



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MICHAEL ROBERT TAVARES DA SILVA

**EFEITOS DO USO DE PROBIÓTICOS COMO TERAPIA ADJUVANTE
NO TRANSTORNO DEPRESSIVO**

RECIFE

2024

MICHAEL ROBERT TAVARES DA SILVA

**EFEITOS DO USO DE PROBIÓTICOS COMO TERAPIA ADJUVANTE
NO TRANSTORNO DEPRESSIVO**

Projeto de Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à disciplina TCC do Curso de Graduação Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco como parte do requisito para obtenção de nota.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

Co-orientadora: MSc Débora Lopes de Santana

RECIFE

2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

SILVA, MICHAEL ROBERT TAVARES DA.

Efeitos do uso de probióticos como terapia adjuvante no transtorno depressivo / MICHAEL ROBERT TAVARES DA SILVA. - Recife, 2024.
52 : il., tab.

Orientador(a): DANIELLE PATRÍCIA CERQUEIRA MACÊDO

Coorientador(a): DÉBORA LOPES DE SANTANA

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

Inclui referências, apêndices, anexos.

1. disbiose. 2. eixo microbiota-intestino-cérebro. 3. depressão. 4. probióticos.
I. MACÊDO, DANIELLE PATRÍCIA CERQUEIRA . (Orientação). II.
SANTANA, DÉBORA LOPES DE . (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA



Aprovada em: 11/10/2024.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
gov.br DANIELLE PATRÍCIA CERQUEIRA MACEDO
Data: 11/10/2024 14:26:29-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo
(Presidente e Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br KAIO HENRIQUE DE FREITAS
Data: 15/10/2024 14:45:15-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Kaio Henrique de Freitas
(Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br KÍVIA DOS SANTOS MACHADO
Data: 22/10/2024 18:45:19-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Kívia Dos Santos Machado
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
gov.br MARYANE KAROLYNE BUARQUE VASCONCELOS
Data: 22/10/2024 16:45:51-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Maryane Karolyne Buarque Vasconcelos
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esta obra à José Miguel,
Marcia Tavares e Michel Robson
que não mediram esforços para
que eu pudesse chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradecer primeiramente a Deus, que me guiou e me sustentou durante essa longa jornada. Aos meus pais José Miguel e Márcia Tavares que sempre garantiram o sustento necessário para que continuasse me dedicando aos estudos. Ao meu irmão, Michel Robson, que fez questão de imprimir as apostilas que eu lia somente pelo computador, essas foram cruciais para que fosse possível a leitura desse trecho por você, caro leitor.

À minha namorada, Eulália, que me cedeu o seu computador para que eu pudesse escrever cada trecho dessa obra e foi compreensiva todas as vezes que me ausentava porque precisava estudar e que também contribuiu fortemente para que eu estivesse aqui. À Dani, obrigado por abrir a porta naquele dia em que eu e um colega estávamos à procura de um laboratório para poder cursar nosso primeiro estágio e por mantê-la aberta assim que aceitou e acreditou na proposta deste trabalho. À Débora Lopes, minha coorientadora, que me introduziu no meio científico deixando ajudar nos seus experimentos do TCC e me deu os devidos direcionamentos para este trabalho.

Aos meus amigos do *Let 's Cook*, sem vocês o fardo seria muito mais pesado, obrigado por cada momento que passamos juntos, inclusive na *call* quando tínhamos prova ou nas noites de matança de zumbi. À Ana Carolina Lopes que acompanhou de perto a minha pior fase, obrigado por todo apoio, isso nunca fugirá da minha memória. Ao meu grande e sumido amigo, Kaio Freitas que me ajudou a passar nas químicas e também andava comigo pra todo lado no sol quente pra ir comer no RU. À Arion, que sempre estava disposto a me explicar rotas de síntese orgânica por mais que eu nunca entendesse rrsrs, a todos do Laboratório de Síntese e Planejamento de Fármacos (LPSF) lugar que me desafiou bastante para entender e apresentar artigos científicos mais robustos.

À Pharmapele pela oportunidade de estágio e grandes aprendizados. Aos meus líderes, Ariany, Robson e Lucas Queiroz por puxarem minhas orelhas todos os dias e contribuírem no meu processo de formação. A todos os meus falsos colegas de trabalho (Brincadeira rrsrs) que estão comigo no dia a dia e acompanharam o drama da confecção dessa obra atrelado a rotina intensa de trabalho. Por último e não menos importante, agradecer à UFPE que foi minha segunda casa durante esses anos.

“Na natureza nada se perde, nada se cria, tudo se transforma”
(Lavoisier)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos	16
Figura 2 - Visão geral do metabolismo do triptofano e formação de quinureninas (KYN)	31
Figura 3 - Gráfico de dosagens dos probióticos	39

LISTA DE ABREVIATURAS

SNC	Sistema Nervoso Central
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
ISRSN	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
SNE	Sistema Nervoso Entérico
TGI	Trato gastrointestinal
MI	Microbiota intestinal
TDM	Transtorno Depressivo Maior
IFN- γ	Interferon- γ
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
5-HT	5-hidroxitriptamina
LPS	Lipopolissacarídeos bacterianos
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
BDI	Inventário de Depressão de Beck
HAM-D	Escala de Hamilton para Depressão
<i>PHQ-9</i>	Questionário de Saúde do Paciente-9
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
AGCCs	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
UFC	Unidades Formadoras de colônias
TRP	Triptofano
KYN	Quinurenina
KYNA	Ácido quinurênico
MADRS	Escala de Depressão de Montgomery-Asberg
BLH	Bilhões

RESUMO

A depressão é uma doença crônica que afeta o estado emocional, cognitivo e social, resultando em sintomas como perda de motivação e alterações comportamentais por mais de duas semanas, sua etiologia é multifatorial, envolvendo estresse, fatores genéticos e neuroinflamação. Evidências acumuladas sugerem que um desequilíbrio na disposição de neurotransmissores na fenda sináptica contribui para depressão, levando ao uso de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) como um dos tratamentos usuais. Entretanto, a resposta ao tratamento é lenta acompanhada de diversos efeitos colaterais e ineficaz em pacientes resistentes ao tratamento. Nos últimos anos, o eixo intestino-cérebro emergiu como uma via relevante na saúde mental, sugerindo que a microbiota intestinal pode influenciar o humor, cognição e comportamento humano. Este trabalho tem como objetivo avaliar os efeitos da terapia probiótica adjuvante no transtorno depressivo. Foram utilizadas as bases de dados Pubmed, ScienceDirect e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a busca foi realizada através dos descritores: Probiotics AND depression AND treatment AND Effects. 15 artigos foram selecionados, foram detectados efeitos positivos nos sintomas depressivos, na cognição, humor, sono e composição da microbiota. No entanto, a ausência de clareza nos mecanismos envolvidos ainda é uma limitação nessa linha de pesquisa prematura e promissora.

Palavras-chave: disbiose, eixo microbiota-intestino-cérebro, butirato, tratamento

ABSTRACT

Depression is a chronic disease that affects the emotional, cognitive and social state, resulting in symptoms such as loss of motivation and behavioral changes for more than two weeks. Its etiology is multifactorial, involving stress, genetic factors and neuroinflammation. Accumulating evidence suggests that an imbalance in the disposition of neurotransmitters in the synaptic cleft contributes to depression, leading to the use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) as one of the usual treatments. However, the response to treatment is slow, accompanied by several side effects and ineffective in treatment-resistant patients. In recent years, the gut-brain axis has emerged as a relevant pathway in mental health, suggesting that the intestinal microbiota can influence mood, cognition and human behavior. This study aims to evaluate the effects of adjuvant probiotic therapy in depressive disorder. The Pubmed, ScienceDirect and Virtual Health Library (BVS) databases were used, and the search was performed using the descriptors: Probiotics AND depression AND treatment AND Effects. 15 articles were selected, and positive effects on depressive symptoms, cognition, mood, sleep and microbiota composition were detected. However, the lack of clarity on the mechanisms involved is still a limitation in this early and promising line of research.

Keywords: depression, microbiota-gut-brain axis, probiotics, treatment

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	05
2	OBJETIVOS	07
2.1	OBJETIVO GERAL	07
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	07
3	REFERENCIAL TEÓRICO	08
3.1	TRANSTORNO DEPRESSIVO	08
3.2	EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO	10
3.3	PROBIÓTICOS E PSICOBÍÓTICOS	12
3.4	FARMACOTÉCNICA APLICADA AOS PROBIÓTICOS	13
4	METODOLOGIA	15
4.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	15
4.2	COLETA DE DADOS	15
4.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	15
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
7	REFERÊNCIAS	43

1 INTRODUÇÃO

A depressão consiste numa doença crônica caracterizada por disfunções no estado emocional, cognitivo e social. Podendo causar pensamentos disruptivos, perda da motivação, alterações de comportamento e sintomas físicos por mais de 2 semanas (Otte *et al.*, 2016). É considerada uma das doenças mais incapacitantes, que afeta aproximadamente 264 milhões de pessoas em todo o mundo (WHO, 2019). Além disso, sua causa é multifatorial, podendo ser desenvolvida por exposição exacerbada ao estresse, fatores genéticos, neuroinflamação e questões psicossociais (Malhi; Mann, 2018).

A hipótese monoamínica postula que a depressão é ocasionada por um desequilíbrio na produção e concentração de neurotransmissores como a serotonina na fenda sináptica, atualmente os principais tratamentos antidepressivos atuam nesse alvo terapêutico (Kalia, 2024). Nesse aspecto, uma das primeiras escolhas de tratamento são os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS). No entanto, é bem fundamentada a morosidade da resposta ao tratamento a esses antidepressivos. Estudos relatam que além da depressão resistente ao tratamento medicamentoso, outros efeitos colaterais como cefaleia, náuseas, agitação e sedação prejudicam no tratamento dessa patologia tão graves (Andrade; Andrade; Santos, 2004).

Nas últimas décadas, alguns trabalhos têm explorado a relação do eixo intestino-cérebro para a saúde mental. Segundo estes autores, a ligação acontece a partir do sistema nervoso parassimpático via nervo vago, além do sistema circulatório, sistema imune e neuroendócrino que são responsáveis pelo transporte de metabólitos, células imunes e neurotransmissores produzidos no intestino diretamente para o Sistema Nervoso Central (SNC) (Lach *et al.*, 2018; Dinan; Cryan, 2012). Nessa perspectiva, descobriu-se o potencial da microbiota intestinal no que tange à alterações de humor e mudança de comportamento a depender da sua composição (Fond *et al.*, 2015).

Os probióticos consistem num grupo de microrganismos vivos comensais, isto é, microrganismos que favorecem o hospedeiro garantindo benefícios nutricionais e terapêuticos a partir da alimentação ou suplementação. Estima-se que no trato intestinal humano haja aproximadamente 10^{14} bactérias comensais, onde as espécies podem variar de acordo com padrões alimentares, genética, estresse e uso de fármacos. Os probióticos possuem atividades antimicrobianas, anticancerígenas, no controle hormonal, prevenção da diarreia e redução na intolerância à lactose (CHUNG *et al.*, 2018). Além disso, com a viabilidade do eixo

intestino-cérebro, vem sendo explorado a suplementação de probióticos a fim de obter benefícios na saúde mental, inclusive no transtorno depressivo.

Recentemente foi evidenciado que desregulações no eixo-intestino-cérebro contribuem para a fisiopatologia da depressão uma vez que vários modelos animais apresentaram composição anormal da microbiota em associação com sintomas semelhantes à depressão (Chang; Wei; Hashimoto, 2022). Contudo, apesar da quantidade limitada de estudos clínicos, alguns trabalhos demonstraram resultados promissores com a utilização de psicobióticos em pacientes sintomáticos.

O eixo-intestino-cérebro consiste numa via bastante complexa com várias redes de sinalização, incluindo: neurais, sinais imunológicos e neuroquímicos. A viabilidade dos psicobióticos como alternativa terapêutica é bastante promissora. Assim, este trabalho teve como objetivo identificar através de uma revisão integrativa as principais evidências descritas na literatura que fundamentam o uso de psicobióticos como possível alternativa terapêutica para depressão.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Identificar na literatura, através de uma revisão integrativa, os principais efeitos do uso de probióticos como possível alternativa terapêutica para depressão.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar os efeitos probióticos adjuvantes no humor depressivo, na função cognitiva, sexual, no sono, na composição da microbiota intestinal nos estudos clínico-experimentais avaliados;
- Sintetizar os principais resultados em tabelas e gráficos;
- Avaliar e discutir os impactos dos estudos clínicos envolvendo uso de probióticos em grupos de pacientes com depressão;
- Compreender o conceito de “psicobióticos” e quais as principais espécies efetivas experimentalmente;
- Apresentar novas abordagens e tecnologias utilizadas em pesquisas envolvendo psicobióticos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO

A depressão é uma doença de alta complexidade que inclui diversos sintomas como humor deprimido, isolamento social, insônia, alterações de peso, alterações metabólicas, neurocognitivas e ideações suicidas nos casos mais graves (Malhi et al., 2018). Estima-se que uma a cada cinco pessoas irão experimentar um quadro depressivo durante a vida, além disso, as mulheres são mais suscetíveis à doença. Na América Latina, o Brasil possui maior prevalência da doença, sendo o segundo país dentre todo o continente americano (Ministério da saúde, 2022)

É bem fundamentado que a depressão é uma doença heterogênea no ponto de vista clínico e etiológico. Desde a década de 1950 a teoria da monoamina é um alicerce na depressão, isso explica o sucesso em 70% dos pacientes nos tratamentos utilizando os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e Norepinefrina (ISRSN). A efetividade parcial no tratamento com ISRS e ISRSN, questionou o papel central da serotonina como principal fator para o desenvolvimento clínico para depressão (Malhi *et al.*, 2018).

Estudos recentes demonstram que existem alterações na microbiota intestinal (MI) em grupos de animais com depressão e ansiedade (Pereira *et al.*, 2024; Lach., Dinan e Cryan., 2018). Li e colaboradores (2019), trabalharam no transplante de microbiota de camundongos submetidos a estresse leve imprevisível crônico para outro grupo de camundongos que tiveram a microbiota extinta por antibióticos. Os camundongos que receberam a microbiota elevaram os níveis de marcadores inflamatórios como interferon- γ (IFN- γ) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) no hipocampo.

A conexão bidirecional da via microbiota-intestino-cérebro pode contribuir diretamente em fatores como estresse e cognição, além de distúrbios neurológicos como a depressão. Todavia, a ordem cronológica dos eventos ainda não está estabelecida, isto é, não é sabido se a disbiose coopera com a depressão ou se a doença pode levar a um quadro de disbiose intestinal (Mlynarska et al., 2022). Dessa forma, os estudos de transferência de microbiota e o surgimento de sintomas depressivos em ratos sugerem que a disbiose está relacionada com o desenvolvimento do transtorno, embora existam estudos que corroboram com a outra tese.

A relação entre disbiose intestinal e depressão vem sendo investigada na literatura,

uma reunião de evidências sugerem que alterações na microbiota intestinal podem desencadear processos inflamatórios sistêmicos que podem afetar o SNC via Eixo microbiota-intestino-cérebro (Kelly *et al.*, 2016). A disbiose é caracterizada por um desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, podendo levar ao aumento da permeabilidade intestinal, permitindo a translocação de Lipopolissacarídeos Bacterianos (LPS), consequentemente ativando respostas inflamatórias sistêmicas. Esse processo desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-1 β e IL-6, que são capazes de atravessar a barreira hematoencefálica e induzir neuroinflamação no cérebro (Maes *et al.*, 2008).

O diagnóstico da depressão é uma variável crucial para a promoção do sucesso no tratamento do transtorno depressivo. A avaliação clínica baseada em critérios diagnósticos padronizados como os do *DSM-5* (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), é fundamental para orientar o tratamento adequado e melhorar os resultados clínicos. No entanto, as escalas psicométricas também desempenham um papel vital na quantificação da gravidade da depressão e no monitoramento da resposta ao tratamento. As escalas mais amplamente utilizadas incluem o Inventário de Depressão de Beck (BDI), que é uma ferramenta de autoavaliação capaz de identificar a presença e a intensidade de sintomas depressivos, e a Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D), que é aplicada por clínicos e é especialmente útil em ambientes psiquiátricos. Outras ferramentas como a Escala de Depressão Geriátrica (GDS), voltada para idosos, e o Questionário de Saúde do Paciente-9 (*PHQ-9*), amplamente usado em cuidados primários, oferecem praticidade e sensibilidade no rastreamento de sintomas depressivos. O uso dessas escalas, aliado ao julgamento clínico, promove uma avaliação mais robusta e precisa da depressão, permitindo intervenções personalizadas e eficazes no manejo do transtorno (Hamilton, 1960; Beck *et al.*, 1996; Kroenke *et al.*, 2001).

3.2 MICROBIOTA HUMANA E EIXO MICROBIOTA- INTESTINO-CÉREBRO

O Sistema Nervoso Entérico (SNE) consiste numa rede de neurônios que se integram pelo Trato Gastrointestinal (TGI) viabilizando algumas funções digestivas como o peristaltismo, além disso comunica-se diretamente com o SNC via nervo vago. A microbiota consiste num grupo de microrganismos em um determinado ambiente caracterizado por uma rede de interações positivas e negativas com o hospedeiro (Rinninella *et al.*, 2019). A microbiota intestinal integra diversas funções como, manter o bom funcionamento do intestino, assim como modula a frequência de evacuações. Além disso, participa do processo

digestivo secretando enzimas, viabilizando absorção de nutrientes, síntese de vitaminas do complexo B (Valdes *et al.*, 2018).

O complexo eixo de comunicação entre TGI, microrganismos e o SNC é denominado eixo microbiota-intestino-cérebro, os mecanismos de ligação ainda estão sendo elucidados, mas englobam vias neurais, endócrinas e imunes (Morkl *et al.*, 2020). Espécies bacterianas presentes na microbiota intestinal (MI) são capazes de modular a produção de neurotransmissores (Serotonina, Gaba) e precursores como o triptofano, a microbiota intestinal também está envolvida na modulação funcional do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) responsável por coordenar fisiologicamente a resposta ao estresse no organismo que uma vez desregulado pode contribuir com os sintomas depressivos (Simpson *et al.*, 2021). O aumento do cortisol mediado pelo estresse pode alterar a integridade do epitélio intestinal, promovendo, a partir da liberação de catecolaminas como a noradrenalina, alteração da expressão gênica bacteriana, resultando na prevalência de bactérias patogênicas em detrimento das não patogênicas (Zorzo; Dinan *et al.*, 2017)

Os neurônios eferentes do nervo vago, são essenciais na ligação cérebro-intestino, têm receptores ativados a partir da absorção de nutrientes no intestino. Um estudo com camundongos tratados com *Lactobacillus rhamnosus* mostrou que alterações nos receptores GABA reduziram estresse e ansiedade devido a modulações ocorridas nos receptores GabaA e GabaB. Contudo, quando submetidos à vagotomia, o efeito ansiolítico do probiótico desapareceu. Isso sugere que o nervo vago influencia os efeitos comportamentais ligados à depressão através de mecanismos neuroquímicos (Dinan *et al.*, 2015). Por outro lado, a modulação da via microbiota-intestino-cérebro não depende somente de fatores neuroquímicos e hormonais, o sistema imunológico também é crucial nos processos de sinalização.

Pacientes deprimidos mostram desequilíbrio no sistema imunológico e inflamação intestinal crônica, caracterizados pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, como Interleucina-6 (IL-6) e Fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), e pela redução de citocinas anti-inflamatórias, como Interleucina-10(IL-10) e o Fator de crescimento tumoral beta(TGF-beta) (Liang *et al.*, 2018). Pacientes com depressão possuem na sua microbiota intestinal maior abundância de bactérias gram-negativas do gênero *Oscillibacter*, *Parabacteroide*, *Klebsiella*, *Paraprevotella*, *Veillonella*, *Desulfovibrio*, *Parasutterella* e *Paraprevotella*. Essas bactérias possuem a capacidade de liberar o Lipopolissacarídeo (LPS) que por sua vez estimula a resposta imune celular através do recrutamento de macrófagos e citocinas pró-inflamatórias para região do Lúmen intestinal. Além disso, o LPS ativa

receptores toll-like nas micróglia que liberam citocinas inflamatórias, ocasionando neuroinflamação que é uma das causas do transtorno depressivo (Yarandi et al., 2016)

Os probióticos consistem numa classe de microrganismos vivos que uma vez consumidos em quantidade adequada podem promover benefícios à saúde do hospedeiro. Os Psicobióticos são probióticos ou prebióticos (substratos que promovem o crescimento desses microrganismos) que quando administrados em doses adequadas surtem efeitos positivos na saúde mental (Dinan et al., 2013). A introdução dos probióticos na dieta deve ser feita gradualmente, de modo a alcançar níveis recomendados em um período de 2 a 3 semanas, com uma dose máxima diária de 10^9 e 10^{10} Unidades Formadoras de Colônias por Mililitro (UFC/mL). O consumo de doses acima desse limite pode ocasionar em sintomas desagradáveis como flatulências e espasmos intestinais, isso acontece devido à liberação de toxinas por parte das bactérias patogênicas que vão sendo eliminadas conforme administração dos probióticos (Raizel et al., 2011).

A avaliação da microbiota intestinal é realizada por meio de técnicas avançadas que permitem identificar e quantificar as cepas bacterianas presentes e seus metabólitos. Um dos métodos mais utilizados é o sequenciamento de próxima geração (NGS), que inclui o sequenciamento do gene 16S rRNA, permitindo a caracterização taxonômica das populações microbianas sem a necessidade de cultivo bacteriano (De vos *et al.*, 2009), Essa abordagem fornece informações detalhadas sobre a composição e diversidade microbiana. A metagenômica shotgun é outra técnica sofisticada que possibilita a análise global do genoma microbiano, fornecendo uma visão mais abrangente das funções genéticas e metabólicas da microbiota (Jovel *et al.*, 2016). Para a avaliação dos metabólitos, como Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs) e outros produtos do metabolismo bacteriano, métodos como a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS) e a ressonância magnética nuclear (RMN) são amplamente empregados (Takahashi et al., 2014). Essas técnicas permitem a identificação precisa e a quantificação dos metabólitos, fornecendo uma visão detalhada sobre a atividade funcional da microbiota intestinal e sua interação com o hospedeiro

3.3 PROBIÓTICOS E PSICOBÍOTICOS

Os probióticos consistem numa classe de microrganismos vivos que uma vez consumidos em quantidade adequada podem promover benefícios à saúde do hospedeiro. Os psicobióticos são probióticos ou prebióticos (substratos que promovem o crescimento desses

microrganismos) que quando administrados em doses adequadas surtem efeitos positivos na saúde mental (Dinan et al., 2013). A introdução dos probióticos na dieta deve ser feita gradualmente, de modo a alcançar níveis recomendados em um período de 2 a 3 semanas, com uma dose máxima diária de 10^9 e 10^{10} Unidades Formadoras de Colônias por Mililitro (UFC/mL). O consumo de doses acima desse limite pode ocasionar em sintomas desagradáveis como flatulências e espasmos intestinais, isso acontece devido à liberação de toxinas por parte das bactérias patogênicas que vão sendo eliminadas conforme administração dos probióticos (Raizel et al., 2011).

Um estudo clínico de 30 dias, duplo cego, controlado e randomizado envolveu 55 voluntários saudáveis que não estavam em uso de medicamentos, a fim de investigar os efeitos dos probióticos na depressão. Os participantes foram divididos em dois grupos, um deles recebeu placebo enquanto o outro recebeu uma formulação probiótica contendo *Lactobacillus hervecticus* e *Bifidobacterium longum* na dose de 1,5g/dia com 3×10^9 UFC/sachê. Constatou-se que o último grupo apresentou redução nos níveis de cortisol em comparação com o grupo placebo, sugerindo que a preparação probiótica possui propriedades ansiolíticas e antidepressivas (Bastiaanssen et al., 2020).

A utilização de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* tem se mostrado promissora na modulação dos sintomas de transtornos depressivos. Essas cepas probióticas influenciam a microbiota intestinal, a partir dos seus metabólitos conhecidos como, Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC) que exercem efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores, promovendo um ambiente neuroquímico favorável (Desbonnet et al., 2015; Wang et al., 2024). A administração de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* parece elevar os níveis de serotonina, um neurotransmissor crítico no manejo da depressão, além de modular o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que regula a resposta ao estresse através dos níveis de cortisol (O'Mahony et al., 2015). Sendo assim, a inclusão de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* na terapia complementar para transtornos depressivos pode proporcionar uma abordagem inovadora e eficaz na promoção da saúde mental.

3.4 FARMACOTÉCNICA APLICADA ÀS FORMULAÇÕES PROBIÓTICAS

A farmacotécnica é a ciência que estuda as diferentes formas de preparação de medicamentos. O principal objetivo é garantir que o princípio ativo ou suplemento alimentar seja administrado de maneira adequada, eficiente e segura (ALLEN et al., 2007). Dentre as formas farmacêuticas (FF) mais utilizadas para manipulação de probióticos, destacam-se as

cápsulas que oferecem proteção contra o ambiente estomacal, garantindo que os probióticos cheguem vivos ao intestino para exercer seus efeitos e os sachês que podem ser opção para formulações com dosagens mais altas (Gurram *et al.*, 2021).

O processo de obtenção dos probióticos envolve etapas que vão desde o processo de seleção e isolamento das cepas até a sua fermentação e processamento final, dessa forma as cepas são escolhidas, cultivadas em meios de cultura adequados onde passam por fermentação controlada para aumentar sua biomassa. Após o processo de fermentação, as células probióticas são submetidas à liofilização visando garantir sua estabilidade e estado sólido, alguns fatores podem afetar a estabilidade dos probióticos como: Altas temperaturas, umidade, acidez e presença de oxigênio em cepas anaeróbicas. O microencapsulamento, uso de prebióticos e formulações gastro-resistentes são opções estratégicas para contornar esses eventos (Gurram *et al.*, 2021).

A dosagem usual de probióticos é medida em Unidades Formadoras de Colônias (UFC), em sua maioria variam na faixa de 1 a 10 bilhões (BLH) de UFC por dose a depender dos objetivos. Não existe um consenso absoluto sobre o melhor horário para administração dos probióticos, o seu uso com alimentos pode facilitar sua passagem pelo ambiente ácido do estômago (Mcfarland *et al.*, 2020). Os probióticos são geralmente seguros, mas o uso concomitante com antibióticos pode diminuir a eficácia dos probióticos, é recomendado a administração em horários espaçados (Mcfarland *et al.*, 2015)

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo de revisão integrativo, para a realização deste trabalho serão seguidas as seguintes etapas estabelecidas por Mendes, Silveira e Galvão (2008): definição da questão norteadora e objetivos da pesquisa; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão das publicações; busca na literatura nos bancos de dados através das palavras-chaves escolhidas de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS); análise e categorização dos estudos; apresentação e discussão dos resultados obtidos.

4.2 COLETA DE DADOS

O estudo será realizado considerando publicações disponíveis nas bases de dados eletrônicas da Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA (PubMed), ScienceDirect, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) para selecionar artigos que abordam o uso de probióticos no tratamento da depressão.

O processo de busca eletrônica será realizado a partir da utilização de descritores com o suporte do operador booleano “AND”, a fim de reunir o máximo de literaturas possíveis acerca do tema, dessa forma serão: “Probiotics” AND “depression” AND “treatment” AND “Effects”

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

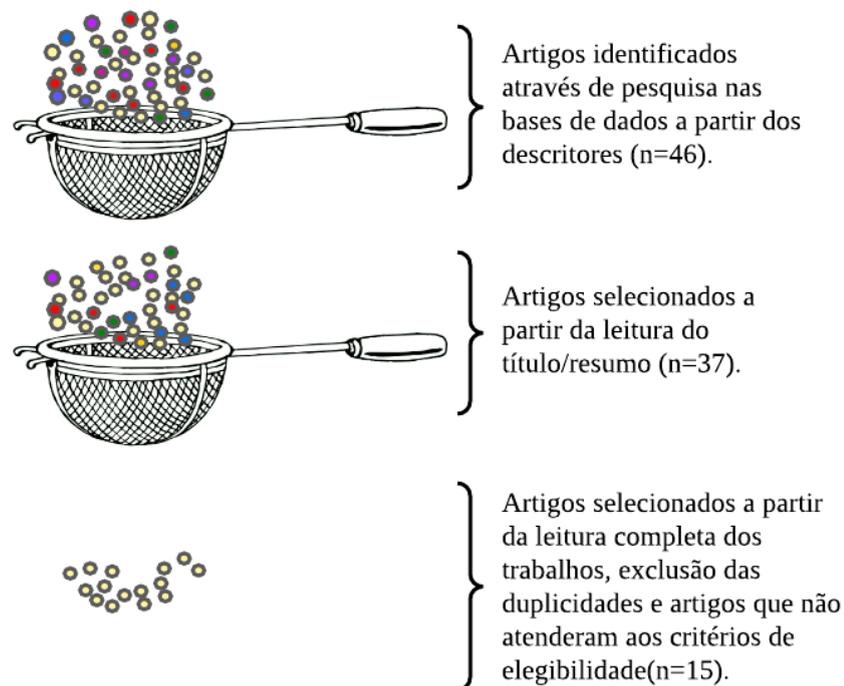
Os critérios de inclusão a serem adotados são: artigos completos, publicados no intervalo 2019 e 2024 que versem sobre as definições, mecanismo de ação e estudos clínicos a fim de obter um recorte clínico atual da literatura.

Quanto aos critérios de exclusão, serão excluídos artigos disponíveis apenas em resumo, artigos de revisões, bem como trabalhos que abordam os benefícios na saúde mental como um todo proporcionado pelo uso desses probióticos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da revisão integrativa indicaram que, após a triagem inicial, um total de 46 artigos foram selecionados para análise. Destes, 37 artigos atenderam aos critérios de inclusão e foram aceitos para a revisão final, abordando de forma abrangente os objetivos propostos no estudo. Entre os artigos aceitos, os principais temas abordados incluíram os efeitos dos probióticos na cognição, no estado de humor e processos de regulação da microbiota intestinal contribuindo para uma compreensão mais profunda da questão pesquisada. No entanto, 21 artigos foram excluídos por estarem duplicados ou por não atenderem aos critérios de elegibilidade, seja por falta de aderência ao escopo, metodologia inadequada ou por ausência de dados relevantes, resultando em 15 artigos selecionados (Figura 01). Esses resultados reforçam a necessidade de um rigor metodológico na seleção de estudos para assegurar a qualidade e validade das conclusões obtidas.

FIGURA 1 - Fluxograma de seleção dos artigos



Fonte: Autoria própria (2024)

Após a seleção dos artigos aceitos, prosseguiu-se com uma análise aprofundada das metodologias e resultados apresentados. Verificou-se que a maioria dos estudos eram ensaios clínicos randomizados, com destaque para análises em duplo-cego e triplo-cego, o que

proporcionou uma melhor comparação dos dados. Essa abundância é justificada pelos critérios de exclusão, já que na presente revisão integrativa não foram selecionados artigos de revisão ou estudos pré-clínicos visando obter um recorte atual e aplicável clinicamente. No entanto, também foram identificados artigos que adotaram outros métodos, como estudos correlacionais e transversais, oferecendo uma perspectiva mais interpretativa sobre o fenômeno investigado. Essa diversidade metodológica permitiu uma compreensão mais ampla do tema, evidenciando tanto padrões gerais quanto nuances específicas que podem influenciar na prática clínica e futuras pesquisas na área. Essa contribuição é bastante relevante, pois trata-se de um campo bastante promissor, apesar da carência de estudos clínicos robustos e da clareza nos mecanismos envolvidos no processo dos efeitos do probióticos no transtorno depressivo.

Tabela 1 - Características dos estudos clínicos selecionados

ARTIGO	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA	CARACTERÍSTICAS DA INTERVENÇÃO	PROBIÓTICOS UTILIZADOS	RESULTADOS
Efeitos do Tratamento com Probióticos na Função Cognitiva e Papel Regulatório do Cortisol e IL-1β em Pacientes Adolescentes com Transtorno Depressivo Maior (Shaoli et al., 2023)	Adolescentes (n=180), idade 17-19 anos, 71 Homens e 79 mulheres. Realizado na universidade de Henan (China)	Duração: 4 semanas; Avaliação mental: Bateria Repetível para Avaliação do Estado Neuropsicológico (RBANS) e Escala de Depressão de Hamilton (HAMD) Protocolo terapêutico: Inibidor da Recaptação de Serotonina (ISRS) associado a comprimidos de multiprobióticos	<i>Bifidobacterium, Lactobacillus, enterococcus e bacillus cereus</i> , vivos) VO, 0,5g de cada vez, 2x ao dia	Melhora na função cognitiva (RBANS; P>0,05) e redução dos níveis de cortisol e IL-1 β
Administração adjuvante de efeitos probióticos na função sexual em mulheres depressoras submetidas ao tratamento com ISRSs: um estudo controlado randomizado duplo-cego. (Nazir et al., 2024)	Mulheres com TDM (n=112), idade 18-45 anos, pacientes internados em hospital Iraniano	Duração: 8 semanas; Avaliação mental: Escala de Depressão de Hamilton (HAMD) Protocolo terapêutico: ISRS associado a comprimidos multiprobióticos	Lactofem cápsula (incluindo <i>Lactobacillus acidophilus</i> 2×10^9 ufc/g, <i>Bifidobacterium bifidum</i> 2×10^9 ufc/g, <i>Lactobacillus rutri</i> 2×10^9 ufc/g, <i>Lactobacillus fermentum</i> 2×10^9 ufc/g; cápsula de 500 mg de biocápsula) fabricada pela Iranian zist-takhmir Company administrada por via oral e diariamente durante dois meses	Redução significativa dos sintomas depressivos no grupo probiótico (HAMD, 12.57-1.43)

<p>Aceitabilidade, tolerabilidade e estimativas dos efeitos putativos do tratamento de probióticos como tratamento adjuvante em pacientes com depressão (Nikolova et al.,2023)</p>	<p>Adultos com TDM (n=50), idade 18-55 anos, estudo realizado em pacientes ambulatoriais</p>	<p>Duração: 8 semanas; Avaliação mental: Escala de Depressão de Hamilton (HAMD) Protocolo terapêutico: ISRS associado a comprimidos multiprobióticos</p>	<p>Probiótico com 14 cepas (<i>Bacillus subtilis</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i>, <i>Bifidobacterium breve</i>, <i>Bifidobacterium infantis</i>, <i>Bifidobacterium longum</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus delbrueckii subsp bulgaricus</i>, <i>Lactobacillus casei</i>, <i>Lactobacillus plantarum</i>, <i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <i>Lactobacillus helveticus</i>, <i>Lactobacillus salivarius</i>, <i>Lactococcus lactis</i> e <i>Streptococcus thermophilus</i>)</p>	<p>- Não foram detectadas reações adversas graves; - Redução dos sintomas depressivos considerando escores de HAMD e tamanho de efeito padronizado (SES) moderado/alto (semana 4: SES, 0,70; IC 95%, 0,01-0,98)</p>
<p>Efeito da suplementação de probióticos de curto prazo e altas doses na cognição, funções cerebrais relacionadas e BDNF em pacientes com depressão: uma análise secundária de um estudo controlado randomizado. (Else et al., 2023)</p>	<p>Adultos (n=48) internados no Hospital Universitário de Psiquiatria na Suíça, idade > 18 anos</p>	<p>Duração: 4 semanas; Avaliação mental: Memória Episódica Verbal Imediata (VLMT) Protocolo terapêutico: multiprobióticos com dosagem alta</p>	<p><i>Streptococcus thermophilus</i> NCIMB 30438, <i>Bifidobacterium breve</i> NCIMB 30441, <i>B. longum</i> NCIMB 30435, <i>B. infantis</i> NCIMB 30436, <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCIMB 30442, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30437, <i>L. paracasei</i> NCIMB 30439, e <i>L. delbrueckii subsp bulgaricus</i> NCIMB 30440. Cada dose diária continha 900 bilhões de unidades formadoras de colônias (UFC)</p>	<p>- Melhora significativa do grupo probiótico na memória episódica verbal quando comparado ao placebo (-7,35 ± 4,86 v. -3,57 ± 6,23). - Alteração significativa na ativação do hipocampo durante uma tarefa de memória de trabalho, indicando uma função hipocampal remediada pelo grupo probiótico</p>

<p>Efeitos de um tratamento adicional com probiótico na estrutura, função e perfusão cerebral fronto-límbica na depressão: Achados secundários de neuroimagem de um ensaio clínico randomizado e controlado. (Gulnara et al., 2023)</p>	<p>Adultos com TDM (n=32) internados em hospital na suíça, idade >18 anos</p>	<p>Duração: 4 semanas; Avaliação neurológica: Função cognitiva, conectividade funcional e perfusão cerebral Protocolo terapêutico: ISRS associado à comprimidos multiprobióticos</p>	<p><i>Streptococcus thermophilus NCIMB 30438, Bifidobacterium breve NCIMB 30441, Bifidobacterium longum NCIMB 30435 (reclassificado como B. lactis), Bifidobacterium infantis NCIMB 30436 (reclassificado como B. lactis), Lactobacillus acidophilus NCIMB 30442, Lactobacillus plantarum NCIMB 30437, Lactobacillus paracasei NCIMB 30439 e Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus NCIMB 30440 (reclassificado como L. helveticus).</i> Cada dose diária continha 900 bilhões de unidades formadoras de colônias (UFC)</p>	<p>- A intervenção adjuvante com probióticos contribuiu para melhora significativa dos sintomas depressivos, a intervenção parece exercer um efeito neuroprotetor, estabilizando ou melhorando a conectividade cerebral associada ao transtorno depressivo</p>
<p>Os multiprobióticos melhoram o transtorno depressivo maior e as síndromes gastrointestinais associadas via regulação do sistema serotoninérgico.(Peijun et al., 2023)</p>	<p>Adultos com TDM (n=28) se ofereceram para participar deste estudo na china, idade >18anos</p>	<p>Duração: 4 semanas; Avaliação mental e gastrointestinal: Escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAMDS), Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais (GSRS) Protocolo terapêutico: Sachê de multiprobióticos</p>	<p><i>B. breve CCFM1025, B. longum CCFM687</i> liofilizado e <i>P. acidilactici CCFM6432</i>. Cada cepa tinha uma contagem de bactérias viáveis de 4×10^9 UFC/g, com uma proporção de 1:1:1 na mistura.</p>	<p>Os multiprobióticos melhoram os sintomas emocionais e gastrointestinais dos pacientes com TDM reduzindo pontuações nas escalas de avaliação mental no grupo (HAMDS d = 0,553, P <,001; MADRS d = 0,319, P = 0,003) e gastrointestinal (GSRS d = 0,198, P = 0,049)</p>

<p>O Estudo PROVIT - Efeitos do Tratamento Complementar com Probióticos Multiespécies na Metabolômica no Transtorno Depressivo Maior - Um Estudo Randomizado e Controlado por Placebo (Kreuzer et al., 2022)</p>	<p>Adultos com TDM (n=57), Recrutados no Departamento Clínico de Psiquiatria da Universidade Médica de Graz (Áustria)</p>	<p>Duração: 4 semanas; Avaliação metabolômica: Avaliação metabolômica das fezes e do soro Protocolo terapêutico: Avaliação dos efeitos da administração de Multiprobióticos no metaboloma intestinal</p>	<p>Bifidobactérias (<i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52) e Lactobacilos (<i>L. acidophilus</i> W22, <i>L. casei</i> W56, <i>L. paracasei</i> W20, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. salivarius</i> W24, <i>L. lactis</i> W19). Uma bebida probiótica continha pelo menos 3 g, o que totaliza um número total de $7,5 \times 10^9$ UFC por saco</p>	<p>- Após 4 semanas foi constatado que a intervenção multiprobiótica afeta o perfil metabolômico das fezes, mas não do soro. - No grupo intervenção, foram observadas concentrações significativamente mais altas de butirato, alanina, valina, isoleucina, sarcosina, metilamina e lisina.</p>
<p>Efeitos clínicos, microbianos intestinais e neurais de uma terapia adicional com probiótico em pacientes deprimidos: um ensaio clínico randomizado (Schaub., et al., 2022)</p>	<p>Pacientes (n=47), recrutados na Clínica Psiquiátrica de Basel (Suíça), idade >18anos. Realizando tratamento usual e depressão grave (24> HAM-D)</p>	<p>Duração: 4 semanas; Avaliação mental, neurológica e metabolômica: Escala de avaliação de depressão de Hamilton (HAMDS), Conectividade funcional, Protocolo terapêutico: Sachê de multiprobióticos associado ao tratamento usual</p>	<p>O suplemento probiótico continha oito cepas bacterianas: <i>Streptococcus thermophilus</i> NCIMB 30438, <i>Bifidobacterium breve</i> NCIMB30441, <i>Bifidobacterium longum</i> NCIMB 30435 (reclassificado como <i>B. lactis</i>), <i>Bifidobacterium infantis</i> NCIMB 30436 (reclassificado como <i>B. lactis</i>), <i>Lactobacillus acidophilus</i> NCIMB 30442, <i>Lactobacillus plantarum</i> NCIMB 30437, <i>Lactobacillus paracasei</i> NCIMB 30439 e <i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> NCIMB 30440 (reclassificado como <i>L. helveticus</i>) A dose diária administrada foi de 900 bilhões de unidades formadoras de colônias (UFC).</p>	<p>Redução dos sintomas depressivos (Escores de HAM-D diminuíram de 18.93 para 8.5 no grupo probiótico), melhora na função cognitiva por aumento significativo de substância cinzenta no sulco calcariano, indicando possíveis melhorias no processamento emocional. Redução significativa de ativação do putâmen durante o processamento de faces neutras, sugerindo modulação da resposta emocional.</p>

<p><i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025 atenua o transtorno depressivo maior através da regulação do microbioma intestinal e do metabolismo do triptofano: Um ensaio clínico randomizado (Tian et al., 2022)</p>	<p>Pacientes diagnosticados com TDM (n=45)</p>	<p>Duração: 4 semanas; Avaliação mental: Escala de depressão de Hamilton-24 (HDRS-24), Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais (GSRS) Protocolo terapêutico: Administração do probiótico <i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025 liofilizado</p>	<p>Probiótico <i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025</p>	<p>CCFM1025 demonstraram um efeito antidepressivo maior que o placebo. HDRS-24 (placebo: M = 6,44, DP = 5,44; CCFM1025: M = 10,40, DP = 6,85; t(43) = 2,163, P = 0,036, d = 0,640) e MADRS (placebo: M = 4,92, DP = 7,15; CCFM1025: M = 9,60, DP = 7,37; t(43) = 2,152, P = 0,037, d = 0,645).</p>
<p>Sentimentos intestinais: Um estudo randomizado, triplo-cego e controlado por placebo de probióticos para sintomas depressivos (Chahwan et al., 2019)</p>	<p>71 participantes > 18 anos, australianos com depressão leve à grave dispostos a se deslocarem para disponibilizar amostras fecais</p>	<p>Duração: 8 semanas; Avaliação mental: Escala de Estresse de Ansiedade e Depressão (DASS-21), Índice de Depressão de Beck (BDI-II), índice de Sensibilidade à Depressão de Leiden Revisado (LEIDS-R) Protocolo terapêutico: Intervenção probiótica</p>	<p>Ecologic®Barrier (2.5×10^9 CFU/g): <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W51, <i>Bifidobacterium lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, <i>Lactobacillus casei</i> W56, <i>Lactobacillus salivarius</i> W24, <i>Lactococcus lactis</i> W19 e <i>Lactococcus lactis</i> W58 (contagem total de células 1×10^{10} UFC/dia)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Os efeitos colaterais surgiram no início do protocolo (Náusea e sonolência); - Não houve reduções significativas dos sintomas depressivos; - Pacientes do grupo probiótico apresentaram menor reatividade cognitiva; - O uso de probióticos promove alteração na microbiota intestinal e configurou seus efeitos no período pós-intervenção

<p>O probiótico <i>Lactobacillus Plantarum</i> 299v diminui a concentração de quinurenina e melhora as funções cognitivas em pacientes com depressão maior: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo (Rudzki et al., 2019)</p>	<p>Pacientes com TDM (n=79)</p>	<p>Duração: 8 semanas; Avaliação mental: Escala de depressão de Hamilton-24 (HAM-D-17), Lista de Verificação de Sintomas (SCL-90) e Escala de Estresse Percebido (PSS-10), Teste de Atenção e Perceptividade (APT), Teste de Stroop partes A e B, Teste de Fluência de Ruff (RFFT), Teste de Trilhas (TMT) Partes A e B e Teste de Aprendizagem Verbal da Califórnia (CVLT). Avaliação bioquímica: triptofano (TRP), quinurenina (KYN), ácido quinurênico (KYNA), 3-hidroxiquinurenina (3HKYN), ácido antranílico (AA), ácido 3-hidroxi-antranílico (3HAA), fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 1-beta (IL-1b) e concentrações plasmáticas de cortisol foram medidos. Protocolo terapêutico: Administração do probiótico <i>Lactobacillus Plantarum</i> 299v (LP299v) associado a ISRS</p>	<p><i>Lactobacillus Plantarum</i> 299v (LP299v)</p>	<p>- O grupo probiótico obteve melhoras nas funções cognitivas, redução da quinurenina o que parece motivar o primeiro efeito - Não houveram alterações significativas nas concentrações de TNF-α, IL-6 e IL-1b e cortisol nos grupos probiótico e placebo.</p>
<p>Efeitos do <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 nos sintomas depressivos e na qualidade do sono em insônes autorrelatados: um estudo piloto randomizado, duplo-cego e controlado por placebo</p>	<p>Participantes com Insônia autorrelatada (n=40) idade: 20-40anos e que atendessem aos critérios do DSM-5 para insônia primária crônica</p>	<p>Duração: 4 semanas; Avaliação mental: , Índice de Depressão de Beck (BDI-II), Inventário de Ansiedade de Beck (BAI), Índice Traço-Estado (IDATE). Avaliação do sono: Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), Índice</p>	<p><i>Lactobacillus plantarum</i> PS128</p>	<p>- Melhora nos sintomas depressivos a partir da queda de pontuação nos escores de BDI-II e BAI - Redução da excitação cortical e nível de fadiga - Melhora na qualidade do</p>

(Yu-Ting Ho et al., 2021)		de Gravidade da Insônia (ISI), Questionário Matutino-Vespertino (MEQ) Protocolo terapêutico: Intervenção probiótica	sono profundo
A administração de probióticos multiespécies reduz a saliência emocional e melhora o humor em indivíduos com depressão moderada: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (Baião et al., 2023)	71 participantes com depressão leve/moderada (26 homens, 45 mulheres),	Duração: 4 semanas; Avaliação mental: PHQ-9, Questionário de Saúde do Paciente-9; SCID-5, Entrevista Clínica Estrutural para os Transtornos do Eixo I do DSM-V; PANAS, Escala Afetiva Positiva e Negativa; IDATE, Inventário de Ansiedade Estado/Traço; EPQ, Questionário de Personalidade de Eysenck; ETB, Bateria de Testes de Processamento Emocional; PILT, tarefa de aprendizagem instrumental probabilística; AVLT, tarefa de aprendizagem verbal auditiva. Protocolo terapêutico: Administração de multiprobióticos comparado ao placebo correspondente	Bio-Kult Advanced, ADM Protexin Ltd), consistia em 14 espécies de bactérias, (<i>Bacillus subtilis</i> PXN 21, <i>Bifidobacterium bifidum</i> PXN 23, <i>Bifidobacterium breve</i> PXN 25, <i>Bifidobacterium infantis</i> PXN 27, <i>B. longum</i> PXN 30, <i>Lactobacillus acidophilus</i> PXN 35, <i>Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus</i> PXN 39, <i>Lactobacillus casei</i> PXN 37, <i>Lactobacillus plantarum</i> PXN 47, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> PXN 54, <i>Lactobacillus helveticus</i> PXN 45, <i>Lactobacillus salivarius</i> PXN 57, <i>Lactococcus lactis ssp. lactis</i> PXN 63, <i>Streptococcus thermophilus</i> PXN 66), encapsulado em 2×10^9 UFC/cápsula com um agente de volume de celulose em uma cápsula vegetal (hidroxipropilmetilcelulose)
O consumo de alimentos probióticos está associado a menor gravidade e prevalência de depressão: um estudo transversal nacional (Kim et al., 2019)	26.118 Indivíduos de 19-64 anos de idade que participaram da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição da Coreia (KNHANES, 2012-2016)	Avaliação: Questionário de frequência alimentar (QFA), Questionário de saúde do Paciente (PHQ-9) E Diagnóstico autorrelatado Protocolo terapêutico: Alimentos	Consumo de alimentos probióticos: vegetais fermentados (kimchi) e produtos lácteos fermentados (Não foram incluídos alimentos probióticos cujo processamento é destrutivo para os bacillus vivos) - Indivíduos com o padrão de consumo mais elevado de fontes probióticas tiveram chances significativamente menores na gravidade da depressão segundo o PHQ-9. - Os homens apresentaram

ricos em probióticos	menor prevalência de depressão clínica, não houve associação do consumo de fontes probióticas e depressão clínica em mulheres
----------------------	---

Fonte: Autoria própria (2024)

O trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos do uso de probióticos no tratamento do TDM, destes destacam-se: Melhora nos sintomas depressivos e cognitivos (Redução dos *scores* na avaliação mental), otimizações no humor e possíveis efeitos na qualidade do sono. Em alguns trabalhos, os pacientes apresentaram efeitos colaterais como náusea, boca seca e sonolência, porém esse efeito foi descontinuado à medida que as semanas de protocolo foram passando (Chahwan *et al.*, 2019). Possivelmente esses efeitos ocorrem devido a alterações na constituição da microbiota, resposta imune, alterações na produção de neurotransmissores e desidratação leve provocada por alterações intestinais na reabsorção de água.

Nenhum dos artigos registrou alterações significativas no peso e no apetite dos pacientes, pois apesar de muitos trabalhos terem controlado a variável alimentação, nenhum deles teve o objetivo de observar esses efeitos. Esse poderia ser um recorte importante pois muitos Tratamentos Usuais (TU) envolvem antidepressivos tricíclicos, e ISRS que podem provocar alterações de peso e de apetite. Em outra perspectiva, o uso de probióticos também vem sendo investigado no tratamento da obesidade, em que além de afetar positivamente respostas imunológicas e Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA), podem contribuir para otimização do metabolismo glicolipídico e conseqüentemente na perda de peso e redução de circunferência abdominal (Cai *et al.*, 2023). Essa poderia ser uma estratégia terapêutica promissora para pacientes obesos com TDM. No entanto, devido a complexidade fisiopatológica das duas doenças, estudos bem controlados e com amostras ideais precisam ser desenvolvidos para mensurar eficácia, segurança e viabilidade do tratamento adjuvante com probióticos para esse grupo.

Dentre os quinze artigos incluídos, quatorze (87,5%) tratam-se de estudos clínicos. Essa abordagem traz um recorte atual do andamento clínico das pesquisas no campo de probióticos como tratamento para o TDM, já que os estudos pré-clínicos, apesar de trazerem resultados promissores, não necessariamente são reproduzíveis em humanos. Quanto à amostra populacional, os artigos envolveram adultos e adolescentes em sua maioria, deixando as faixas etárias mais extremas fora da abrangência dos resultados.

Para selecionar o tamanho de amostra ideal, alguns autores levaram em consideração o tamanho de efeito, que consiste em determinar a magnitude da diferença esperada entre os grupos. Já outros consideram o poder estatístico para mensurar a capacidade do estudo em determinar diferenças reais entre os grupos. A média populacional dos estudos consistiu em aproximadamente 62 pessoas, sem levar em consideração o estudo transversal nacional de

Kim e colaboradores (2019) que utilizou um banco de dados com 26.118 Indivíduos de 19 a 64 anos de idade que participaram da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição da Coreia (KNHANES, 2012-2016). O tempo de intervenção teve um padrão de curto prazo, sendo realizados entre 4 a 8 semanas, o que não limitou o recolhimento eficiente dos resultados. No entanto, para maior credibilidade dos resultados, estudos de longo prazo também devem ser explorados para auxiliar no entendimento dos mecanismos envolvidos na melhora dos sintomas depressivos.

No estudo de Chahwan e colaboradores (2019) foi realizado um acompanhamento pós-intervenção e após 1 mês da conclusão do protocolo de 8 semanas os participantes com depressão grave do grupo probióticos apresentaram maior tendência em evoluir para um diagnóstico subclínico se comparado ao grupo placebo, ao passo que os pacientes subclínicos poderiam evoluir para nenhum diagnóstico de depressão. Esses dados revelam a necessidade de novos estudos com tempo de intervenção maior ou acompanhamento pós-intervenção para mensurar a duração da eficácia dos probióticos e entender os mecanismos envolvidos.

Chen e colaboradores (2022) desenvolveram um estudo de randomização mendeliana a fim de determinar a existência de uma relação causal bidirecional entre o TDM e composição da microbiota intestinal. O trabalho detectou o efeito protetor contra o TDM dos gêneros *Actinobacteria*, *bifidobacterium* e *Ruminococcus*. Apesar do trabalho não mencionar o gênero *Lactobacillus*, eles também são importantes para saúde intestinal, pois formam Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs) que exercem efeitos antiinflamatórios, melhora na permeabilidade intestinal, produção de neurotransmissores e neuroplasticidade (Stilling *et al.*, 2016).

Além do seu consumo como suplemento alimentar, os probióticos também são provenientes da alimentação. Kim e Shin (2019) a partir de uma análise transversal de dados, identificaram que os indivíduos de consumo probiótico mais alto tiveram chances significativamente menores na gravidade da depressão a partir do PHQ-9 (razão de chances [OR], 0,48; intervalo de confiança de 95% [IC], 0,28-0,81; P = 0,0065) e depressão clínica autorreferida (OR, 0,59; IC 95%, 0,35-0,96; P = 0,0129). Diante de resultados promissores é válido mensurar os efeitos gerados pelos probióticos no TDM, bem como seus respectivos e ainda obscuros mecanismos de ação.

5.1 EFEITOS NOS SINTOMAS DEPRESSIVOS

Os efeitos nos sintomas depressivos foram investigados por todos os artigos através das escalas psicométricas definidas como questionários padronizados a fim de medir a

gravidade dos sintomas de depressão. Todos os estudos clínicos apresentaram redução dos escores, sugerindo melhora sintomática. Entretanto, não existe uma padronização na utilização de escalas. Em sua maioria os trabalhos utilizaram escalas psicométricas diferentes entre si ou até mesmo mais de uma escala. As mais utilizadas foram Inventário de Depressão de Beck (BDI-I/BDI-II), Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), Escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e Questionário de Saúde do Paciente-9 (PHQ-9).

Nazir e colaboradores (2024) num ensaio clínico randomizado duplo-cego investigaram os efeitos da administração adjuvante de probióticos junto a terapia com ISRS na função sexual feminina. Foi utilizada a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) que avalia os sintomas físicos e psicológicos e constatou-se uma redução significativa nos sintomas depressivos no grupo que recebeu os multiprobióticos (Lactofen) juntamente a TU, se comparado ao grupo que recebeu apenas ISRS (12.57 antes; 1.43 depois), essa redução no escore HAM-D também se difunde em outros trabalhos em diferentes proporções (Nikolova *et al.*, 2023; Peijun *et al.*, 2023; Schaub *et al.*, 2022).

Esses resultados sugerem efeitos benéficos na utilização dos psicobióticos no transtorno depressivo. No entanto, vale ressaltar que os autores não disponibilizam quais itens foram os principais responsáveis pela redução dos índices gerais considerando todas as escalas psicométricas utilizadas. Esse seria um dado ideal para possibilitar um recorte de quais áreas e sintomas são mais atingidos, no caso do HAM-D, seria relevante identificar se foram mais beneficiados os sintomas físicos ou sintomas psicológicos. Dessa forma, a reunião desses dados poderiam auxiliar no processo de elucidação dos mecanismos envolvidos, que parecem resultar da redução da inflamação intestinal e sistêmica, ativação do eixo microbiota-intestino-cérebro, proteção da barreira intestinal, regulação da produção de neurotransmissores (Logan e Katzman, 2005).

Os trabalhos que alcançaram esses resultados apresentam um desenho experimental relevante, visto que são ensaios clínicos randomizados controlados por placebo duplo cego e tendo um trabalho como triplo cego (Chahwan et al., 2019). Esse método de intervenção promove redução de vieses, aumento do rigor científico, além de proporcionar melhor comparação entre os tratamentos. Parece não haver um consenso entre os autores quando a combinação de probióticos mais eficaz, a duração do tratamento e a dose a ser administrada para reproduzir os mesmos resultados, visto que trabalhos em sua maioria apresentam formulações multiprobióticas diferentes entre si e variando também suas concentrações. Portanto, os efeitos positivos promovidos pelo uso de probióticos não possui padronizações a

níveis de dosagem, tempo de intervenção e combinação, necessitando de mais estudos com esse objetivo.

5.2 EFEITOS NA COGNIÇÃO

Os pacientes que sofrem com o Transtorno Depressivo Maior (TDM) podem obter prejuízos em algumas esferas cognitivas como velocidade de processamento de informações, atenção ou estado de alerta, memória de trabalho, aprendizado de palavras, aprendizado visual, raciocínio, resolução de problemas e cognição social (Shaoli *et al.*, 2023). Os prejuízos cognitivos geralmente acabam sendo negligenciados em virtude da gravidade concomitante de outros sintomas como sono desregulado, alteração de peso, motivação e ideias suicidas (Moffa *et al.*, 2020). No entanto, os sintomas cognitivos podem manter o paciente no ciclo depressivo principalmente em ambientes acadêmicos e corporativos devido a pressão por resultados em detrimento da redução do desempenho cognitivo necessário para alcançá-los, o que pode acabar retroalimentando a baixa autoestima que também é um dos graves sintomas do transtorno.

Shaoli e colaboradores (2023), investigaram os efeitos do tratamento com probióticos na função cognitiva de adolescentes diagnosticados com TDM, além da observação de marcadores: Cortisol (Hormônio geralmente associado ao nível de estresse) e Interleucina-1 beta (IL-1 β , marcador inflamatório). Nesse ensaio clínico randomizado controlado por placebo, o grupo que recebeu probióticos obteve melhoras significativas na memória imediata, habilidades visuoespaciais, atenção, memória atrasada, além do escore total do Avaliação do Estado Neuropsicológico (RBANS) que foi maior nesse grupo, ao passo que os níveis de cortisol e IL-1 β foram menores do que no grupo controle. Apesar de mencionar que esses resultados provavelmente sejam mediados pela modulação do eixo-hipotálamo-hipófise-adrenal (redução dos níveis de cortisol) e redução dos processos inflamatórios (níveis de IL-1 β), o mecanismo de ação detalhado ainda não fora elucidado.

Atualmente, uma reunião de evidências apontam para modulação da inflamação via redução da Proteína C Reativa (PCR) proporcionada por alguns probióticos, além da melhora na permeabilidade intestinal (Nikolova *et al.*, 2021). Outra evidência é a capacidade do gênero *Lactobacillus* de produzir Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs), o Butirato é um AGCCs capaz de prevenir o aumento da inflamação a partir da melhora na integridade da barreira intestinal, impedindo a travessia de toxinas e bactérias. Além de modular a produção de neurotransmissores como serotonina e dopamina, o Butirato atua como Inibidor de Histona Deacetilase (HDAC) promovendo mudanças epigenéticas na expressão de genes relacionados

à neuroplasticidade, parecendo ter relação com a melhora do humor depressivo (Dalile *et al.*, 2019).

Else e colaboradores (2023) avaliaram os efeitos na cognição de uma suplementação probiótica de curto prazo (4 semanas) e altas doses (900 bilhões de UFC/dia). Os autores constataram uma melhora significativa na Memória Episódica Verbal (VLMT) se comparado ao placebo, houve uma tendência de aumento nos níveis de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) apesar de não serem significativas sugerindo maior ativação hipocampal durante atividades que exigem memória. Vale ressaltar que, outros aspectos cognitivos como memória de trabalho, memória visual-espacial, atenção e funcionamento executivo também foram avaliadas mas não demonstraram melhorias significativas. A dieta e o uso de medicamentos foram protocolados e registrados a fim de não confundir os resultados, esses podem ter seu poder estatístico prejudicado pela taxa de atrito (percentual de desistência), visto que dos 60 pacientes incluídos somente 43 completaram o protocolo.

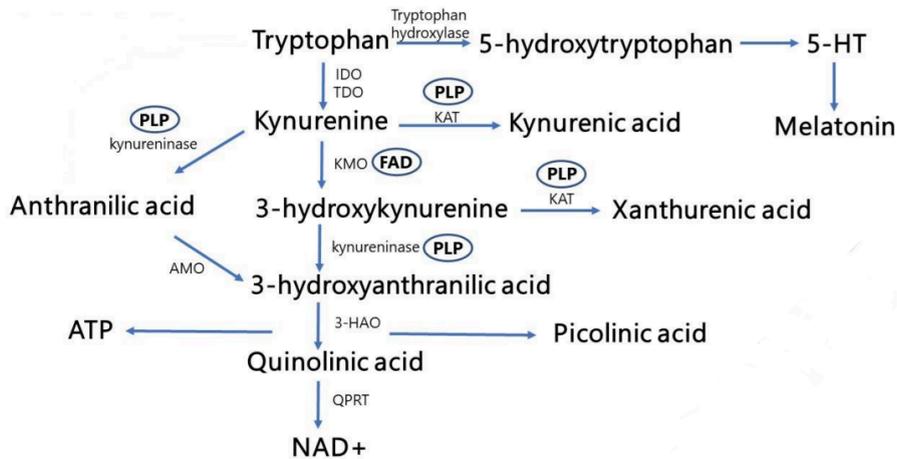
Um conjunto de evidências apontam a relação da microbiota intestinal com distúrbios psiquiátricos, a compreensão desses efeitos é crucial para mapear novos alvos terapêuticos. Na esfera neurológica os pacientes com depressão apresentam disfunção e alterações estruturais fronto-límbicas. Visando identificar os efeitos estruturais e funcionais de uma intervenção probiótica adjuvante, Guinara e colaboradores (2023) numa abordagem de neuroimagem multimodal avaliaram alterações na estrutura, função e perfusão fronto-límbica. A anisotropia fracionada (FA) mostrou um aumento significativo no grupo probiótico, isto é, teve uma maior tendência em preservar a integridade da microestrutura neural (substância branca) impactando na saúde e organização das conexões neurais, uma FA elevada sugere uma melhor aparelhagem cognitiva otimizando memória, atenção e velocidade de processamento.

O controle de variáveis confundidoras é uma etapa crucial para evitar viés de resultados, os dois trabalhos controlaram a dieta e tiveram registro de medicação (Guinara *et al.*, 2023; Else *et al.*, 2023). O controle dessas variáveis foi favorecido pelo ambiente de internação. No entanto, a extrapolação dos resultados fica comprometida gerando questionamentos quanto à reprodutibilidade dos resultados fora do ambiente de internação com diferentes níveis de atividade física. Dessa forma, mais estudos precisam ser realizados com um tamanho de amostra maior e representativa, visto que apenas pacientes em estado grave e com risco de suicídio são internados para tratamento do transtorno depressivo. (Nöhles *et al.*, 2023).

A via da quinurenina consiste na principal rota de degradação do aminoácido Triptofano (TRP), seus metabólitos são conhecidos como quinureninas e estão envolvidos em vários processos fisiológicos e patológicos, inclusive no TDM (Rudzki et al., 2019). Em níveis fisiológicos, as quinureninas possuem papel na imunomodulação, neuroproteção e equilíbrio energético. Todavia, um ambiente inflamatório propiciado pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-6, IL-1b), Lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) e estresse oxidativo podem ativar as enzimas 2,3 indoleamina dioxigenase (IDO) e triptofano 2,3 dioxigenase (TDO) tornando a via um ambiente degradativo para o TRP que passa a produzir TRYCATS prejudicando a síntese de Serotonina (5-HT) e melatonina (Figura 2). A via também proporciona a produção de outras quinureninas como Ácido quinolínico (QUIN) e Ácido quinurênico (KYNA) que podem atravessar a barreira hematoencefálica estimular receptores NMDA e contribuir para neurotoxicidade e danos ao hipocampo podendo afetar memória e atenção (Wonodi e Schwarcz, 2010). Além disso, as quinureninas parecem contribuir na patogênese do TDM (Aarsland et al., 2022).

Rudzki e colaboradores (2019) avaliaram os efeitos psicobióticos e imunomoduladores do probiótico *Lactobacillus Plantarum* 299v (LP299v) medindo funções afetivas, cognitivas e parâmetros bioquímicos. Após 8 semanas, o grupo probiótico foi significativamente superior na melhora do Teste de Atenção e Perceptividade (APT) e no Teste de Aprendizagem Verbal da Califórnia (CVLT), além da redução significativa de quinurenina e sem alterações consideráveis nas concentrações de TNF- α , IL-6 e IL-1b e cortisol nos grupos probiótico e placebo. Esse é um resultado promissor, pois a melhora da função cognitiva parece estar relacionada com a redução das concentrações plasmáticas de quinureninas.

FIGURA 2 - Visão geral do metabolismo do triptofano e formação de quinureninas (KYN)



Fonte: Rudzki *et al*, 2019

5.3 EFEITOS NO HUMOR DEPRESSIVO E NA DISFUNÇÃO SEXUAL

A depressão consiste num transtorno de humor, podendo apresentar sintomas como irritabilidade, tristeza, apatia, perda de interesse, desolação e dentre outros (Esteves e Galvan, 2006), o humor depressivo foi um dos efeitos mais avaliados pelos autores nessa revisão. Chawan e colaboradores (2019), através de um ensaio clínico paralelo triplo-cego, avaliaram os efeitos do consumo de uma formulação multiprobiótica (Tabela 1). Dessa forma, 71 participantes foram aleatorizados em grupo probiótico ou placebo. Os autores constataram que todos os grupos demonstraram melhorias nos sintomas depressivos a partir de escalas psicométricas (Tabela 1), esse resultado sugere que os probióticos sozinhos podem não ser uma opção de tratamento eficaz. A rotina de consultas agendadas para acompanhamento do protocolo, bem como o preparo e consumo diário dos probióticos parecem ter surtido efeitos positivos no humor, funcionando como uma ferramenta da Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) (Veale, 2008).

Ainda nesse estudo, os autores identificaram, a partir do Índice de Sensibilidade à Depressão de Leiden Revisado (LEIDEN-R), uma menor reatividade cognitiva no grupo probiótico, isto é, uma menor tendência de um indivíduo reativar padrões negativos de pensamento quando exposto a estados emocionais específicos, como tristeza ou estresse, evento comum em pacientes deprimidos (Figuroa *et al.*, 2018). Esse dado parece ser consistente, visto que um mês após a conclusão do estudo, os participantes subclínicos do

grupo probióticos apresentaram maiores chances de avançar para nenhum diagnóstico de depressão, estado que configura remissão dos sintomas.

Baião e colaboradores (2022) também avaliaram o efeito dos probióticos no processamento emocional, além do aprendizado de recompensas em indivíduos com depressão moderada sem tratamento. Os pacientes foram randomizados em grupo probiótico e placebo, o primeiro recebeu uma formulação multiprobiótica em cápsula (Tabela 1). Após 4 semanas de intervenção os indivíduos do grupo probióticos demonstraram ser menos reativos a estímulos emocionais (positivos ou negativos), além disso demonstraram estar menos reativos aos resultados de vitória e derrota no teste de Tarefa de Aprendizagem Instrumental Probabilística (PILT). Esses resultados parecem favorecer uma melhor saúde emocional, visto que os pacientes tendem a se tornar menos responsivos a estímulos emocionais e são menos afetados por eventos de perda ou vitória. No entanto, não tiveram relação direta com a melhora dos sintomas depressivos (Redução do Questionário de Saúde do Paciente-9 - PHQ-9).

Esse trabalho teve algumas limitações, a primeira delas é que não houve um grupo de terapia usual impedindo a comparação dos efeitos, outro ponto é que os indivíduos não realizaram tarefas cognitivas pré-intervenção a fim de não se familiarizar com o perfil dos testes e enviesar os resultados deixando a desejar a avaliação evolutiva em cada paciente. Além disso, a microbiota intestinal dos participantes não foi avaliada. Nesse aspecto, a redução da resposta a estímulos emocionais pode ser favorável para pacientes deprimidos, mas não fica claro por meio de quais mecanismo isso acontece (Não houveram alterações significativas no PCR circulante e nem no cortisol) e nem a relação com a melhora dos sintomas depressivos.

A depressão é uma doença multifatorial, dentre os principais impactos negativos ocasionados pelo transtorno encontra-se a disfunção sexual (Lai, 2011). A literatura estima que até 47% dos pacientes deprimidos podem se deparar com alguma disfunção sexual. Além disso, os tratamentos usuais também podem corroborar com a insatisfação sexual dos deprimidos sendo um dos efeitos adversos dessas terapias. A complexidade desse evento exige a adoção de medidas paralelas ao tratamento para manutenção da saúde sexual dos pacientes deprimidos.

Nazir e colaboradores (2024) foram os pioneiros na temática e avaliaram os efeitos probióticos adjuvantes na função sexual (FS) de mulheres deprimidas submetidas a

tratamento com ISRS, foi utilizada uma combinação de cepa específica e metodologia com cegamento (Tabela 1). Após 8 semanas de intervenção, verificou-se melhora significativa no nível de satisfação sexual evidenciado pela otimização da pontuação do Índice de Função Sexual Feminina (FSFI) e o Questionário de Satisfação Sexual de Larson. A melhora da função sexual feminina com o tratamento probiótico adjuvante ainda não possui mecanismos bem definidos, os autores acreditam que a otimização da FS está associada à melhora dos sintomas depressivos (HAM-D 12.57 para 1.43 pós-intervenção), visto que os probióticos atuam no humor depressivo via eixo microbiota-intestino-cérebro.

Os dados do Índice de Função Sexual Feminina (FSFI) e o Questionário de Satisfação Sexual de Larson não foram disponibilizados de forma direta, talvez por questões éticas. Todavia, seria interessante o comparativo das respostas pré e pós-intervenção a fim de identificar quais itens tiveram melhor perfil de resposta pós-intervenção. Esses dados poderiam contribuir para investigação de outros estudos com o objetivo de avaliar o uso de probióticos na função sexual de pacientes deprimidos, uma vez que o trabalho teve variáveis confundidoras controladas como dieta e uso de medicamentos que poderiam afetar a saúde sexual. Além disso, o estudo contou com uma amostra de 112 pacientes (116 inicialmente) sendo uma amostra considerável e com baixa taxa de atrito, isto é, poucos desistentes. A limitação é a ausência de evidências dos mecanismos envolvidos no processo, sendo esse um impedimento que envolve a maioria dos trabalhos devido a prematuridade dessa linha de pesquisa.

5.4 EFEITOS NO SONO

O sono é uma variável fundamental para manutenção da saúde mental, especialmente em pessoas com transtorno depressivo. Cerca de 80% dos pacientes apresentam algum tipo de distúrbio do sono, seja por insônia, sonolência excessiva, dificuldade para iniciar ou para manter o sono (DSM-IV, 1994; Wilt *et al.*, 2016). A relação entre sono e depressão é bidirecional, isto é, o sono inadequado pode agravar a depressão, ao passo que a doença também pode afetar a qualidade do sono (Jindal e Thase, 2004; Bomalaski *et al.*, 2017). O tratamento de insônia envolve medidas farmacológicas e não farmacológicas como a higiene do sono e técnicas de relaxamento (Pentagna *et al.*, 2022). Várias classes de medicamentos são utilizadas como alternativa farmacoterapêutica, os psicotrópicos são os mais utilizados estes incluem os Benzodiazepínicos (Clonazepam, lorazepam, flunitrazepam) e os

não-benzodiazepínicos (Zolpidem, zopiclona e zaleplon) que são a primeira escolha farmacológica de curto prazo para o tratamento da insônia primária.

Parece não haver diferenças significativas entre os Benzodiazepínicos e os compostos da família do Zolpidem em termo de eficácia, apesar do maior potencial adverso proporcionado pelo uso de benzodiazepínicos (Nowell *et al.*, 2004). Por outro lado, a face mais problemática da estratégia farmacológica são os efeitos adversos, no caso dos benzodiazepínicos o risco de dependência, síndrome de abstinência e déficits cognitivos, ao passo que amnésia anterógrada (usuários podem realizar atividades como dirigir e comprar e não recordar-se depois), tonturas, quedas, dependência e insônia rebote podem acompanhar os usuários não-benzodiazepínicos (Faria *et al.*, 2019; Oliveira *et al.*, 2023).

Como estratégia terapêutica não farmacológica o uso de probióticos também teve seus efeitos avaliados na insônia. Yu-ting Ho e colaboradores (2021), avaliaram quarenta pacientes com insônia primária crônica de acordo com os critérios do DSM-IV, foi utilizado o probiótico *Lactobacillus plantarum* PS128 (PS128) após 4 semanas de intervenção foi possível observar melhora nos escores psicométricos de depressão (BDI-II e BAI), além da redução da excitação cortical, nível de fadiga e melhora na qualidade do sono profundo. Os pacientes tiveram uma redução da atividade de ondas cerebrais de alta frequência (Ondas alfa) que é um estado de vigília tranquila configurando um ambiente mais propício para consolidação da memória, processamento emocional, raciocínio e aprendizagem (Kim *et al.*, 2019).

Apesar dos resultados promissores, o estudo piloto teve algumas limitações, como uma amostra pequena, o que pode afetar diretamente no poder estatístico dos resultados; a não avaliação da microbiota fecal para identificar se houve colonização do PS128 no intestino; e a dieta não controlada, essa é uma das variáveis confundidoras mais importantes nesse campo de pesquisa. A comparação com outros métodos não farmacológicos no quesito eficácia e tolerabilidade também devem ser realizados, visto que a suplementação de melatonina é amplamente prescrita para o tratamento da insônia e regulação do ciclo sono-vigília (Wade *et al.*, 2010). Nesse aspecto, mais trabalhos precisam ser realizados para trazer evidências sólidas dos efeitos dos probióticos na qualidade do sono.

5.5 EFEITOS NA MICROBIOTA INTESTINAL

A análise da microbiota intestinal (MI) é imprescindível para contribuir com os avanços da elucidação dos mecanismos envolvidos na melhora dos sintomas depressivos promovido pelo uso adjuvante de probióticos. A MI possui um papel fisiológico crucial, visto que é fundamentado na literatura a produção de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCCs) pelas bactérias no intestino podendo passar pela barreira hematoencefálica e exercer seus papéis no SNC (Morrison e Douglas, 2016). Kreuser e colaboradores (2022) foram pioneiros e utilizando Ressonância Magnética Nuclear (RMN) investigaram alterações no microbioma, metaboloma, expressão gênica e cognição a partir de um protocolo randomizado duplo cego com o uso de probióticos.

A intervenção envolveu 58 adultos com TDM e avaliou o metaboloma das fezes e do soro, o protocolo utilizou multiprobióticos porém não houveram grupos mistos (Probióticos + terapia usual). Após 4 semanas de intervenção, constatou-se que apesar de não haver interferências no soro, a intervenção multiprobiótica afetou o perfil metabólico das fezes sendo observadas concentrações significativamente mais altas de butirato, alanina, valina, isoleucina, sarcosina, metilamina e lisina, em detrimento da redução das concentrações de ácido gálico, motivado pelo (Kreuser *et al.*, 2022).

Schaub e colaboradores (2022) também avaliaram o efeito da terapia adjuvante probiótica na composição da microbiota intestinal. O estudo clínico contou com 47 pacientes, onde o grupo placebo reiterou resultados de outros trabalhos, melhorando os escores HAM-D e BDI. Além disso, através do sequenciamento do DNA fecal e enterotipagem, os autores constataram que os probióticos foram capazes de manter a diversidade e a riqueza de enterótipos ligados à saúde, também observou-se o aumento da abundância de cepas de *Lactobacillus* sendo a única relação significativa tempo e grupo, isto é, ao passar do tempo a administração de probióticos (Tabela 1) foi capaz de aumentar as cepas de *Lactobacillus* na MI. O aumento desse gênero probiótico foi vastamente associado a otimizações dos escores psicométricos (HAM-D e BDI) sugerindo melhora nos sintomas depressivos (Messaoudi *et al.*, 2011). Nesse aspecto, manter a microbiota intestinal com diversidade adequada parece ser positivo para saúde mental, visto que outros estudos também observaram melhoras nos escores de ansiedade (Merkouris *et al.*, 2024; Sharma *et al.*, 2021).

Em outro estudo utilizando o teste Wilcoxon Rank Sum, responsável por determinar se existem diferenças significativas entre as duas populações, não foram encontradas diferenças significativas na microbiota intestinal pós-intervenção nos dois grupos. Em contrapartida, a análise mostrou uma correlação positiva entre a presença aumentada de *Romimococcus gnavus* (*R.gnavus*) (Chahwan *et al.*, 2019). Estudos *in vitro*, observaram a produção da enzima

β -glucuronidase que degrada compostos no trato intestinal podendo formar toxinas que contribuem para inflamação local ou sistêmica (Beaud *et al.*, 2005). Esse dado é consistente com a hipótese da depressão inflamatória, em que processos inflamatórios provenientes da microbiota intestinal podem estar envolvidos na neuroinflamação (Liu *et al.*, 2024).

5.6 AVALIAÇÃO FARMACÊUTICA DOS DADOS

A adesão ao tratamento é uma variável crucial para garantir o sucesso terapêutico, em alguns trabalhos foi observado uma taxa de atrito acima de 30%, configurando um percentual de abandono considerável (Chahwan *et al.*, 2019; Schaub *et al.*, 2022). O motivo dessas desistências também devem ser investigados para saber se implicam na adesão terapêutica do uso de probióticos no transtorno depressivo, no entanto a desistência dos participantes parece estar relacionada com as etapas necessárias para contribuir com os ensaios clínicos. No estudo australiano (Chahwan *et al.*, 2019), os participantes precisavam viajar para levar amostras fecais no início e no final do tratamento, além de comparecer a consultas semanais para avaliação do humor.

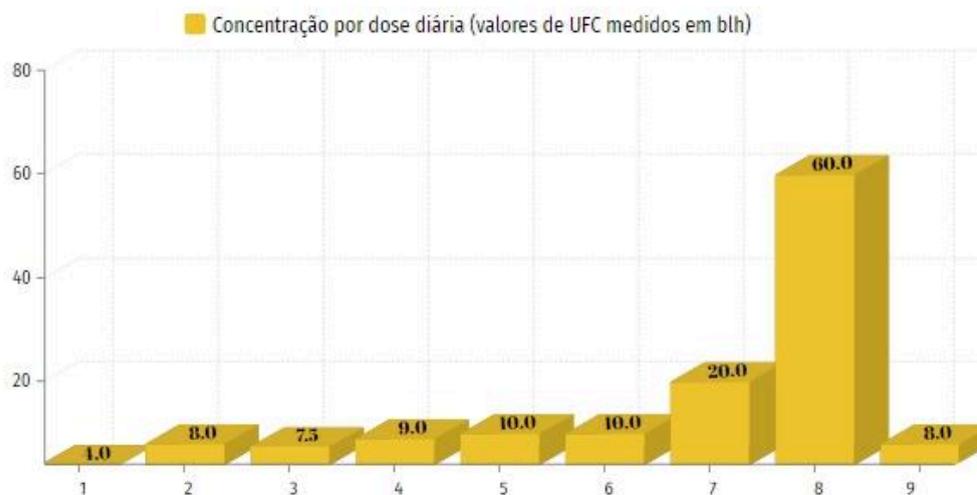
Embora tenham sido observados efeitos adversos como náusea e sonolência, os sintomas foram passageiros e não necessitaram de intervenções secundárias (Chahwan *et al.*, 2019). O outro estudo, avaliou os efeitos clínicos, microbianos e neurais, isto é, resposta a questionários, disponibilização de material fecal e exames de imagem, a complexidade e o número de etapas pode ter interferido na taxa de abandono dos estudos. Esses dados vão de encontro a outros trabalhos com Metodologias menos sofisticado (Uso somente de Probióticos + ISRS) e que tiveram taxa de desistência abaixo de 10% (Nikolova *et al.*, 2023).

A fim de avaliar se os probióticos são um tratamento adjuvante aceitável, tolerável e potencialmente eficaz para a depressão, Nikolova e colaboradores (2023) selecionaram pacientes com resposta incompleta ao tratamento antidepressivo usual e administraram multiprobióticos adjuvantes a essa farmacoterapia. Após 8 semanas, os autores observaram redução significativa nos scores de HAM-D no grupo probiótico (SES, 0,70; IC 95%, 0,01-0,98), os probióticos foram bem tolerados, com alta taxa de adesão e sem reações adversas graves. Nessa perspectiva, o uso de probióticos como terapia adjuvante no transtorno depressivo parece ter boa adesão entre os pacientes, podendo ter reações adversas passageiras no início do tratamento. Os efeitos gastrointestinais também foram avaliados a partir da Escala de Avaliação de Sintomas Gastrointestinais (GSRS) e após 4 semanas de intervenção probiótica foram observadas reduções dos escores GSRS e melhora autorrelatada do

desconforto no TGI sustentada principalmente pela redução da síndrome da disfunção intestinal que pode comprometer absorção de nutrientes, alterações de motilidade e permeabilidade intestinal (Peijun *et al.*, 2023).

O farmacêutico possui atribuições cruciais no sistema de saúde pública, dentre elas promover o uso racional de medicamentos garantindo que sejam administradas as dosagens corretas a fim de garantir eficácia e segurança dos tratamentos. Nessa perspectiva, as concentrações de probióticos utilizadas nos artigos selecionados também foram avaliadas, com o intuito de reunir dados para contribuir com as pesquisas futuras, visto que não foram encontrados registros de dosagens ideais para atender os efeitos putativos do uso de probióticos como tratamento adjuvante no transtorno depressivo.

A fim de obter dados padronizados, as concentrações diárias dos probióticos foram calculadas com base nas informações posológicas disponibilizadas pelos autores. Os valores de concentração diária dos probióticos em UFC (Unidades Formadoras de Colônia) foram medidos em Bilhões (BLH), as concentrações variaram de 4 a 10 bilhões de UFC (Figura 3). Nem todos os autores disponibilizaram as posologias de forma completa, tornando o cálculo de concentração diária inconclusivo, impossibilitando a obtenção dos dados para representação gráfica. Além disso, dois artigos utilizaram altas concentrações de probióticos (900 bilhões de UFC/dia) esses dados não foram plotados no gráfico a fim de não distorcer a escala comprometendo a interpretação dos demais resultados.

FIGURA 3 - Gráfico de dosagens dos probióticos

1. Efeitos do Tratamento com Probióticos na Função Cognitiva e Papel Regulatório do Cortisol e IL-1 β em Pacientes Adolescentes com Transtorno Depressivo Maior (Shaoli et al., 2023)
2. Aceitabilidade, tolerabilidade e estimativas dos efeitos putativos do tratamento de probióticos como tratamento adjuvante em pacientes com depressão (Nikolova et al., 2023)
3. O Estudo PROVIT - Efeitos do Tratamento Complementar com Probióticos Multiespécies na Metabolômica no Transtorno Depressivo Maior - Um Estudo Randomizado e Controlado por Placebo (Kreuzer et al., 2022)
4. Efeitos clínicos, microbianos intestinais e neurais de uma terapia adicional com probiótico em pacientes deprimidos: um ensaio clínico randomizado (Schaub, et al., 2022)
5. *Bifidobacterium breve* CCFM1025 atenua o transtorno depressivo maior através da regulação do microbioma intestinal e do metabolismo do triptofano: Um ensaio clínico randomizado (Tian et al., 2022)
6. Sentimentos intestinais: Um estudo randomizado, triplo-cego e controlado por placebo de probióticos para sintomas depressivos (Chahwan et al., 2019)
7. O probiótico *Lactobacillus Plantarum* 299v diminui a concentração de quinurenina e melhora as funções cognitivas em pacientes com depressão maior: um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo (Rudzki et al., 2019)
8. Efeitos do *Lactobacillus plantarum* PS128 nos sintomas depressivos e na qualidade do sono em insones autorrelatados: um estudo piloto randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (Yu-Ting Ho et al., 2021)
9. A administração de probióticos multiespécies reduz a saliência emocional e melhora o humor em indivíduos com depressão moderada: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo (Baião et al., 2023)

Fonte: Autoria própria (2024)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos selecionados demonstram que os psicobióticos promovem uma redução significativa nos sintomas depressivos. Uma reunião de evidências sugerem que a modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro, através da redução da inflamação e da regulação de neurotransmissores como serotonina e dopamina, desempenha um papel importante na melhora do humor e da cognição. A diversidade da microbiota intestinal também parece influenciar positivamente a saúde mental. No entanto, a ausência de padrões de dosagem, duração, combinação de cepas probióticas, bem como a falta de compreensão dos mecanismos envolvidos, exigem mais estudos robustos para consolidar esses efeitos.

- **Recomendações futuras:** Mais pesquisas com desenhos de estudo bem estruturados com amostras representativas, estudos de longo prazo, médio prazo, estudos de acompanhamento (Coorte). Uso de nanotecnologia, Microencapsulação avançada, desenvolvimento de novas cepas e tecnologia de liberação controlada pode englobar o futuro dessa linha de pesquisa no eixo da farmacotécnica.
- **Papel do farmacêutico:** Na indústria farmacêutica, é garantir a estabilidade das formulações probióticas, bem como suas corretas concentrações que são necessárias para o sucesso terapêutico, farmacovigilância (monitorando os eventos adversos), promover educação em saúde, avaliação de interações medicamentosas (Uso de antibióticos), prescrição e atenção farmacêutica promovendo o uso correto, seguro e eficaz das formulações probióticas.

REFERÊNCIAS

AARSLAND, T. I. et al. Alterações no metabolismo do triptofano-quinurenina em pacientes com depressão submetidos à ECT - uma revisão sistemática. **Produtos Farmacêuticos**, v. 15, n. 11, p. 1439, 2022. DOI: 10.3390/ph15111439. Acesso em: 05 de Junho. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph15111439>

ALLEN, J. R. et al. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. Tradução Ana Lúcia Gomes dos Santos et al. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007. viii, 775 p. il.

ANDRADE, Márcia de Freitas; ANDRADE, Regina Célia Garcia de; SANTOS, Vania dos. Prescrição de psicotrópicos: avaliação das informações contidas em receitas e notificações. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 40, p. 471-479, 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322004000400004>. Acesso em: 15 de dezembro, 2023.

BAIÃO, R. et al. Multispecies probiotic administration reduces emotional salience and improves mood in subjects with moderate depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Psychological Medicine**, v. 53, n. 8, p. 3437-3447, 2023. doi:10.1017/S003329172100550X. Acesso em: 15 de Junho. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S003329172100550X>

BECH, M. D. Rating scales in depression: limitations and pitfalls. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 8, n. 2, p. 207-215, 2006. Acesso em: 15 de Junho. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.2/pbech>

BECK, A. T.; STEER, R. A.; BROWN, G. K. Manual for the Beck Depression Inventory-II. **Psychological Corporation**, 1996. Acesso em: 15 de Junho. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1037/t00742-000>

BOMALASKI MN, CLAFIN ES, TOWNSEND W, PETERSON MD. Zolpidem for the Treatment of Neurologic Disorders: A Systematic Review. **JAMA Neurol.** 2017;74(9):1130–1139. Disponível em:10.1001/jamaneurol.2017.1133. Acesso em: 17 de Outubro, 2024

CAI, Y. et al. A terapia com probióticos mostra melhora significativa nos sintomas de obesidade e distúrbios neurocomportamentais. **Fronteiras em Microbiologia Celular e de**

Infecção, v. 13, p. 1178399, 2023. Acesso em: 25 de Junho. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1178399>

CHAHWAN, B. et al. Gut feelings: a randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. **Journal of Affective Disorders**, v. 253, p. 317-326, 2019. Acesso em: 03 de Junho. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.097>

CHANG, Lijia; WEI, Yan; HASHIMOTO, Kenji. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. **Brain Research Bulletin**, v. 182, p. 44-56, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2022.02.004>. Acesso em: 11 de dezembro, 2024.

CHEN, M. et al. Gut microbiota and major depressive disorder: a bidirectional Mendelian randomization. **Journal of Affective Disorders**, v. 316, p. 187-193, 2022. doi:10.1016/j.jad.2022.08.012. Acesso em: 06 de abril. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.097>

CHUNG, H. J.; SIM, J. H.; MIN, T. S.; CHOI, H. K. Abordagens metabolômicas e lipidômicas na Ciência dos Probióticos: Uma Revisão. **Journal of Medicinal Food**, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.59171/nutrivisa-2021v8e9633>. Acesso em: 23 de janeiro, 2024.

DALILE, B. et al. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 16, n. 8, p. 461-478, 2019. Acesso em: 19 de setembro. 2024. Disponível em: [10.1038/s41575-019-0157-3](https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3)

DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 9, p. 1369-1378, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.007>. Acesso em: 18 de Fevereiro, 2024.

DINAN, Timothy G. et al. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. **Journal of psychiatric research**, v. 63, p. 1-9, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.021>. Acesso em: 15 de Dezembro, 2023.

ESTEVEES, F. C.; GALVAN, A. L. Depressão numa contextualização contemporânea. **Aletheia**, v. 24, p. 127-135, 2006. Acesso em: 19 de agosto. 2024. Disponível em: https://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1413-03942006000300012&script=sci_abstract

FARIA, J. S. S. et al. Benzodiazepínicos: revendo o uso para o desuso. **Revista de Medicina**, v. 98, n. 6, p. 423-426, 2019. Acesso em: 05 de Junho. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v98i6p423-426>

FIGUEROA, C. A. et al. A medição da reatividade cognitiva ao humor triste em pacientes em remissão de transtorno depressivo maior. **Revista Britânica de Psicologia Clínica**, v. 57, n. 3, p. 313-327, 2018. Acesso em: 06 de abril. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bjc.12175>

FOND, G. et al. The “psychomicrobiotic”: Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. **Pathologie Biologie**, v. 63, n. 1, p. 35-42, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.10.003>. Acesso em: 08 de março, 2024.

PENTAGNA, Á.; CASTRO, L. H. M.; CONWAY, B. A. What’s new in insomnia? Diagnosis and treatment. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 80, n. 5, p. 307-312, maio 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2022-S124>. Acesso em: 16 de março, 2024.

GURRAM, S. et al. Insights sobre os parâmetros críticos que afetam a viabilidade do probiótico durante o processo de estabilização e desenvolvimento da formulação. **AAPS PharmSciTech**, v. 22, p. 156, 2021. DOI: 10.1208/s12249-021-02024-8. Acesso em: 19 de agosto. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1208/s12249-021-02024-8>.

HASHEMI-MOHAMMADABAD, N. et al. Adjuvant administration of probiotic effects on sexual function in depressant women undergoing SSRIs treatment: a double-blinded randomized controlled trial. **BMC Psychiatry**, v. 24, n. 1, p. 44, 12 jan. 2024.. Acesso em: 15 de Junho. 2024. Disponível em: [doi:10.1186/s12888-023-05429-w](https://doi.org/10.1186/s12888-023-05429-w)

HO, Y.-T. et al. Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on depressive symptoms and sleep quality in self-reported insomniacs: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2820, 17 ago. 2021. Acesso em: 05 de julho. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13082820>

JINDAL, R. D.; THASE, M. E. Treatment of insomnia associated with clinical depression. **Sleep Med Rev**, no prelo, 2004. Acesso em: 23 de agosto. 2024. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S1087-0792\(03\)00025-X](https://doi.org/10.1016/S1087-0792(03)00025-X)

KALIA, Madhu. Neurobiological basis of depression: an update. **Metabolism**, v. 54, n. 5, p. 24-27, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.01.009>. Acesso em: 10 de Janeiro, 2024.

KELLY, J. R. et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. **Journal of Psychiatric Research**, v. 82, p. 109-118, 2016. Acesso em: 17 de abril. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019>.

KIM, C.-S.; SHIN, D.-M. Probiotic food consumption is associated with lower severity and prevalence of depression: a nationwide cross-sectional study. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, v. 63-64, p. 169-174, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.02.007>. Acesso em: 27 setembro.2024

KIM, J. et al. Papéis concorrentes de oscilações cerebrais e atividades motoras espontâneas durante a ativação sensório-motora. **Comunicação Científica**, 2023. Acesso em: 17 de abril. 2024. Disponível em: [10.1038/s41591-023-02473-x](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02473-x)

KRAUSE, David; OBERSCHMIDT, C. Modelos experimentais de depressão. In: BOSCH, P. (Ed.). **Modelos experimentais em neurociências**. 2. ed. São Paulo: Prensa Biomédica, 2022. p. 217-250. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/9788539421224>. Acesso em: 10 de junho, 2024.

LACH G.S. H, DINAN T.G, CRYAN J.F. Anxiety, depression, and the microbiome: a role for gut peptides. **Neurotherapeutics**. 2018;15(1):36-59

LAVEZZO, S. F.; MARCIAL, M. R.; VALENTIM, P. Desregulação do eixo HPA em pacientes com depressão maior tratados com probióticos: um ensaio clínico randomizado. *Psicobiologia*, v. 61, n. 8, p. 1125-1140, 2022. DOI: [10.1016/j.psicob.2022.01.007](https://doi.org/10.1016/j.psicob.2022.01.007).

LEE, J. H. et al. Probiotic interventions targeting the gut microbiota in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Psychosomatic**

Research, v. 146, p. 110492, 2021. doi:10.1016/j.jpsychores.2021.110492. Acesso em: 18 de agosto. 2024. Disponível em: 10.9778/cmajo.20200283

LUBBEN, J. et al. Social network scale: use with older adults. **Journal of Aging and Human Development**, v. 30, n. 1, p. 13-28, 2001. Acesso em: 05 de Junho. 2024. Disponível em: 10.1177/0091415011411336

MARTIN, P. C.; FERRARI, M. E. Avaliação das mudanças na microbiota intestinal após o uso de probióticos em pacientes com transtorno depressivo maior: um estudo preliminar. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 81, n. 4, p. e12714, 2020. Acesso em: 06 de abril. 2024. Disponível em: 10.4088/JCP.20m13222

MATSUOKA, Y.; NAKAYA, N. A perspectiva de medicamentos psiquiátricos no microbioma humano. *Transtornos psiquiátricos e o microbioma*, 2016. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0892-0362\(16\)30287-5](https://doi.org/10.1016/S0892-0362(16)30287-5). Acesso em: 17 de Abril, 2024.

O'TOOLE, S. M. Probióticos e suas implicações para a saúde mental. **The Lancet Psychiatry**, v. 3, n. 5, p. 411-419, 2022. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)30048-7. Acesso em: 28 de setembro. 2024. Disponível em: 10.1016/S2215-0366(22)30048-7

PEREIRA *et al.* INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA SAÚDE MENTAL: IMPLICAÇÕES CLÍNICAS. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, [S. 1.], v. 10, n. 5, p. 5996–6006, 2024. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/14317>. Acesso em: 17 out. 2024.

RAPOPORT, J. L.; WISE, S. P. Differences in prolactin response to L-tryptophan in depressed and normal subjects. 2020.

REUTER, M. et al. The role of tryptophan in major depressive disorder: results from a large-scale metabolomic analysis. 2019. Acesso em: 15 de Junho. 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms23158493>

RICHARDSON, C. et al. Psychobiotic and prebiotic administration in patients with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, v. 4, n. 11, p. 904-913, 2019. Acesso em: 05 de julho. 2024. Disponível em: 10.1016/S2468-1253(19)30249-4

WANG, M. *et al.* Depression-associated gut microbes, metabolites and clinical trials. **Front. Microbiol.** 15:1292004. Disponível em: 10.3389/fmicb.2024.1292004. Acesso em: 17 de Outubro, 2024.

Wilt, TJ. *et al.* Pharmacologic treatment of insomnia disorder: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians. **Ann Intern Med.** 2016;165(2):103-112. Disponível em:10.7326/M15-1781 Acesso em: 17 de Outubro, 2024.