**O uso de Probióticos no Tratamento do Transtorno Depressivo: Uma Revisão de Ensaios Clínicos Randomizados**

**A relation between the Gut Microbiota and Depressive Disorder: a review**

Gabriela Ferro Giordani1, Larissa Silva Barbosa2

1 Acadêmica do Curso de Nutrição – Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC – GOIÁS)

2 Doutora em Ciências da Saúde/FM-UFG, Docente do curso de Nutrição – Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GOIÁS) e Nutricionista do Hospital de Urgências de Goiânia – Secretaria do Estado da Saúde/Goiás.

**Endereço institucional:** PUC – Praça Universitária com 1a Avenida, esquina com Rua 235, Área IV – Setor Universitário, Goiânia, Goiás.

**Departamento de realização do Trabalho:** Escola de Ciências Sociais e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC – GOIÁS)

**Endereço para correspondência:**

Gabriela Ferro Giordani

Avenida Portugal, número 11, Edifício Beverly Hills, apto. 1200, setor Oeste, Goiânia, Goiás. CEP: 74140-020 gabrielaferrogiordani@hotmail.com

**RESUMO**

Objetivo: Analisar o uso de probióticos no tratamento do transtorno depressivo. Método: Buscou-se artigos a partir de duas bases de dados: National Library of Medicine (PUBMED) e Portal Regional da BVS (BIREME). A busca pelos dados obedeceu aos subsequentes filtros e critérios de inclusão: artigos do tipo ensaios clínicos, realizados com adolescentes, adultos e idosos de ambos os sexos, dos últimos 10 anos, nos idiomas inglês e português. A amostra final foi de nove artigos. Resultados: A administração de probióticos promove diminuição de pensamentos negativos, da reatividade cognitiva e melhora dos sintomas de depressão e ansiedade. Conclusões: O uso de probióticos pode ser um complemento interessante no tratamento do transtorno depressivo, no entanto, pelo fato de os estudos apresentaram uso de diferentes cepas e quantidade de probióticos, mais estudos são necessários para inferir de forma segura sobre seu uso e a relação entre microbiota intestinal e saúde mental.

**Palavras-chave:** microbioma gastrointestinal, depressão, probióticos, transtorno depressivo.

**ABSTRACT**

Objective: To analyze the use of probiotics in the treatment of depressive disorder. Method: Articles were searched from two data bases: National Library of Medicine (PUBMED) and BVS Regional Portal (BIREME). The search for data obey the following filters and inclusion criteria: articles of the clinical trial type, carried out with adolescents, adults and elderly of both sexes, from the last 10 years, in English and Portuguese. The final sample was nine articles. Results: The administration of probiotics promotes a decrease in negative thoughts, cognitive reactivity and improvement in symptoms of depression and anxiety. Conclusions: The use of probiotics may be an interesting complement in the treatment of depressive disorder; however, because the studies presented the use of different strains and amounts of probiotics, more studies are needed to safely infer about their use and the relationship between gut microbiota and mental health.

**Key Words:** gastrointestinal Microbiome, depression, probiotics, depressive disorder.

**INTRODUÇÃO**

A depressão é uma doença crônica caracterizada por um humor deprimido, tendo como etiologia fatores psicológicos, ambientais, genéticos e biológicos, associados ou não. Conhecida como a doença do século, a depressão afeta mais de 300 pessoas no mundo, e atinge cerca de 6% da população brasileira. Vale ressaltar seu crescimento com a pandemia provocada pela COVID-19 e torna-se cada vez mais importante o reconhecimento, tratamento e prevenção deste agravo. 1, 2

Essa enfermidade consiste em uma doença psicoemocional, mas que causa graves mudanças na fisiologia do sistema nervoso central (SNC). A falta de neurotransmissores, serotonina e noradrenalina que atuam sobre o humor, emoções e comportamento é a principal alteração. O desenvolvimento da depressão, portanto, é favorecido com essa diminuição, principalmente quando associado aos outros fatores, como já descritos anteriormente.1,2,3

A depressão é tratada, principalmente, por meio da psicoterapia e, se necessário, o uso de medicamentos farmacológicos a fim de proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente.4 Nos últimos tempos, terapias não farmacológicas vêm sendo estudadas para o tratamento e prevenção da doença e que as células do intestino podem sintetizar a serotonina.2 Além disso, já é conhecida a ligação entra o SNC e a microbiota intestinal, chamada de eixo-intestino-cérebro,. Essa comunicação é feita a partir do nervo vago, que transmite sinais de forma bidirecional entre o SNC e o intestino.5 Nesse sentido, espera-se que o uso de probióticos, possa favorecer o equilíbrio desse bioma e, consequentemente, amenizar os sintomas da depressão.

É visto que o consumo de probióticos, principalmente, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* tem pontos positivos na queda dos sintomas depressivos.6 Um estudo feito por Rao et al7, apresentou que o consumo cepas de *Lactobacillus* melhoraram os sintomas depressivos em adultos.Além disso, suplementação de *Lactobacillus rhamnosus* HN001 em mulheres no pós parto, mostrou uma diminuição da depressão, no experimento feito por Skylerman.8 Portanto, este estudo objetivou analisar na literatura disponível efeito o uso de probióticos no tratamento do transtorno depressivo.

**MÉTODOS**

Para confecção desta revisão de literatura científica buscou-se artigos a partir de duas bases de dados: *National Library of Medicine (PUBMED)* e Portal Regional da BVS (BIREME), durante o período de dois meses. Utilizou-se os termos em inglês “*gut microbiota”* e “*depression”* e “*probiotic”* e “*depression”* relacionando-os entre si. A busca pelos dados obedeceu aos seguintes filtros e critérios de inclusão: artigos do tipo ensaios clínicos, realizados com adolescentes, adultos e idosos de ambos os sexos, dos últimos 10 anos, nos idiomas inglês e português. Excluiu-se teses, dissertações e artigos de revisão. Dos 171 artigos encontrados, 52 foram selecionados para leitura do resumo. Após exclusão de 23 artigos, 29 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Por fim, após exclusão de 20 artigos, a amostra final foi de nove artigos (Figura 1).

**RESULTADOS**

Foram selecionados nove artigos dos últimos dez anos, todos do tipo ensaio clínico randomizado (ECR), sendo seis ECR duplo-cegos, dois ECR tripo-cegos e um ECR aberto, com duração de 4 a 16 semanas, com população de 40 a 110 participantes, de ambos os sexos e idade variando de 16 a 65 anos. Em apenas um dos estudos9,os participantes foram divididos em três grupos (probiótico, prebiótico e placebo). Nos demais estudos, a população foi dividida em dois grupos (probiótico e placebo) (Quadro 1).

No estudo Akkasheh et al. 10, 40 participantes com idade entre 20 e 55 anos receberam, respectivamente, por oito semanas amido e cápsula de *Lactobacillus acidophilus* (2x109 CFU/g*), Lactobacillus casei* (2x109 CFU/g) *e Bifidobacterium bifidum* (2x109 CFU/g). Alguns dos resultados foram avaliados pela escala BDI (B*eck Depression Inventory)*, que consiste em um questionário de auto-relato com 21 itens de múltipla escolha, sendo um dos instrumentos mais utilizados para medir a severidade de episódios depressivos. A escala é medida por pontos a partir da intensidade das respostas e quanto maior a quantidade de pontos, pior o estado do paciente, podendo variar de “indivíduo não deprimido” à “depressão severa”. Utilizando essa escala, o estudo observou redução na intensidade dos sintomas da depressão no grupo que utilizou o probiótico, além da diminuição dos níveis séricos de insulina e concentrações séricas de proteína C reativa de alta sensibilidade (Tabela 2).

Estudo de Kazemi et al. 9, em que subdividiu sua amostra em três grupos (placebo, probiótico e prebiótico) também verificou diminuição na intensidade dos sintomas da depressão, avaliada pela escala BDI no grupo probiótico. Houve também significativa queda na relação quinurenina/triptofano no grupo probiótico. Não se observou nenhuma melhora no grupo com suplementação de prebióticos.

Pinto Sanchez et al 11 utilizaram escala HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) que avalia os níveis de ansiedade e depressão a partir de um teste composto por 14 itens e que o escore observado pode variar de improvável, possível ou provável diagnóstico e observaram também diminuição dos pontos na escala HAD, uma vez que 14 de 22 pacientes que receberam o probiótico (*Bifidobacterium longum* NCC3001) apresentaram redução de dois pontos na escala. Ademais, pacientes do grupo probiótico também tiveram significativo aumento na qualidade de vida (Tabela 2).

Em estudo realizado por Steenbergen et al 12, jovens adultos com depressão ou histórico familiar, sem uso de medicamentos, foram também divididos em dois grupos (placebo e probiótico), sendo o grupo probiótico composto por uma mistura com *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63*, Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24 e *Lactococcus lactis* W19 e W58. Participantes que usaram probiótico mostraram significativa redução na reatividade cognitiva geral para mau humor, incluindo a diminuição de pensamentos negativos (Quadro2).

Em estudo de Romijn et al 13, com amostra de 79 pessoas, o uso do probiótico com *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 não mostrou diferenças no resultado psicológico ou de biomarcadores sanguíneos em relação ao grupo placebo (Quadro 2).

Já estudo realizado por Miyaoka et al 14, com 40 pacientes depressivos submetidos a terapia que combinou uso de probiótico (*Clostridium butyticum* MIYAIRI 588) e antidepressivos, verificou que a terapia combinada gerou melhora dos sintomas de depressão nos pacientes mais resistentes e houve redução das médias na escala HAMD-17 (*Hamilton Depression Rating Scale*), uma escala baseada em um questionário, projetado para adultos e usado para avaliar a gravidade dos sintomas. Também houve redução nas médias das escalas BDI e BAI (*Beck Anxiety Inventory)*, que é uma escala similar a BDI, com questionário de auto relato, mas voltada para o transtorno de ansiedade (Quadro 2).

Estudo de Rudzki et al. 15, realizado com pacientes com depressão, ao fazer intervenção com probiótico *Lactobacillus plantarum,* também verificou melhora das funções cognitivas, além de significativa diminuição na concentração de L-quinerunina (Quadro 2).

Chahwan et al 16 mostraram redução significativamente maior na reatividade cognitiva em comparação com o grupo placebo, principalmente no subgrupo com leve/moderada depressão. Além disso, houve redução dos escores da escala BDI em todos os participantes, tanto do grupo placebo quanto probiótico. Portanto, concluiu-se que a rotina e o engajamento dos participantes no experimento contribuíram para melhora dos sintomas depressivos e não só o uso das cepas probióticas. Verificou-se também que a microbiota dos indivíduos não teve significativa alteração com uso do probiótico (Quadro 2).

Por fim, estudo de Wallace et al 17, feito com 108 pacientes com transtorno depressivo, utilizando como probiótico *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175, observou redução nas médias da escala MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rate Scale*), um questionário composto por dez itens que medem a gravidade dos episódios depressivos em pacientes com transtorno de humor, onde a pontuação mais alta indica maior nível de depressão. Ao utilizar a escala QIDS-SR16 (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology*), um questionário auto-aplicável, com 16 itens para a avaliação da sintomatologia da depressão, entre os tempos (semana 0, 4 e 8), este autor verificou significativas reduções entre baseline e semana 4, além da redução nas mensurações de ansiedade, que foi avaliada pela escala GAD-7 (*General Anxiety Disorder-7*) e escala STAI (*State-Trait Anxiety Inventory*), que são questionários de rastreio, medindo os traços e nível de ansiedade. Houve redução também nas mensurações da qualidade de sono subjetiva a partir do Índice de Qualidade de Sono de Pittisburg (PSQI), que avalia a qualidade do sono em um intervalo de um mês, a partir do auto preenchimento um questionário com 19 itens, entre semana 4 e semana 8 (Quadro 2).

Quatro estudos apresentaram perdas de seguimento, que variaram de 12 a 26%. As principais causas que justificaram a descontinuidade dos participantes foram alterações no humor, não gostar do suplemento oferecido, gravidez, problemas gastrointestinais, piora da saúde mental, cirurgia, febre e dores musculares (Quadro 2).

**DISCUSSÃO**

A administração de probióticos pode ser benéfica para a diminuição dos sintomas depressivos, podendo alterar a neuroquímica cerebral e ter uma relação bidirecional entre microbiota intestinal e SNC. 18 No presente estudo, Kazemi et al. 9, verificaram diminuição na intensidade dos sintomas da depressão, avaliada pela escala BDI, assim como Akkasheh et al. 10, que além da diminuição dos sintomas, também observaram diminuição dos níveis séricos de insulina, da resistência à insulina, das concentrações séricas de proteína C reativa, com a administração de probióticos.

Estudo de Kazemi et al. 9 e Rudzki et al. 15 também identificaram significativa queda na relação quinurenina/triptofano no grupo probiótico, o que pode justificar a diminuição dos sintomas depressivos, pois quando há uma queda nessa relação, pode-se interpretar que mais triptofano foi utilizado para produção de serotonina e menos para a produção de quinurenina, melhorando então o estado do paciente.19

Estudo de Rao et al. 7, realizado com 39 pacientes com síndrome da fadiga crônica que foram randomizados para receber *Lactobacillus casei* por dois meses, verificou diminuição dos sintomas de ansiedade nos pacientes, a partir da análise pelas escalas BDI e BAI, mas não houve mudanças significantes quanto aos sintomas depressivos. Já em estudo de Tripolt et al. )20, 30 indivíduos que apresentavam síndrome metabólica foram suplementados também com *Lactobacillus casei*, mas não foi relatado melhoras na resistência à insulina nestes pacientes que utilizaram o probiótico. Estudo de Zarrati,et al. 21, cujos participantes foram divididos em dois grupos (grupo 1: iogurte e grupo 2: iogurte com *Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium BB12, Lactobacillus casei*, concluiu que indivíduos que ingeriram o probiótico também diminuíram as concentrações séricas de proteína C reativa.

Estudo recente, feito com *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 mostrou diminuição dos sintomas depressivos e de ansiedade, ao usar escala HAD 22, corroborando com achados de Pinto Sanchez et al (2017)11, cujo estudo observou diminuição nos níveis de ansiedade e depressão nos pacientes que receberam o probiótico *Bifidobacterium longum* NCC3001, além de um significativo aumento na qualidade de vida. A disbiose intestinal pode afetar negativamente a saúde mental do indivíduo. A administração de probióticos, além de equilibrar a microbiota intestinal, tende a diminuir sintomas ansiosos e depressivos, demonstrando a relação de interação entre intestino e cérebro 22.

No presente estudo, Wallace et al. 17, que utilizou como probiótico *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175, observaram redução nas médias das escalas MADRS, QIDS-SR16, GAD-7 e STAI, refletindo melhora tanto nos sintomas depressivos quanto de ansiedade. Já estudo realizado por Miyaoka et al 14 com pacientes depressivos submetidos a terapia que combinou uso de probiótico (*Clostridium butyticum* MIYAIRI 588) e antidepressivos, verificou que a terapia combinada gerou melhora nos pacientes mais resistentes e houve a redução das médias das escalas HAMD-17, BAI E BDI. Por sua vez, estudo de Romijn et al. 13 não verificou diferenças no resultado psicológico ou de biomarcadores sanguíneos em relação ao grupo placebo. Estudo feito com camundongos, com administração de *C. botycum* MIYAIRI 588 mostrou que o probiótico tem efeitos antidepressivos em função da regulação de agentes inflamatórios, principalmente, na microbiota intestinal, evidenciando a existência da relação intestino-cérebro. 23.

A reatividade cognitiva é um marcador para a depressão e, inclusive está associada sua incidência 24. No presente estudo, Rudzki et al15, verificaram melhora das funções cognitivas, assim como Steenbergen et al. 12, que observaram significativa redução na reatividade cognitiva geral para mau humor, incluindo a diminuição de pensamentos negativos. Chahwan et al. 16, também mostraram redução na reatividade cognitiva no grupo probiótico em comparação ao placebo, principalmente no subgrupo com leve/moderada depressão, além de redução dos escores da escala BDI em todos os participantes, tanto do grupo placebo quanto probiótico, mostrando que a rotina e o engajamento dos participantes no experimento refletiram em melhora para os sintomas depressivos, o que pode ser também considerado um viés do estudo, visto que a melhora pode ter advindo apenas da mudança de hábitos do indivíduo. Segundo Antypa et al.25 pacientes com aumento da reatividade cognitiva ao humor triste tendem a ter ideação suicida durante o período de tratamento que apesar de a reatividade cognitiva ser um potencializador nos sintomas é possivelmente tratável durante a recidiva da depressão.

**CONCLUSÃO**

A administração de probióticos promove diminuição de pensamentos negativos, da reatividade cognitiva e melhora dos sintomas de depressão e ansiedade, podendo ser um complemento interessante no tratamento do transtorno depressivo. No entanto, pelo fato de os estudos apresentaram uso de diferentes cepas e quantidade de probióticos, mais estudos são necessários para inferir de forma segura sobre o uso de probióticos e a relação entre microbiota intestinal e saúde mental.

**REFERÊNCIAS**

1. Diniz JP, Neves SAO, Vieira ML. Ação dos Neurotransmissores Envolvidos na Depressão; Ensaios, v. 24, n. 4, p. 437-443, 2020.
2. Rufino S. *et al.* Aspectos gerais, sintomas e diagnóstico da depressão. Rev. Saúde Foco, n.10, 2018.
3. Vedovato K, *et al.* O eixo intestino cérebro e o papel da serotonina. Arq. Ciênc. Saúde Unipar, v.18 n.1, p.33-42, 2014. doi: 10.25110/arqsaude.v18i1.2014.5156
4. Perobelli A, *et al.* Diretrizes Clínicas em Saúde Mental. Secretaria do Estado da Saúde do Espírito Santo. 1o edição. Vitória-ES, 2018.
5. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. Genes Brain Behav. 2014 Jan;13(1):69-86. doi: 10.1111/gbb.12109. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24286462.
6. França TB. *et al.* Efeitos de probióticos sobre o eixo microbiota-intestino-cérebro e o transtorno de ansiedade e depressão. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v. 7, n. 2, fev. 2021
7. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. Gut Pathog. 2009 [acesso Mar 19]; 1(1):6. Disponível em: https://doi.org/10.1186/1757-4749-1-6.
8. Slykerman RF, Hood F, Wickens K, Thompson JMD, Barthow C, R Murphy, Kang J, *et al.* Effect of Lactobacillus rhamnosus HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. EBioMedicine. 2017 [acesso Oct 24]; 159-165. Disponível em: https://doi.org/10.1016/ j.ebiom.2017.09.013.
9. Kazemi A, *et al.* Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial, Clinical Nutrition (2018), https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010
10. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajadadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M, Memarzadeh MR, Asemi Z, Esmaillzadeh A, Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, Nutrition (2015), doi: 10.1016/j.nut.2015.09. 003.
11. Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, *et al.* Probiotic Bifidobacterium longum NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. Gastroen- terology 2017;153(2):448e59.
12. Steenbergen L, *et al.* A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. Brain Behav. Immun. (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2015.04.003
13. Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijer RG, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression. Aust N Z J Psychiatry 2017. 0004867416686694.
14. Miyaoka *et al.* Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. Clinical Neuropharmacology, Volume 41, Number 5, September/October2018
15. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, Szulc A. Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. Psychoneuroendocrinology 2019; (100): 213–222.
16. Chahwan B, Kwan S, Isik A, Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. Journal of Affective Disorders 253 (2019) 317–326
17. Wallace CJK, Foster JA, Soares CN, Milev RV. The Effects of Probiotics on Symptoms of Depression: Protocol for a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. Neuropsychobiology 2020;79:108–116 DOI: 10.1159/000496406
18. Saulnier DM, Ringel Y, Heyman MB, Foster JA, Bercik P, Shulman RJ, *et al.* The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. Gut Microbes. 2013;4:17-27
19. Carvalho, Michelle & Yonamine, Camila & Dal Mas, Caroline & Nunes, Dayane & Hayashi, Mirian. (2017). Metabolismo do triptofano em transtornos mentais: um enfoque na esquizofrenia. VITTALLE - Revista de Ciências da Saúde. 29. 44-56. 10.14295/vittalle.v29i2.6550.
20. Tripolt NJ, Leber B, Blattl D, Eder M, Wonisch W, Scharnagl H, *et al.* Short communication: Effect of supplementation with Lactobacillus casei Shirota on insulin sensitivity, beta-cell function, and markers of endothelial function and inflammation in subjects with metabolic syndrome-a pilot study. J Dairy Sci. 2013;96:89-95.
21. Zarrati M, Salehi E, Nourijelyani K, Moﬁd V, Zadeh MJ, Najaﬁ F, Ghaﬂati Z, Bidad K, Chamari M, Karimi M, *et al.* Effects of probiotic yogurt on fat distribution and gene expression of proinﬂammatory factors in peripheral blood mononuclear cells in overweight and obese people with or without weight-loss diet. J. Am. Coll. Nutr. 2014,33, 417–425.
22. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, *et al.* Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. Br J Nutr. 2011;105:755-64.
23. Sun J, Wang F, Ling Z, *et al.* Clostridium butyricum attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic mice via modulation of gut microbiota. Brain Res 2016;1642:180–188
24. Kruijt A-W, Antypa N, Booij L, de Jong PJ, Glashouwer K, *et al.* (2013) Cognitive Reactivity, Implicit Associations, and the Incidence of Depression: A Two-Year Prospective Study. PLoS ONE 8(7): e70245. doi:10.1371/journal.pone.0070245.
25. Antypa N, Van der Does AJW, Penninx BWJH. Cognitive reactivity: Investigation of a potentially treatable marker of suicide risk in depression https://doi.org/10.1016/ j.jad.2009.06.013

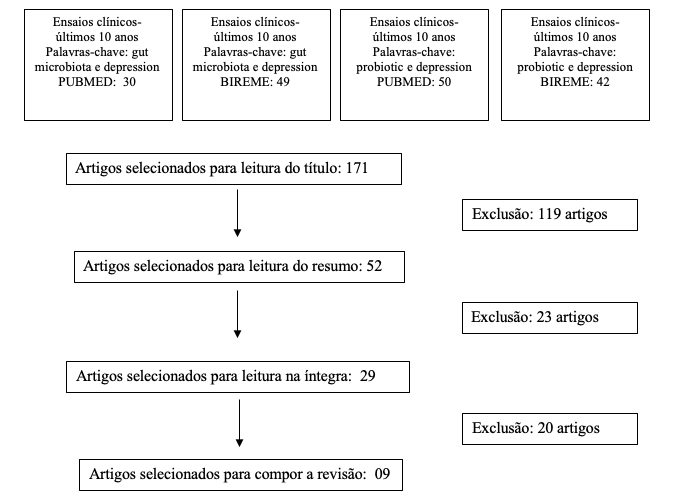
****

Figura 1. Fluxo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos para revisão.

**Tabela 1.** Ensaios clínicos randomizados sobre probióticos e depressão. (n=9).

ECR: Ensaio Clínico Randomizado SII: Síndrome do Intestino Irritável CFU: Unidades Formadoras de Colônia

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autor (ano)** | **Amostra** | **Idade**  **(anos)** | **Delineamento/**  **Seguimento** | **Grupos de Intervenções** |
| Akkasheh et al. (2016 | 40 ♀♂  Grupo probiótico: 20  Grupo placebo: 20 | 20 - 55 | ECR duplo cego  8 semanas | Grupo probiótico: uma cápsula por dia *= Lactobacillus acidophilus* (2x109 CFU/g*), Lactobacillus casei* (2x109 CFU/g) *e Bifidobacterium bifidum* (2x109 CFU/g)  - Grupo placebo: capsula com amido |
| Kazemi et al. (2019) | 110 ♀♂  Grupo probiótico = 38  Grupo placebo = 36  Grupo prebiótico = 36 | 18 - 50 | ECR duplo cego  8 semanas | - Grupo probiótico: *Lactobacillus helveticus* RO052 e *Bifidobacterium longum* RO175 (10 x 10 9 CFU) por 5g de sache  - Grupo placebo: xilitol, maltodextrina, ácido málico e sabor de ameixa  - Grupo prebiótico: galactooligossacarídeo e sabor de ameixa |
| Pinto Sanchez et al. (2017) | 44 adultos com diarreia, SII, depressão e ansiedade  Grupo probiótico = 22  Grupo placebo = 22 | 26 a 58 | ECR duplo cego  6 semanas | Grupo probiótico:  *Bifidobacterium longum* NCC3001  Grupo placebo: 1g de maltodextrina |
| Steenbergen et al. (2015) | 40 ♀♂  jovens adultos sem depressão ou histórico familiar, sem uso de medicamento  Grupo probiótico = 20  Grupo placebo = 20 | 19-20 | ECR  triplo-cego  4 semanas | Grupo probiótico: 1 sachê de 2g de uma mistura de probióticos = *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63*, Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24 e *Lactococcus lactis* W19 e W58  Grupo placebo: 1 sachê de 2g de amido de milho e maltodextrina |
| Romijn et al. (2017) | 79 ♀♂  Grupo probiótico = 40  Grupo placebo= 39 | >16 | ECR duplo-cego  8 semanas | Grupo probiótico: 1 sachê de 1,5g com *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 (3x109CFU)  Placebo: 1 sachê de 1,5g de xilitol, maltodextrina, ácido málico e sabor de ameixa |
| Miyaoka et al. (2018) | 40 ♀♂  pacientes em uso de antidepressivos  Grupo probiótico = 20  Placebo = 20 | 40 a 45 anos | ECR aberto  8 semanas | Grupo probiótico: na primeira semana 20mg 2 vezes ao dia e na segunda à oitava semana, 20mg 3x ao dia de *Clostridium butyticum* MIYAIRI 588  Grupo placebo:???? |
| Rudzki et al. (2018) | 79 ♀♂  pacientes com depressão  Grupo probiótico = 40  Grupo placebo= 39 | 22 a 40 | ECR duplo-cego  8 semanas | Grupo probiótico: 2 cápsulas ao dia, com 10x109 CFU de *Lactobacillus plantarum* 299v  Grupo placebo= cápsulas contendo celulose |
| Chahwan et al (2019) | 71 ♀♂  Pacientes com transtorno depressivo  Grupo probiótico: 34  Grupo placebo: 37 | 34 a 37 | ECR triplo-cego  8 semanas | Grupo probiótico: 2 sachês/dia de 2g de *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63*, Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24 e *Lactococcus lactis* W19 e W58  Grupo placebo: 2 sachês/dia de 2g de amido de milho e maltodextrina |
| Wallace et al (2020) | 108♀♂  Pacientes com transtorno depressivo  Grupo probiótico: 54  Grupo placebo: 54 | 18 a 65 | ECR duplo-cego  16 semanas | Grupo probiótico: sachê de 2g de *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175  Grupo placebo: pó liofilizado e microencapsulado |

**Tabela 2.** Principais resultados e perdas de seguimento dos ensaios clínicos randomizados selecionados nesta revisão (n=9).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Autor (ano)** | **Principais resultados** | **Perda de seguimento**  **(n)** |
| Akkasheh et al. (2016) | - Grupo probiótico: ↓escala BDI, ↓insulina, ↓ HOMA\_IR e PCRus | - |
| Kazemi et al. (2018) | - Média do BDI ↓grupo probiótico e com a suplementação prebiótica;  - A relação quinurenina/triptofano ↓grupo probiótico quando ajustado para isoleucina sérica;  - ↓ quinurenina/triptofano apenas no grupo probiótico;  - Pacientes com transtorno depressivo leve a moderado: suplemento probiótico resultou em ↓escala BDI. | 29 |
| Pinto-Sanchez et al. (2017) | - 14 pacientes que receberam probiótico apresentaram redução de 2 pontos ou mais na escala HAD, em comparação com 7 de 22 pacientes do grupo placebo na semana 6;  - Ingestão de probióticos não teve efeito significativo na ansiedade ou sintomas IBS;  - Grupo probiótico: ↑qualidade de vida;  - Grupo probiótico: ↓respostas aos estímulos emocionais negativos em diversas áreas do cérebro; ↓metilaminas e metabólitos aminoácidos aromáticos na urina e redução na escala HAD de depressão na semana 10. | - |
| Steenbergen et al. (2015) | - Grupo probiótico: ↓reatividade cognitiva geral para mau humor em comparação com o grupo placebo, incluindo ↓ruminação e de pensamentos negativos. | - |
| Romijn et al. (2017) | - Sem diferenças significativas na medição de resultado psicológico ou de biomarcadores sanguíneos entre os grupos probiótico e placebo;  - 23% dos pacientes do grupo probiótico: mudanças iguais ou maiores a 60% no MADRS comparado a 26% do grupo placebo. | 10 |
| Miyaoka et al. (2018) | - Terapia com o probiótico CBM588 em combinação com os antidepressivos gerou melhora na depressão em pacientes resistentes;  - ↓HAMD-17, BDI e BAI nos pacientes em tratamento com o probiótico CBM588 ao final das 8 semanas. | 5 |
| Rudzki et al. (2018) | - Melhora nas funções cognitivas no grupo de pacientes depressivos recebendo o probiótico; [L- quinurenina] no grupo recebendo o probiótico;  - ↑3-hidroxiquinurenina no grupo recebendo o probiótico; | 19 |
| Chahwan et al. (2019) | - Grupo probiótico: ↓reatividade cognitiva, principalmente no subgrupo com leve/moderada depressão;  - Probióticos: sem significativa alteração na microbiota dos indivíduos depressivos;  - Uso de probióticos afetou a variável psicológica associada com a susceptibilidade à depressão. | - |
| Wallace et all. (2021) | - ↓MADRS e QIDS-SR16 entre os tempos (semana 0, 4 e 8), ↓baseline e semana 4;  - ↓anedonia (SHAPS) entre os tempos, com ↓entre baseline e semana 4 e leve;  - ↓ansiedade (GAD-7 e STAI) entre os tempos, porém apenas em comparação com o baseline e semana 4;  - ↓qualidade de sono subjetiva (PSQI), entre semana 4 e semana 8. | - |

Legenda: BDI: Beck Depression Inventory; HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; IBS: Síndrome do Intestino Irritável. HAMD-17: Hamilton Depression Rating Scale; BAI: Beck Anxiety Inventory; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rate Scale; QIDS-SR16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology. SHAPS: Snaith-Hamilton Pleasure Scale; GAD-7: General Anxiety Disorder-7; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; PSQI: Índice de Qualidade do sono de Pittsburgh; CBM588: Clostridium butyricum MIYAIRI 588.