

# PROBIÓTICOS E DEPRESSÃO: UMA REVISÃO BASEADA NA EVIDÊNCIA

## PROBIOTICS AND DEPRESSION: AN EVIDENCE-BASED REVIEW

Autores:

Carolina Figueiredo Rodrigues<sup>1</sup>

### RESUMO

**Introdução:** A perturbação depressiva é uma das doenças mentais mais comuns e, apesar do uso crescente de antidepressivos, a resposta ao tratamento continua limitada, realçando a importância de investigar as causas subjacentes e descobrir novas abordagens terapêuticas. A microbiota intestinal, por meio do eixo intestino-cérebro, influencia processos neuronais, endócrinos e imunológicos. Alterações como a disbiose são comuns em pacientes com depressão, e os probióticos, capazes de restaurar a homeostase intestinal, emergem como potenciais opções terapêuticas. Este estudo tem como objetivo avaliar as evidências sobre o uso de probióticos como potenciais agentes terapêuticos no tratamento da depressão.

**Métodos:** Utilizando os termos MeSH *probiotics*, *depression* e *adults*, foi realizada uma pesquisa em agosto de 2024 por artigos (*guidelines*, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos randomizados), sem limite temporal. Foram incluídos estudos em adultos com depressão, submetidos a suplementação com probióticos. A escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) da *American Family Physician* foi usada para avaliar o nível de evidência (NE) e força de recomendação (FR).

**Resultados:** Entre os 450 artigos identificados, quatro preencheram os critérios de inclusão: dois ensaios clínicos randomizados e duas revisões sistemáticas. Os resultados indicaram que o consumo de probióticos pode equilibrar a composição da microbiota em indivíduos com depressão e que podem complementar os tratamentos tradicionais, sendo necessários mais estudos sobre os efeitos de estirpes específicas, variações individuais no microbiota e diferentes subtipos de depressão.

**Discussão:** Embora promissora, a suplementação com probióticos no tratamento da depressão apresenta evidências limitadas. As principais limitações dos estudos avaliados incluem tamanhos amostrais reduzidos, curta duração e heterogeneidade metodológica. Estudos randomizados de maior escala são essenciais para clarificar o papel dos probióticos no tratamento da depressão.

**Conclusão:** A força de recomendação e evidência científica para o uso de probióticos no tratamento da depressão é insuficiente, sendo categorizada como SORT B/2.

Palavras-chave: depressão; probióticos; adulto; microbiota.

### ABSTRACT

**Introduction:** Depression is one of the most common mental health disorders. Despite increasing antidepressant use, treatment response remains limited, emphasizing the need to investigate root causes and discover new therapeutic approaches. The gut microbiota communicates bidirectionally with the central nervous system via the gut-brain axis, influencing neuronal, endocrine, and immunological processes. Dysbiosis is common in depression, and probiotics, which may restore intestinal homeostasis, are potential therapeutic options. This study evaluates the evidence regarding probiotics as therapeutic agents in treating depression.

**Methods:** Using the MeSH terms "probiotics", "depression", and "adults", a search was conducted in August 2024 for articles (clinical guidelines, systematic reviews, meta-analyses, and randomized controlled trials) with no temporal limitation. Studies involving adults with depression who underwent probiotic supplementation were included. The Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) scale from the American Family Physician was used to assess the level of evidence and strength of recommendation.

**Results:** Among the 450 articles identified, four met the inclusion criteria: two randomized clinical trials and two systematic reviews. The results indicated that probiotic consumption can balance microbiota composition in individuals with depression. Probiotics may complement traditional treatments, but further studies are needed to investigate the effects of specific strains, individual microbiota variations, and different subtypes of depression.

**Discussion:** Although promising, probiotic supplementation for depression treatment has limited evidence. Key limitations of evaluated studies include small sample sizes, short duration, and heterogeneity. Larger randomized studies are essential to clarify probiotics' role in depression treatment.

**Conclusion:** The strength of recommendation and scientific evidence for probiotics as a depression treatment remains insufficient, categorized as SORT B/2.

Keywords: depression; probiotics; adult; microbiota.

---

1. Médica Interna de Formação Especializada em Medicina Geral e Familiar, USF Lagoa, ULS Matosinhos

## INTRODUÇÃO

A perturbação depressiva major (PDM) é uma das doenças mentais mais prevalentes a nível global, com uma elevada taxa de incapacidade e um impacto significativo na qualidade de vida.<sup>1,2</sup> O uso de antidepressivos tem aumentado todos os anos<sup>2</sup> mas a taxa de resposta ao tratamento permanece limitada a cerca de 60-70%.<sup>3,4</sup> Este aspeto enfatiza a necessidade de investigar os mecanismos patológicos subjacentes à PDM,<sup>5</sup> que são complexos e incluem a interação de diversos componentes relacionados com fatores genéticos, epigenéticos, ambientais, entre outros.<sup>6</sup> A contínua exploração destes mecanismos é essencial para o desenvolvimento de terapias inovadoras, eficazes e seguras que possam melhorar os resultados clínicos e abordar a diversidade de respostas individuais.<sup>7,8</sup>

A microbiota intestinal, composta por mais de 100 triliões de microrganismos, comunica bidirecionalmente com o sistema nervoso central do hospedeiro.<sup>9</sup> Na PDM, diversos mecanismos moleculares interagem de forma complexa, incluindo a redução de neurotransmissores, a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, o declínio dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro, aumento das respostas intestinais pró-inflamatórias e a interação entre a microbiota intestinal e o cérebro através do nervo vago.<sup>10-15</sup> O eixo microbiota-intestino-cérebro, que liga a microbiota intestinal ao sistema nervoso central, influencia processos neuronais, endócrinos e imunológicos, com impacto ao nível de funções neurocomportamentais.<sup>16-19</sup> Este eixo desempenha um papel fundamental na fisiopatologia de transtornos psiquiátricos, como a depressão, destacando a sua relevância para a compreensão e tratamento dessas condições.<sup>20</sup>

A disbiose, ou desequilíbrio da microbiota intestinal, é comum em doentes com depressão.<sup>21</sup> Os probióticos são microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, podem ajudar a restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal e manter a saúde intestinal, influenciando o eixo microbiota-intestino-cérebro.<sup>9,22</sup> Como "psicobióticos", os probióticos mostram potencial como opções terapêuticas no tratamento da depressão.<sup>23,24</sup>

O objetivo deste trabalho é avaliar a evidência sobre o uso de probióticos como potenciais agentes terapêuticos no tratamento da depressão.

## MÉTODOS

Realizou-se, em agosto de 2024, uma pesquisa bibliográfica por guidelines, ensaios clínicos

randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos observacionais nas bases de dados TRIP Database, NHS Evidence, Canadian Medical Association, The Cochrane Library, National Institute of Health, Bandolier, MEDLINE/PubMed e National Guideline Clearing House. Foram selecionados artigos publicados em português e inglês, sem limite temporal. Utilizaram-se os termos MeSH *probiotics*, *depression* e *adults*.

Os critérios para inclusão dos estudos na revisão foram definidos de acordo com o modelo PICO (População, Intervenção, Comparação, Outcome). A população-alvo foi definida como adultos com síndrome depressiva, para os quais a intervenção terapêutica consistiu em probióticos versus placebo ou outra intervenção terapêutica utilizada no tratamento da depressão. O outcome considerado foi a melhoria dos sintomas depressivos. Foram excluídos artigos de opinião, revisões simples, estudos em animais ou *in vitro*, estudos em curso, estudos com outros objetivos/intervenções ou populações e ensaios já incluídos em meta-análises ou revisões sistemáticas.

O nível de evidência (NE) e a força de recomendação (FR) foram avaliados com base na escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT) fornecida pela *American Family Physician*.

## RESULTADOS

Da pesquisa realizada resultou um total de 450 artigos, dos quais quatro preencheram os critérios de inclusão: dois ensaios clínicos randomizados (ECR) (Tabela 1) e duas revisões sistemáticas (RS) (Tabela 2). O processo de seleção dos artigos está detalhado na figura 1.

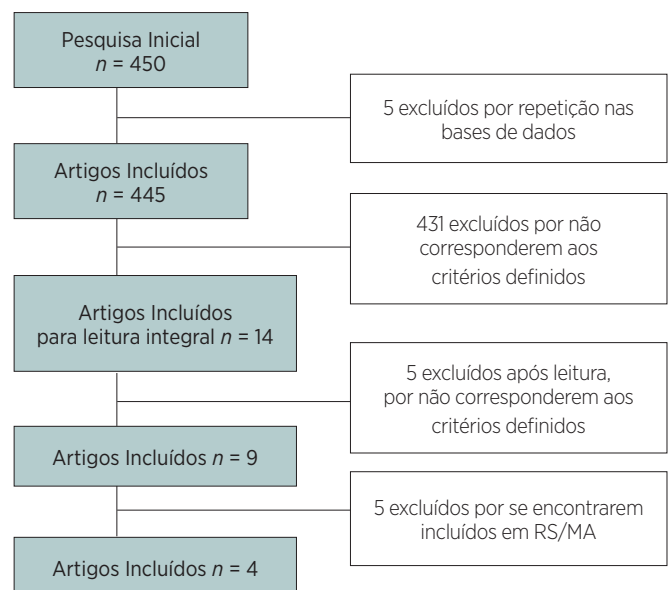


Figura 1. Fluxograma de seleção de artigos.

Legenda: RS - revisão sistemática; MA - meta-análise; n - número.

O primeiro ECR, conduzido em 2020 por *Reininghaus* e colegas (Tabela 1), teve como objetivo avaliar o efeito do tratamento com probióticos em indivíduos com depressão, recrutados de um departamento de psiquiatria. Dos doentes admitidos para regime de internamento, foram selecionados 82 indivíduos com depressão, com idades entre 18 e 75 anos que, para além do tratamento antidepressivo padrão, foram randomizados para receber um tratamento com probióticos multi-estirpes e biotina ou biotina mais placebo. A duração do estudo foi de 28 dias, com avaliações de seguimento realizadas no início do estudo (t0), após uma semana (t1) e após 28 dias (t2). Essas avaliações incluíram colheita de sangue e fezes, além da realização de testes psicológicos e cognitivos. Os sintomas clínicos, bem como a composição da microbiota intestinal, foram analisados nos três momentos de avaliação e em t2, os efeitos na inflamação foram analisados utilizando informações da base de dados KEGG (*Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes*) pathways. Dos 82 pacientes inicialmente incluídos, 61 participantes permaneceram no estudo e completaram pelo menos a visita inicial (t0,  $n = 28$  grupo intervenção,  $n = 33$  grupo placebo). Amostras de fezes para os três momentos de avaliação (t0, t1, t2) estavam disponíveis para 53 participantes, que, portanto, foram incluídos na análise da microbiota ( $n = 26$  grupo intervenção,  $n = 27$  grupo placebo). Ambos os grupos apresentaram uma melhoria significativa nos sintomas psiquiátricos, não se verificando no entanto, diferença entre os grupos ao nível das escalas psiquiátricas. Os níveis de significância estatística foram definidos como  $p < 0,05$ . Através da análise da microbiota, observou-se que *Ruminococcus gauvreauii* e *Coprococcus 3* estavam mais abundantes e que a  $\beta$ -diversidade era maior no grupo de intervenção após 28 dias (o índice de diversidade beta é calculado para cada par de amostras, representando a semelhança ou dissimilaridade entre as duas). Também foi revelado um aumento estatisticamente significativo nas vias de regulação da inflamação no grupo de intervenção em t2 ( $p < 0,005$ ). Este estudo fornece evidências de que o consumo de probióticos pode ajudar a equilibrar a composição da microbiota em indivíduos com depressão. No entanto, embora a intervenção com probióticos tenha mostrado diferenças no perfil de diversidade da microbiota em comparação com o placebo, não foram observadas diferenças entre os grupos nas medidas de desfechos clínicos.<sup>25</sup>

O segundo ECR foi um ensaio clínico triplo cego randomizado (Tabela 1), conduzido em 2019, com o

objetivo de determinar o efeito do consumo de suplementos probióticos sobre os sintomas depressivos em uma amostra de participantes com depressão ligeira a grave e com idade igual ou superior a 18 anos. 71 participantes foram recrutados e selecionados aleatoriamente durante 12 meses na *University of Technology Sydney*, para receberem probióticos ( $n = 34$ ) ou placebo ( $n = 37$ ), consumidos diariamente ao longo de oito semanas. Dos participantes com depressão ligeira a moderada, 15 receberam probióticos e 18 receberam placebo. Entre os participantes com depressão grave, 19 receberam probióticos e 18 receberam placebo. Os participantes receberam um kit de colheita de fezes uma semana antes do início do estudo. Durante a avaliação pré-intervenção, entregaram essa amostra e foram submetidos a diversas avaliações psicológicas, incluindo testes para avaliar depressão clínica/subclínica, depressão e ansiedade, além de avaliar a reatividade cognitiva. Também responderam a questionários demográficos e alimentares. Os participantes receberam uma reserva para oito semanas de probióticos ou placebo, juntamente com as instruções de ingerirem os mesmos duas vezes por dia. Foram realizados acompanhamentos semanais durante as sete semanas seguintes para monitorizar o humor, possíveis efeitos colaterais e adesão ao tratamento. Na nona semana, os participantes entregaram uma segunda amostra fecal, realizaram novamente os testes psicológicos e responderam a questionários alimentares, de avaliação pós-intervenção e de satisfação. Os participantes regressaram um mês depois e responderam novamente a questionários de avaliação de depressão, questionário alimentar e de *follow-up*. Os participantes do ensaio clínico também foram comparados a um grupo sem depressão ( $n = 20$ ) em relação às variáveis psicológicas e à composição da microbiota intestinal. A taxa de desistência foi de 34% (24/71 participantes), calculada com base no número de participantes que completaram a avaliação pós-intervenção da nona semana e foi atribuída principalmente à exigência de os participantes terem de comparecer às visitas semanais de monitorização. Um total de 43 participantes forneceu amostras fecais pré e pós-intervenção ( $n = 22$ , grupo de intervenção;  $n = 21$ , grupo placebo). De forma geral, todos os participantes apresentaram uma redução nos sintomas depressivos ao longo do estudo. Em relação à microbiota, não foram encontradas diferenças significativas na diversidade alfa ou beta entre as amostras pré e pós-tratamento dentro de ambos os grupos (placebo e intervenção) ou entre os grupos. No entanto, foi encontrada uma correlação significativa

entre *Ruminococcus gnavus* e uma medida de depressão. Além disso, observou-se um efeito significativo ( $p < 0,05$ ) entre os grupos intervenção e placebo no subgrupo com depressão leve/moderada em uma medida de reatividade cognitiva ao humor triste, que

é um marcador de vulnerabilidade à depressão. Os autores concluíram que pesquisas adicionais são necessárias para explorar a forma como os probióticos podem influenciar a saúde mental e se podem atuar como um complemento aos tratamentos atuais.<sup>26</sup>

**Tabela 1.** Breve descrição dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão.

Referência (ano)	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Objetivos	Resultados	NE
Reininghaus EZ, et al (2020) <sup>25</sup>	Ensaio clínico duplo cego randomizado.  $n = 82$ (21 perdidos).  Indivíduos admitidos para hospitalização no serviço de psiquiatria, com sintomas depressivos.  Idades entre os 18 e os 75 anos.	<b>Grupo de intervenção (<math>n = 28</math>):</b> Probióticos + Vitamina B7.  <b>Grupo controle (<math>n = 33</math>):</b> Vitamina B7  <b>Duração 28 dias:</b> seguimento em t0, t1 (após 1 semana) e t2 (após 28 dias), com colheita de sangue, fezes, realização de testes psicológicos e cognitivos. Os sintomas clínicos e a microbiota intestinal foram analisados em t0, t1 e t2. Em t2, os efeitos sobre a inflamação foram analisados através de uma base de dados.	Avaliar o efeito do tratamento com probióticos em indivíduos com depressão.	- Ambos os grupos melhoraram significativamente no que respeita aos sintomas psiquiátricos. - <i>Ruminococcus gauvreauii</i> e <i>Coprococcus 3</i> foram as estirpes mais abundantes e a $\beta$ -diversidade foi maior no grupo de intervenção após 28 dias. - Verificou-se um aumento estatisticamente significativo das vias reguladoras da inflamação no grupo de intervenção em t2. - A intervenção com probióticos, em comparação com o placebo, diferiu apenas no perfil de diversidade microbiana, não em medidas de desfecho clínico. - A suplementação com probióticos e biotina durante 4 semanas, em indivíduos com diagnóstico de PDM, mostrou um efeito benéfico global do tratamento clínico.	1
Chahwan B, et al (2019) <sup>26</sup>	Ensaio clínico triplo cego randomizado.  $n = 71$ (24 perdidos).  Adultos com depressão ligeira a grave.  Idade $\geq 18$ anos.	Os participantes foram selecionados aleatoriamente para receberem probióticos ( $n = 34$ ) ou placebo ( $n = 37$ ), consumidos diariamente ao longo de oito semanas.  Foram avaliados sintomas e marcadores de vulnerabilidade à depressão, bem como a composição da microbiota intestinal, antes e após a intervenção.	Determinar o efeito do consumo de probióticos nos sintomas depressivos numa amostra de participantes com depressão ligeira a grave.	- Todos os participantes apresentaram uma redução nos sintomas depressivos ao longo do período do estudo. - Grupo de intervenção: demonstraram uma redução significativamente maior na reatividade cognitiva em comparação com o grupo placebo, particularmente no subgrupo com sintomas ligeiros/moderados. - Os probióticos não alteraram significativamente a microbiota de indivíduos com depressão mas foi encontrada uma correlação significativa entre <i>Ruminococcus gnavus</i> e uma medida de depressão. - O consumo de probióticos pode exercer uma mudança nos padrões cognitivos associados à depressão.	1

**Legenda:**  $n$  – número; NE – nível de evidência; PDM – perturbação depressiva major.

A primeira RS, de 2020, foi conduzida por Noonan et al. (Tabela 2) e avaliou se o consumo de pré e/ou probióticos por indivíduos com ansiedade e/ou depressão leva a uma redução na experiência negativa associada a essas condições. Um total de sete artigos (três ensaios clínicos duplo cegos randomizados,

um ensaio clínico multicêntrico, um ensaio clínico aberto e dois estudos piloto) foram selecionados para inclusão, com tamanhos de amostra variando entre 40 e 110 participantes e duração entre 56 a 90 dias. Seguindo os critérios pré-determinados para esta revisão, todos os estudos identificados focaram

exclusivamente em populações diagnosticadas com depressão ( $n = 7$ ); nenhum estudo elegível foi encontrado para doentes com diagnóstico de ansiedade ( $n = 0$ ). Em todos os estudos, a avaliação dos sintomas foi realizada por meio de questionários psicológicos e, em três estudos, adicionalmente, foram avaliados parâmetros bioquímicos. Houve uma heterogeneidade clínica e metodológica significativa nesta revisão, o que impediu a realização de uma meta-análise. Todos os sete estudos investigaram pelo menos uma estirpe de probióticos; três estudos analisaram o efeito de uma única estirpe como intervenção, enquanto quatro estudos investigaram o efeito da administração de múltiplas estirpes combinadas como intervenção. Foram investigadas no total 12 estirpes. As mais frequentemente analisadas foram *Lactobacillus acidophilus* (em três artigos), *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* (em dois artigos cada). Um estudo investigou a terapia combinada de pré e probióticos (simbióticos), e um artigo analisou a intervenção com prebióticos isoladamente. Todos os estudos demonstraram melhorias significativas em um ou mais dos resultados que medem o efeito da toma de probióticos em comparação com placebo. Das 12 estirpes probióticas estudadas, 11 mostraram potencial como agentes eficazes. Seis estudos demonstraram uma redução significativa nas pontuações dos testes psicológicos. Os autores concluíram que a suplementação com probiótico/simbiótico pode proporcionar uma melhoria quantitativamente mensurável dos parâmetros relacionados com a depressão e que o uso de probióticos pode ser um tratamento adjuvante potencial para a depressão.<sup>27</sup>

Em 2019, *Vaghef-Mehrabany et al.* realizaram uma revisão sistemática (Tabela 2), com o objetivo de avaliar o atual conjunto de estudos sobre os efeitos dos psicobióticos na depressão. Um total de 32 ECR foi analisado, com tamanhos de amostra variando entre 40 e 290 participantes e duração entre três e 24 semanas. Desses, 22 estudos avaliaram os efeitos de probióticos, sete focaram em prebióticos, dois investigaram simbióticos e um analisou tanto um prebiótico quanto um probiótico. Os estudos incluíram uma população diversa (doentes com depressão, indivíduos saudáveis e doentes com outras condições médicas). A avaliação dos sintomas foi realizada utilizando uma variedade de questionários e escalas validadas, incluindo o *Beck Depression Inventory* (BDI), *Hamilton Rating Scale for Depression* (HAMDD-17), entre outros. Apenas cinco estudos mostraram efeitos antidepressivos significativos, e estes foram dependentes das estirpes utilizadas. A suplementação com

um simbiótico (*L. casei*, *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bacillus breve*, *B. longum*, *Streptococcus thermophiles*, *frutooligosacarídeos*) em indivíduos com depressão moderada resultou em uma redução significativa nas pontuações do HAMDD-17. A suplementação com *L. acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* em doentes com PDM levou a uma redução significativa do BDI. A suplementação com *Clostridium butyricum* (CBM588) reduziu significativamente as pontuações do HAMDD-17 e do BDI em doentes com PDM resistente ao tratamento. A combinação de *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175, em uma dose específica, melhorou significativamente os sintomas de depressão em doentes com PDM. Além disso, a combinação de *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum* mostrou efeitos promissores na depressão em dois ensaios clínicos. Os autores concluíram que os probióticos podem influenciar a depressão, mas os seus efeitos parecem ser específicos para cada estirpe, sendo as evidências atuais insuficientes para confirmar ou refutar os efeitos antidepressivos dos probióticos.<sup>28</sup>

## DISCUSSÃO

Ao interpretar os resultados dos estudos, verificou-se que a suplementação com probióticos no tratamento da depressão, embora promissora, apresenta evidências limitadas, sendo importante considerar as limitações e os vieses que podem afetar a validade e a fiabilidade dos resultados. As limitações identificadas incluem o uso de ensaios clínicos de curta duração com amostragem reduzida, o que pode restringir a generalização dos resultados. Adicionalmente, existe uma heterogeneidade significativa entre os estudos, devido a variações nos desenhos dos mesmos, tipos de probióticos, dosagens, escalas e medidas dos resultados. Outra limitação notável é a falta de consideração de fatores confundidores, como género, tipo de dieta e atividade física, que podem influenciar os resultados. Adicionalmente, em alguns casos, resultados inconclusivos ou pouco expressivos podem ser associados à composição inicial da microbiota intestinal dos participantes antes das intervenções. Para além disso, as revisões sistemáticas incluídas têm mais de cinco anos o que poderá de facto não incluir novos probióticos com estirpes diferentes. São necessários ensaios clínicos de longa duração, maior poder estatístico, com protocolos padronizados, para confirmar a eficácia dos probióticos na depressão, além de estudos que investiguem variações interindividuais na microbiota intestinal, diferentes estirpes

Tabela 2. Breve descrição das revisões sistemáticas incluídas na revisão.

Referência (ano)	Tipo de estudo e amostra	Intervenção	Objetivos	Resultados	NE
Noonan S, et al (2020) <sup>27</sup>	Revisão sistemática  7 estudos: n: 40-110 Duração: 56-90 dias - 3 ensaios clínicos duplo cegos randomizados - 1 ensaio clínico multicêntrico - 1 ensaio clínico aberto - 2 estudos piloto  Doentes com diagnóstico clínico de perturbação de ansiedade, depressão ou ambas as condições, que estavam em tratamento para essas condições.	Foram investigadas no total 12 estirpes de probióticos.  Todos os estudos utilizaram questionários de avaliação de depressão.  Em 3 estudos, para além da avaliação de sintomas, foram também avaliados parâmetros bioquímicos.	Analisar se o consumo de pré e/ou probióticos por indivíduos com perturbação de ansiedade e/ou depressão conduz a uma redução da experiência negativa associada a estas patologias.	- Todos os estudos demonstraram melhorias significativas em um ou mais dos resultados que medem o efeito da toma de probióticos em comparação com placebo. - Seis estudos demonstraram redução significativa das pontuações nos questionários. - Das 12 estirpes de probióticos avaliados, 11 foram potencialmente benéficos. - A suplementação com probiótico/simbiótico, pode proporcionar uma melhoria quantitativamente mensurável dos parâmetros relacionados com a depressão. - A utilização de probióticos pode ser um potencial tratamento adjuvante na depressão.	1
Vaghef-Mehrabany E, et al (2019) <sup>28</sup>	Revisão sistemática  32 ECR n: 40-290 Duração: 3-24 semanas  Estudos em doentes com depressão, mas também indivíduos saudáveis ou com outras patologias.	Dos 32 estudos: - 22 avaliaram efeitos de probióticos - 7 avaliaram prebióticos - 2 simbióticos - 1 avaliou prebiótico e probiótico  Avaliação de sintomas por questionários e escalas como BDI e HAMD17.	Avaliar o atual conjunto de estudos sobre os efeitos dos psicobióticos na depressão.	Apenas 5 estudos mostraram efeitos antidepressivos significativos, mas estirpe dependentes: - Suplementação com Simbiótico ( <i>L. casei</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bacillus breve</i> , <i>B. longum</i> , <i>Streptococcus (S).thermophiles</i> , <i>fructooligosacarídeos</i> ) em indivíduos com depressão moderada resultou numa redução significativa do HAMD17. - Suplementação com <i>L. acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> em doentes com PDM resultou numa redução significativa do BDI. - Suplementação com <i>Clostridium butyricum</i> (CBM588) reduziu significativamente as pontuações de HAMD-17 e do BDI em doentes com PDM e resistente ao tratamento. - Combinação de <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 e <i>Bifidobacterium longum</i> R0175, em uma dose específica, melhorou significativamente os sintomas de depressão em doentes com PDM. - Combinação de <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus casei</i> e <i>Bifidobacterium bifidum</i> mostrou efeitos promissores na depressão em dois ensaios clínicos.  Os probióticos podem influenciar a depressão, mas de maneira específica para cada estirpe.	2

**Legenda:** BDI – Beck Depression Inventory; ECR – ensaios clínicos randomizados; HAMD17 – Hamilton rating scale for depression; n – número; NE – nível de evidência; PDM – perturbação depressiva maior.

utilizadas, dosagens ideais e duração do tratamento. Amostras populacionais maiores são necessárias para garantir a representatividade e a robustez dos resultados. Além disso, estudos que combinem probióticos com antidepressivos devem ser priorizados, visando explorar possíveis sinergias terapêuticas.

## CONCLUSÃO

Dado o número limitado de estudos sobre o tema e as suas limitações, foi atribuída uma força de recomendação SORT de nível B ao uso de probióticos como tratamento para a depressão. Estes podem representar uma abordagem complementar, mas não devem substituir os tratamentos convencionais sem estudos de maior qualidade.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Chudzik A, Orzyłowska A, Rola R, Stanisiz GJ. Probiotics, prebiotics and postbiotics on mitigation of depression symptoms: modulation of the brain-gut-microbiome axis. *Biomolecules*. 2021;11(7):1000.
- 2- World Health Organization (WHO). Depression. [consultado novembro 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- 3- Gałecki P, Bliźniewska-Kowalska K, Maes M, Su KP. Neuroimmunology and (epi) genetics in depressive disorders. *J Pers Med*. 2021;11(7):670.
- 4- Halaris A, Sohl E, Whitham EA. Treatment-Resistant Depression revisited: A glimmer of hope. *J Pers Med*. 2021;11.
- 5- Dziejczak A, Maciak K, Bliźniewska-Kowalska K, Gałecka M, Kobierecka W, Saluk J. The power of psychobiotics in depression: A modern approach through the Microbiota-gut-brain axis: A literature review. *Nutrients*. 2024;16(6):1054.
- 6- Lopresti AL, Hood SD, Drummond PD. A review of lifestyle factors that contribute to important pathways associated with major depression: diet, sleep and exercise. *J Affect Disord*. 2013;148(1):12–27.
- 7- Casacalenda N, Perry JC, Looper K. Remission in major depressive disorder: a comparison of pharmacotherapy, psychotherapy, and control conditions. *Am J Psychiatry*. 2002;159(8):1354–60.
- 8- Anderson HD, Pace WD, Libby AM, West DR, Valuck RJ. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study. *Clin Ther*. 2012;34(1):113.
- 9- Macrea C, Ilias T, Fratila O, Roxana B, Hocopan C. Probiotics and the microbiota-gut-brain axis: focus on patients with depression. A review of current research. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2023;167(2):219–24.
- 10- Colombo AV, Sadler RK, Llovera G, Singh V, Roth S, Heindl S, *et al*. Microbiota-derived short chain fatty acids modulate microglia and promote Aβ plaque deposition. *Elife*. 2021;10:e59826.
- 11- Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, Mazaheri M, Ahmadyousefi Y, Abdi M, *et al*. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomed Pharmacother*. 2021;139:111661.
- 12- Mack I, Schwille-Kiuntke J, Mazurak N, Niesler B, Zimmermann K, Monnikes H, *et al*. A Nonviable Probiotic in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(5):1039–47.
- 13- Puricelli C, Rolla R, Gigliotti L, Boggio E, Beltrami E, Dianzani U, *et al*. The Gut-Brain-Immune Axis in Autism Spectrum Disorders: A State-of-Art Report. *Front Psychiatry*. 2022;12:755171.
- 14- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701–12.
- 15- Bi C, Guo S, Hu S, Chen J, Ye M, Liu Z. The microbiota-gut-brain axis and its modulation in the therapy of depression: Comparison of efficacy of conventional drugs and traditional Chinese medicine approaches. *Pharmacol Res*. 2022;183:106372.
- 16- Sonali S, Ray B, Ahmed TH, Rathipriya AG, Sunanda T, Mahalakshmi AM, *et al*. Mechanistic Insights into the Link between Gut Dysbiosis and Major Depression: An Extensive Review. *Cells*. 2022;11(8):1362.
- 17- Zhu F, Tu H, Chen T. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Depression: The Potential Pathophysiological Mechanisms and Microbiota Combined Antidepressant Effect. *Nutrients*. 2022;14(10):2081.
- 18- Ahmed GK, Ramadan HK-A, Elbeh K, Haridy NA. Bridging the gap: Associations between gut microbiota and psychiatric disorders. *Middle East Curr Psychiatry*. 2024;31(2).
- 19- Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: The gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1130689.
- 20- Evrensel A, Ceylan ME. The gut-brain axis: The missing link in depression. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(3):239–44.
- 21- Inserra A, Rogers GB, Licinio J, Wong ML. The microbiota-inflammasome hypothesis of major depression. *Bioessays*. 2018;40(9):1800027.
- 22- Reid G. Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016;30(1):17.
- 23- Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PJW. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci*. 2016;39(11):763–81.
- 24- Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2018;228:13–19.
- 25- Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, Hamm C, Mörkl S, Bengesser SA, *et al*. PROVIT: Supplementary probiotic treatment and vitamin B7 in depression—A randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(11):3422.
- 26- Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2019;253:317–26.
- 27- Noonan S, Zaveri M, Macaninch E, Martyn K. Food & mood: a review of supplementary prebiotic and probiotic interventions in the treatment of anxiety and depression in adults. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020;3:351–62.
- 28- Vaghef-Mehrabany E, Maleki V, Behrooz M, Ranjbar F, Ebrahimi-Mameghani M. Can psychobiotics «mood» ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Clin Nutr*. 2019;39(5):1395–410.

## CONFLITOS DE INTERESSE:

A autora declara não existirem conflitos de interesse. Esta investigação não recebeu financiamento de nenhuma entidade dos sectores público, comercial ou sem fins-lucrativos.

## CORRESPONDÊNCIA:

Carolina Figueiredo Rodrigues  
[carolina.figueiredorodrigues@ulsm.min-saude.pt](mailto:carolina.figueiredorodrigues@ulsm.min-saude.pt)

## CONTRIBUIÇÃO AUTURAL:

ACR: Elaboração e planeamento; pesquisa e análises de dados; interpretação dos resultados; redação e revisão do manuscrito.

**RECEBIDO:** 11 de dezembro de 2024 | **ACEITE:** 01 de setembro de 2025