos e o tamanho do efeito foi pequeno.

					± 35)	
--	--	--	--	--	-------	--

(*) - Os escores após intervenção não foram reportados.

Discussão

A presente revisão de ensaios clínicos controlados por placebo não encontrou evidências convincentes de que os probióticos tenham um efeito benéfico na redução dos sintomas depressivos em comparação com o uso de placebo, apenas um estudo, de Zhu em 2023, envolvendo uma amostragem de 60 participantes, demonstrou resultados significativos.

Os resultados desta revisão concordam com as conclusões obtidas na meta-análise conduzida por Nikolova et al., 2021, com o propósito de avaliar a eficácia dos probióticos no contexto do tratamento da depressão clínica. A referida meta-análise que incluiu 404 pessoas com depressão chegou à conclusão de que os probióticos, quando empregados como intervenção isolada, não apresentam evidências substanciais de conferir benefícios significativos no tratamento da depressão (SMD= -0.02, 95% CI -0.34 – 0.30). Entretanto, o uso de probióticos foi associado com uma redução significativa de sintomas depressivos quando administrados como complemento aos antidepressivos (SMD=0.83, 95% CI 0.49 – 1.17).

O estudo de Schaub et al., 2022, revelou que a coadministração de antidepressivos e probióticos resultou em uma redução substancialmente superior nos escores da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) no grupo tratado com probióticos, em comparação com o grupo que recebeu um placebo, tanto no período pós-intervenção quanto no período prolongado de trinta 31 dias. Mesmo após a realização de um ajuste em relação aos escores de linha de base do HAM-D, a significância estatística persistiu para ambos os efeitos do grupo no pós-tratamento.

Uma investigação conduzida com gestantes que manifestavam sintomas depressivos significativos testou o potencial uso de probióticos como uma opção terapêutica viável nesta população, dado que o período pré-natal restringe a utilização de muitos medicamentos convencionais. Entretanto, a análise comparativa entre os grupos submetidos a testes com probióticos e aqueles que receberam placebo não revelou diferenças significativas no que concerne à melhoria do estado de humor materno (BROWNE et al., 2021).

As perturbações na composição da microbiota intestinal têm sido identificadas como um fator relacionado à redução das populações de bactérias com propriedades anti-inflamatórias e ao aumento de cepas bacterianas pró-inflamatórias em indivíduos com depressão. Essa dinâmica é fundamental para entender por que a suplementação com probióticos pode favorecer a manutenção de um equilíbrio saudável entre respostas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias no intestino, proporcionando, assim, potenciais benefícios para a saúde do cérebro. Consequentemente, foram estabelecidas associações entre disfunções psiquiátricas, como a depressão e a ansiedade, e alterações na microbiota intestinal (SCHNEIDER et al., 2023).

O desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, comumente denominado como disbiose, é caracterizado pela redução das populações de cepas comensais, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, bem como pelo aumento da proliferação de microrganismos intestinais patogênicos. Esse desequilíbrio resulta em um estado inflamatório mais acentuado e no aumento da permeabilidade do epitélio intestinal. A maior permeabilidade desse epitélio facilita a entrada de patógenos na circulação, o que, por sua vez, contribui para a amplificação de um estado inflamatório caracterizado por semelhanças com os padrões observados em

indivíduos diagnosticados com depressão (ULLAH et al., 2022). Seguindo esse raciocínio, estudantes com Transtorno Depressivo e Ansioso, os quais não utilizavam qualquer medicação regularmente, consumiram por um período de três semanas os produtos de *Lactobacillus JYLP-326* ($1,5 \times 10^{10}$ UFC por sachê) duas vezes ao dia, o que resultou na análise de (ZHU et al., 2023). O estudo descreve, através de critérios da escala chinesa HDRS-17, os resultados do questionário aplicado apontando que a administração do probiótico pode aliviar de forma significativa, quando comparado ao placebo, os sintomas de ansiedade, depressão e insônia através da regulação da microbiota intestinal e dos metabólitos fecais.

Em outro estudo, a ingestão durante 8 semanas da mistura de *Lactobacillus reuteri* NK33 e *Bifidobacterium adolescentis* NK98 em adultos saudáveis com sintomas subclínicos de depressão, resultou em aumento da população de Bifidobacteriaceae e Lactobacillaceae, enquanto houve uma diminuição da Enterobacteriaceae na composição da microbiota intestinal. O grupo em uso de probiótico apresentou uma maior redução nos sintomas depressivos em quatro e oito semanas de tratamento em comparação ao placebo, apesar de ambos terem tido redução nos sintomas depressivos em ambos os grupos, com uma significância estatística de $p < 0.001$ (LEE et al., 2021). Já Tarutani et al. 2022, estendeu o período de intervenção, o que não resultou em efeitos antidepressivos mensuráveis durante o curso do estudo. Isto indica que a utilização de probióticos pode não ser suficiente para a melhora dos sintomas depressivos, independentemente da duração do tratamento.

O eixo intestino-cérebro representa uma interação de natureza bidirecional entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central. Um conjunto crescente de evidências, tanto de estudos pré-clínicos quanto de investigações clínicas, tem indicado que o ecossistema microbiano presente no intestino pode influenciar a saúde neuropsiquiátrica. No entanto, é evidente que a compreensão das intrincadas interações entre fatores genéticos e ambientais no contexto do eixo microbiota-cérebro, especialmente no que se refere a doenças neuropsiquiátricas, ainda requer uma investigação mais aprofundada (IANNONE et al., 2019). Rode et al., 2022 demonstrou, por meio da administração de probióticos em seres humanos, contendo *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus helveticus* e *Lactiplantibacillus plantarum*, que o uso de probióticos resultou na redução em volume da substância cinzenta cerebral, em áreas que se estendem pelo giro supramarginal e pelo lóbulo parietal superior no hemisfério esquerdo, próximo ao giro pós-central. O giro supramarginal faz parte da rede de saliência, uma rede com envolvimento no comportamento e processamento emocional. Como estas alterações foram observadas em regiões cerebrais implicadas na regulação emocional, este é um potencial mecanismo para o efeito benéfico do uso de probióticos em relação ao humor e no aprimoramento do estado de ânimo. Por outro lado, Chahwan et al., 2019, observou uma redução notável na avaliação cognitiva no grupo submetido ao tratamento probiótico em comparação com o grupo que recebeu um placebo.

Os estudos que não demonstraram alterações significativas nos parâmetros de interesse enfatizam a presença de desafios notáveis, incluindo obstáculos na coleta de dados, dificuldades relacionadas à adesão dos pacientes aos regimes medicamentosos prescritos, bem como a considerável heterogeneidade na escolha de cepas probióticas, na duração das intervenções e nas características do público-alvo. Esses fatores, por conseguinte, podem ter exercido influência nos resultados observados. O estudo de Kotelnicka et al. 2023, que também relata modificações pouco significativas nas pontuações da Escala de Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS) com o uso de probióticos, destaca a limitação associada à coleta de dados devido à restrição do número de participantes, uma vez que a pesquisa foi conduzida em meio à pandemia de COVID-19.

Subsistem incertezas quanto ao exato impacto dos probióticos sobre a saúde cerebral e a microbiota intestinal, pois ainda há inúmeras limitações nos estudos encontrados, como pequenas amostragens, heterogeneidade das amostras e das intervenções, poucos estudos controlados de maneira adequada, a influência da dieta e do estilo de vida, as diferentes cepas, além de tempo de intervenções distintos. Esses fatores resultam em uma limitação importante para interpretação dos resultados apresentados nesta revisão. Contudo, em metanálises mais recentes, os estudos vêm crescendo progressivamente em relação ao tema, e observa-se maior interesse ao longo dos anos por esse tipo de abordagem. Por isso, é importante que sejam feitas atualizações constantes, sendo este um ponto forte dessa revisão.

Conclusão:

A análise dos estudos incluídos nesta revisão constatou a ausência de efeito significativos do uso de probióticos quando comparado ao uso de placebo em pacientes com quadros depressivos. Nesse aspecto, foi observado que a administração de probióticos apresentou poucos efeitos no tratamento dos sintomas depressivos, não havendo diferenças consideráveis entre os grupos nas pontuações das escalas de depressão avaliadas.

Apenas um trabalho demonstrou benefícios com o uso dos probióticos em monoterapia. Não houve um consenso sobre a dosagem adequada, em relação as cepas utilizadas e a duração do tratamento, evidenciando a necessidade de mais pesquisas sobre o assunto. A eficácia dos probióticos em sintomas depressivos permanece a ser determinada, principalmente quando associados a antidepressivos convencionais, a fim de aprofundar nossa compreensão sobre o possível efeito desta promissora intervenção no tratamento de distúrbios mentais.

Referências

1. ASSOCIATION, American Psychiatric; Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5. ed. Porto Alegre – RS; Artmed, 2014. P. 155-188.
2. BLANDER, J Magarian *et al.* Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. **Nature Immunology**, [S.L.], v. 18, n. 8, p. 851-860, 19 jul. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3780>.
3. BROWNE, Pamela D.; BOLTE, Antoinette C.; VAART, Isolde Besseling-Van Der; CLAASSEN, Eric; WEERTH, Carolina de. Probiotics as a treatment for prenatal maternal anxiety and depression: a double-blind randomized pilot trial. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-16, 4 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-81204-9>.
4. CHAHWAN, Bahia; KWAN, Sophia; ISIK, Ashling; VAN HEMERT, Saskia; BURKE, Catherine; ROBERTS, Lynette. Gut feelings: a randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 253, p. 317-326, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.097>.
5. CRYAN, John F. *et al.* Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, [S.L.], v. 13, n. 10, p. 701-712, 12 set. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3346>.

6. GAWLIK-KOTELNICKA, Oliwia; MARGULSKA, Aleksandra; SKOWROŃSKA, Anna; STRZELECKI, Dominik. PRO-DEMET Randomized Controlled Trial on Probiotics in Depression—Pilot Study Results. *Nutrients*, [S.L.], v. 15, n. 6, p. 1400, 14 mar. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu15061400>.
7. IANNONE, Luigi Francesco; PREDÀ, Alberto; BLOTTIÈRE, Hervé M.; CLARKE, Gerard; ALBANI, Diego; BELCASTRO, Vincenzo; CAROTENUTO, Marco; CATTANEO, Annamaria; CITRARO, Rita; FERRARIS, Cinzia. Microbiota-gut brain axis involvement in neuropsychiatric disorders. *Expert Review Of Neurotherapeutics*, [S.L.], v. 19, n. 10, p. 1037-1050, 11 jul. 2019. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2019.1638763>.
8. LAZAR MA, McIntyre RS. Novel Therapeutic Targets for Major Depressive Disorder. Elsevier Inc.; 2019. [doi:10.1016/B978-0-12-813333-0.00034-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813333-0.00034-2)
9. LEE, Hyuk Joo; HONG, Jung Kyung; KIM, Jeon-Kyung; KIM, Dong-Hyun; JANG, Seok Won; HAN, Seung-Won; YOON, In-Young. Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, [S.L.], v. 13, n. 8, p. 2660, 30 jul. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu13082660>.
10. LYNCH, Susan V.; PEDERSEN, Oluf. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 375, n. 24, p. 2369-2379, 15 dez. 2016. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmra1600266>.
11. MAIER, Lisa; PRUTEANU, Mihaela; KUHN, Michael; ZELLER, Georg; TELZEROW, Anja; ANDERSON, Exene Erin; BROCHADO, Ana Rita; FERNANDEZ, Keith Conrad; DOSE, Hitomi; MORI, Hirotada. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*, [S.L.], v. 555, n. 7698, p. 623-628, mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nature25979>.
12. MARESE, Angélica Cristina Milan Marese; RUBIANI, Eduardo Jose Ficagna, Rubiani; PARIZOTTO, Andresa; LINARTEVICH, Vagner Fagnani. The main mechanism that correlate gut microbiota with pathogenesis of depression. *Fag Journal of Health*, [S.L.], v. 1, n. 3, p. 233, jul. 2019. [DOI10.35984/fjh.v1i2.40](https://doi.org/10.35984/fjh.v1i2.40).
13. MCGRATH JJ, Al-hamzawi A, Alonso J, et al. Age of onset and cumulative risk of mental disorders: a cross-national analysis of population surveys from 29 countries. *Lancet Psychiatry* 2023;0366(23):1-14. [doi:10.1016/S2215-0366\(23\)00193-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(23)00193-1)
14. MORELLI, Lorenzo; CAPURSO, Lucio. FAO/WHO Guidelines on Probiotics. *Journal Of Clinical Gastroenterology*, [S.L.], v. 46, p. 1-2, out. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/mcg.0b013e318269fdd5>.
15. NIKOLOVA, Viktoriya; CLEARE, Anthony; YOUNG, Allan; STONE, James. Updated Review and Meta-Analysis of Probiotics for the Treatment of Clinical Depression: adjunctive vs. stand-alone treatment. *Journal Of Clinical Medicine*, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 647, 8 fev. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10040647>.

16. RODE, Julia; CARLMAN, Hanna M. T. Edebol; KÖNIG, Julia; HUTCHINSON, Ashley N.; THUNBERG, Per; PERSSON, Jonas; BRUMMER, Robert J.. Multi-Strain Probiotic Mixture Affects Brain Morphology and Resting State Brain Function in Healthy Subjects: an rct. **Cells**, [S.L.], v. 11, n. 18, p. 2922, 19 set. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells11182922>.
17. SCHAUB, Anna-Chiara; SCHNEIDER, Else; VAZQUEZ-CASTELLANOS, Jorge F.; SCHWEINFURTH, Nina; KETTELHACK, Cedric; DOLL, Jessica P. K.; YAMANBAEVA, Gulnara; MÄHLMANN, Laura; BRAND, Serge; BEGLINGER, Christoph. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. **Translational Psychiatry**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-10, 3 jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>.
18. SCHNEIDER, Else; DOLL, Jessica P.K.; SCHWEINFURTH, Nina; KETTELHACK, Cedric; SCHAUB, Anna-Chiara; YAMANBAEVA, Gulnara; VARGHESE, Nimmy; MÄHLMANN, Laura; BRAND, Serge; ECKERT, Anne. 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**, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 23-33, 18 jan. 2023. CMA Impact Inc.. <http://dx.doi.org/10.1503/jpn.220117>.
19. SHERWIN, Eoin; DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F.. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Annals Of The New York Academy Of Sciences*, [S.L.], v. 1420, n. 1, p. 5-25, 2 ago. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13416>.
20. STAHL, Sm. *Psychopharmacology of antidepressants*. London: Martin Dunitz; 1997. 114p.
21. TARUTANI, Seiichiro; OMORI, Maiko; IDO, Yumiko; YANO, Megumu; KOMATSU, Tatsushi; OKAMURA, Takehiko. Effects of 4G-beta-D-Galactosylsucrose in patients with depression: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, parallel-group comparative study. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 148, p. 110-120, abr. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.01.059>.
22. THURSBY, Elizabeth; JUGE, Nathalie. Introduction to the human gut microbiota. **Biochemical Journal**, [S.L.], v. 474, n. 11, p. 1823-1836, 16 maio 2017. Portland Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.1042/bcj20160510>.
23. ULLAH, Hammad; MINNO, Alessandro di; ESPOSITO, Cristina; EL-SEEDI, Hesham R.; KHALIFA, Shaden A.M.; BALDI, Alessandra; GRECO, Agostino; SANTONASTASO, Salvatore; CIOFFI, Valeria; SPERANDEO, Raffaele. 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**, [S.L.], v. 156, p. 113930, dez. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113930>.

24. ZHU, Ruizhe; FANG, Yilin; LI, Hongyu; LIU, Ying; WEI, Jing; ZHANG, Shuwei; WANG, Liwei; FAN, Rui; WANG, Lingfang; LI, Shengjie. Psychobiotic *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism. **Frontiers In Immunology**, [S.L.], v. 14, n. , p. 1-13, 23 mar. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1158137>.

Comprovante de recebimento do Artigo pela Revista



Maria Braulia de Souza Pôrto Far... 18:36

Para: Ana Lucia Ravello >

[RSPSC] Agradecimento pela submissão

Ana Lucia Ravello:

Obrigado por submeter o manuscrito, "REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE USO DE PROBIÓTICOS EM PACIENTES COM TRANSTORNO DEPRESSIVO" ao periódico Revista de Saúde Pública de Santa Catarina. Com o sistema de gerenciamento de periódicos on-line que estamos usando, você poderá acompanhar seu progresso através do processo editorial efetuando login no site do periódico:

URL da Submissão: [https://
revista.saude.sc.gov.br/index.php/files/
authorDashboard/submission/208](https://revista.saude.sc.gov.br/index.php/files/authorDashboard/submission/208)

Usuário: anaravello

Se você tiver alguma dúvida, entre em contato conosco. Agradecemos por considerar este periódico para publicar o seu trabalho.

Maria Braulia de Souza Pôrto Fares