

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

MATEUS SUR

**IMPACTO DA ADIÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO ANTIDEPRESSIVO
EM PACIENTES COM DEPRESSÃO MAIOR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

**PASSO FUNDO, RS
2025**

MATEUS SUR

**IMPACTO DA ADIÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO ANTIDEPRESSIVO
EM PACIENTES COM DEPRESSÃO MAIOR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Passo Fundo (RS), como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Orientador: Prof. Me. Patrycia Chedid Danna

Coorientadora: Profa. Dra. Renata dos Santos Rabello

PASSO FUNDO, RS

2025

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Sur, Mateus

IMPACTO DA ADIÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO
ANTIDEPRESSIVO EM PACIENTES COM DEPRESSÃO MAIOR: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS /
Mateus Sur. -- 2025.

60 f.

Orientadora: Mestre Patrycia Chedid Danna

Co-orientadora: Doutora Renata dos Santos Rabello

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo,RS, 2025.

1. Depressão. 2. Probióticos. 3. Revisão Sistemática.
I. Danna, Patrycia Chedid, orient. II. Rabello, Renata
dos Santos, co-orient. III. Universidade Federal da
Fronteira Sul. IV. Título.

MATEUS SUR

**IMPACTO DA ADIÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO ANTIDEPRESSIVO
EM PACIENTES COM DEPRESSÃO MAIOR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE
ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS**

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Passo Fundo (RS), como requisito parcial para obtenção do título de Médico.

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em 25/11/2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Patricia Chedid Danna - UFFS
Orientador

Prof. Me. Rogério Tomasi Riffel - UFFS
Avaliador

Prof. Dr. Ricieri Mocelin – UFFS
Avaliador

APRESENTAÇÃO

O presente estudo, intitulado “Impacto da Adição de Probióticos no Tratamento Antidepressivo em Pacientes com Depressão Maior: Uma Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados”, foi realizado pelo acadêmico Mateus Sur, estudante do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) – campus Passo Fundo, sob a orientação da Professora Mestra Patricia Chedid Danna e coorientação da Professora Doutora Renata dos Santos Rabello. É requisito parcial para a obtenção do título de médico pela UFFS e está de acordo com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento de TC do Curso. Este volume é composto por três capítulos: Projeto de Pesquisa, Relatório de Pesquisa e Artigo Científico. O primeiro consiste no projeto de pesquisa, desenvolvido no Componente Curricular Trabalho de Curso I, no segundo semestre letivo de 2024. O Relatório da pesquisa encontra-se no segundo capítulo, tendo sido desenvolvido durante o Componente Curricular Trabalho de Curso II, no primeiro semestre letivo de 2025. O terceiro capítulo, formulado no segundo semestre letivo de 2025, traz o Artigo Científico, elaborado a partir da análise dos dados obtidos. O propósito deste estudo foi investigar a eficácia do uso de probióticos como coadjuvantes ao tratamento antidepressivo em pacientes com transtorno depressivo maior, avaliando se sua introdução em pacientes sob tratamento antidepressivo contribui para uma melhora adicional dos sintomas depressivos.

RESUMO

A depressão é um transtorno mental comum e incapacitante, frequentemente associado a sintomas persistentes como tristeza profunda, perda de interesse, fadiga, alterações no apetite e no sono. Apesar da disponibilidade de antidepressivos eficazes, muitos pacientes não alcançam remissão completa dos sintomas com o tratamento farmacológico isolado, o que motiva a investigação de estratégias terapêuticas complementares. Entre elas, os probióticos têm despertado crescente interesse por sua capacidade de modular a microbiota intestinal e influenciar o eixo intestino-cérebro, impactando processos neuroinflamatórios e neuroendócrinos relacionados ao humor. Este trabalho teve como objetivo investigar de maneira sistemática a eficácia e a segurança da adição de probióticos ao uso prévio de antidepressivos na redução dos sintomas depressivos em adultos diagnosticados com transtorno depressivo maior. Foi realizada uma revisão sistemática baseada nas diretrizes PRISMA, com busca nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus e APA PsycInfo. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, com grupo controle, publicados a partir de 2010, que avaliaram a introdução de probióticos em pacientes em uso de antidepressivos. Os desfechos foram avaliados por meio de escalas validadas de sintomas depressivos. Espera-se que os resultados desta revisão contribuam para a compreensão do potencial terapêutico dos probióticos como agentes adjuvantes, promovendo abordagens mais integradas e eficazes no manejo da depressão.

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior. Probióticos. Antidepressivos. Microbiota intestinal.

ABSTRACT

Depression is a common and disabling mental disorder, often associated with persistent symptoms such as deep sadness, loss of interest, fatigue, and changes in appetite and sleep. Despite the availability of effective antidepressants, many patients do not achieve full remission of symptoms with pharmacological treatment alone, which motivates the investigation of complementary therapeutic strategies. Among these, probiotics have attracted increasing interest for their ability to modulate the gut microbiota and influence the gut-brain axis, impacting neuroinflammatory and neuroendocrine processes related to mood. This study aimed to systematically investigate the efficacy and safety of adding probiotics to ongoing antidepressant treatment in reducing depressive symptoms in adults diagnosed with major depressive disorder. A systematic review was conducted based on PRISMA guidelines, with searches in the PubMed/MEDLINE, Scopus, and APA PsycInfo databases. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials published from 2010 onward were included, evaluating the introduction of probiotics in patients already using antidepressants. Outcomes were assessed using validated depression symptom scales. It is expected that the results of this review will contribute to understanding the therapeutic potential of probiotics as adjuvant agents, promoting more integrated and effective approaches to managing depression.

Keywords: Major depressive disorder. Probiotics. Antidepressants. Gut microbiota.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. DESENVOLVIMENTO	11
2.1.PROJETO DE PESQUISA	11
2.1.1.Tema	11
2.1.2.Problemas	11
2.1.3.Hipóteses	12
2.1.4.Objetivos	12
2.1.4.1.Objetivo Geral	12
2.1.4.2.Objetivo Específico	12
2.1.5.Justificativa	13
2.1.6.Referencial teórico	14
2.1.6.1.Depressão	14
2.1.6.1.1.Definição	14
2.1.6.1.2.Diagnóstico	14
2.1.6.1.3.Tratamento	15
2.1.6.1.4.Epidemiologia	16
2.1.6.1.5.Neurobiologia	16
2.1.6.2.Microbiota Intestinal	17
2.1.6.3.Eixo Intestino-Cérebro	18
2.1.6.4.Probióticos	19
2.1.6.5.Efeitos dos Probióticos na Depressão	19
2.1.6.6.Interação entre Microbiota e Neurotransmissores	21
2.1.7.Metodologia	22
2.1.7.1.Tipo de estudo	22
2.1.7.2.Estratégia de Pesquisa	23
2.1.7.3.Critérios de Inclusão	23
2.1.7.4.Resultados Esperados	24
2.1.7.5.Extração dos Dados	24
2.1.7.6.Análise dos Dados	24
2.1.7.7.Aspectos éticos	25

2.1.8.Recursos	25
2.1.9.Cronograma	25
2.1.10.Referências	26
2.1.11.Apêndices	30
2.2 Relatório de Pesquisa	31
3. Artigo Científico	34

1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma das principais causas de incapacidade global, impactando milhões de pessoas e representando um grande desafio para os sistemas de saúde em todo o mundo (Chahwan et al., 2019). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (World Health Organization, 2017), a depressão não apenas compromete a qualidade de vida dos indivíduos, mas também gera um impacto significativo nos sistemas de saúde e na economia global. Apesar dos avanços nas terapias farmacológicas e psicoterapêuticas, cerca de 30% dos pacientes não alcançam remissão completa dos sintomas após o tratamento (Collins et al., 2011; Trivedi et al., 2006), evidenciando a necessidade de novas abordagens terapêuticas. Nesse contexto, a hipótese do eixo intestino-cérebro tem ganhado destaque, sugerindo que a microbiota intestinal, composta por trilhões de bactérias, vírus e fungos, interage diretamente com o sistema nervoso central por meio de vias neurais, imunológicas e metabólicas (Mayer, 2011).

Em modelos animais de depressão, a suplementação com probióticos mostrou resultados promissores: cepas como *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* reduzem marcadores inflamatórios (TNF- α , IL-6) e aumentam a produção de serotonina no córtex pré-frontal, refletindo-se em menor imobilidade nos testes de comportamento depressivo (Evrensel e Ceylan, 2015). De maneira semelhante, *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 altera a expressão de receptores GABA no hipocampo e no córtex de roedores, diminuindo indicadores de ansiedade (Bravo et al., 2011). Esses achados indicam que a modulação da microbiota pode atenuar a inflamação sistêmica e fortalecer vias neuroquímicas ligadas ao humor, reforçando o potencial dos probióticos como coadjuvantes no tratamento de sintomas depressivos e ansiosos (Savignac et al., 2014; Wallace e Milev, 2017; Huang, Wang e Hu, 2016).

Contudo, nem todos os resultados observados em animais se traduzem diretamente em humanos, devido às diferenças fisiológicas e à complexidade dos circuitos neurocomportamentais nos pacientes (Seok et al., 2013). Por isso, apesar dos mecanismos de ação elucidarem a plausibilidade biológica, a comprovação clínica é indispensável (Dinan e Cryan, 2015). Ensaios clínicos recentes indicam que a adição de probióticos a indivíduos em tratamento antidepressivo estável pode resultar em melhora adicional dos sintomas depressivos (Kazemi et al., 2019;

Schaub et al., 2022), além de reduzir a reatividade cognitiva, favorecer a regulação emocional e diminuir a frequência de pensamentos ruminativos, todos fatores cruciais no tratamento do transtorno depressivo maior.

Embora existam várias revisões e meta-análises sobre probióticos e sintomas depressivos, por exemplo, a revisão sistemática de Liu et al. (2020), que analisou diversos ensaios clínicos randomizados de probióticos em transtornos depressivos gerais, e a recente network meta-analysis de Zhao et al. (2024), que comparou a eficácia e aceitabilidade de intervenções microbiota-alvo versus antidepressivos em adultos com transtorno depressivo maior, nenhuma delas se restringe exclusivamente a adultos em uso estável de antidepressivos sem mudança de dose ou troca de fármaco. Essas revisões abarcam populações e protocolos muito heterogêneos, não isolando o efeito adjuvante dos probióticos em regimes farmacológicos inalterados.

Nesse sentido, este trabalho teve como objetivo avaliar, em adultos com diagnóstico de transtorno depressivo maior (DSM ou CID) em uso estável de antidepressivos, se a adição de probióticos produz redução adicional dos sintomas depressivos, medidos pelas escalas psicométricas validadas, em comparação com placebo.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. PROJETO DE PESQUISA

2.1.1. Tema

Eficácia da adição de probióticos ao tratamento antidepressivo em pacientes com Transtorno Depressivo Maior.

2.1.2. Problemas

Pacientes com transtorno depressivo maior em uso de antidepressivos apresentam melhora adicional dos sintomas depressivos após a introdução de probióticos como coadjuvantes?

Probióticos multicepa apresentam maior eficácia clínica do que formulações

monocepa quando utilizados como coadjuvantes no tratamento do transtorno depressivo maior?

Existem potenciais efeitos adversos associados ao uso complementar de probióticos em pacientes tratados com antidepressivos?

2.1.3.Hipóteses

Espera-se que a introdução de probióticos em pacientes já em uso de antidepressivos resulte em uma melhora adicional discreta dos sintomas depressivos.

Presume-se que formulações probióticas multicepa são mais eficazes do que as monocepa na redução dos sintomas depressivos em adultos com transtorno depressivo maior em uso concomitante de antidepressivos.

Espera-se que os probióticos utilizados como coadjuvantes ao tratamento farmacológico da depressão apresentam poucos efeitos adversos.

2.1.4.Objetivos

2.1.4.1.Objetivo Geral

Investigar de maneira sistemática a eficácia e a segurança da adição de probióticos ao uso prévio de antidepressivos na redução dos sintomas depressivos em adultos diagnosticados com transtorno depressivo maior.

2.1.4.2.Objetivo Específico

Estimar a melhora adicional dos sintomas depressivos após a introdução de probióticos em pacientes com transtorno depressivo maior já em uso de antidepressivos, utilizando escalas psicométricas validadas.

Comparar a eficácia de formulações probióticas monocepa e multicepa na redução dos sintomas depressivos em adultos com transtorno depressivo maior em uso de antidepressivos.

Verificar a segurança do uso combinado de probióticos e antidepressivos para pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior.

2.1.5. Justificativa

A crescente prevalência dos transtornos depressivos e as limitações dos tratamentos convencionais, como os antidepressivos, reforçam a necessidade de investigar intervenções complementares que possam potencializar os efeitos terapêuticos e melhorar os desfechos clínicos. Embora os antidepressivos sejam amplamente utilizados, uma parcela significativa dos pacientes não atinge remissão completa dos sintomas, o que justifica a busca por abordagens adjuvantes.

Nos últimos anos, a relação entre a microbiota intestinal e a saúde mental tem despertado crescente interesse, especialmente diante da hipótese do eixo intestino-cérebro, que sugere que a modulação da microbiota pode influenciar sintomas neuropsiquiátricos, como a depressão. Nesse contexto, os probióticos surgem como uma estratégia promissora, capaz de restaurar o equilíbrio microbiano e, potencialmente, aumentar a eficácia do tratamento antidepressivo.

Entretanto, a evidência sobre o impacto dos probióticos como coadjuvantes ao tratamento farmacológico da depressão ainda é limitada, especialmente em populações diagnosticadas com transtorno depressivo maior que já fazem uso de antidepressivos. Dessa forma, a presente revisão sistemática justifica-se pela necessidade de avaliar, de maneira rigorosa, a eficácia e a segurança da adição de probióticos ao uso de antidepressivos, visando identificar possíveis benefícios clínicos adicionais.

Além disso, aprofundar a compreensão sobre como a modulação da microbiota intestinal pode influenciar o sistema nervoso central pode ampliar significativamente o conhecimento científico sobre os mecanismos biológicos envolvidos na depressão. Essa investigação pode, portanto, contribuir não apenas para a literatura acadêmica, mas também para a prática clínica, oferecendo estratégias integradas e individualizadas de tratamento com potencial para melhorar a qualidade de vida de pacientes que não respondem de forma plena às abordagens tradicionais.

2.1.6.Referencial teórico

2.1.6.1.Depressão

2.1.6.1.1. Definição

Segundo a American Psychiatric Association (APA, 2013), o transtorno depressivo maior é caracterizado por períodos de humor deprimido ou desinteresse por atividades, frequentemente acompanhados por sintomas como mudanças no apetite, no sono e nos níveis de energia.

A compreensão da depressão é complexa e multifacetada, envolvendo não apenas aspectos clínicos, mas também sociais e culturais. Estudos indicam que a experiência da depressão pode variar amplamente entre os indivíduos, com muitos apresentando episódios únicos e outros enfrentando recorrências ao longo da vida. Essa variabilidade sugere que a depressão não deve ser vista apenas como uma condição negativa, mas também como um fenômeno que pode ser influenciado por fatores contextuais e individuais (Monroe e Harkness, 2019; Rottenberg et al., 2018).

Além disso, a recorrência da depressão é um aspecto importante a ser considerado. Por fim, a história de episódios depressivos prévios está associada a um maior risco de recorrência (Barbuti et al. 2019).

2.1.6.1.2. Diagnóstico

De acordo com os critérios do DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), o diagnóstico de Transtorno Depressivo Maior (TDM) requer a presença de, pelo menos, um dos seguintes sintomas durante um período de duas semanas: humor deprimido, perda de interesse ou prazer, além de, pelo menos quatro dos seguintes sintomas: alterações no apetite ou peso, insônia ou hipersonia, agitação ou retardo psicomotor, fadiga, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva, dificuldade de concentração e pensamentos de morte ou suicídio. Os sintomas devem ser significativos na vida do paciente, além de não estarem ligados a outras condições psiquiátricas ou ao uso de medicamentos. (American Psychiatric Association, 2013).

Além dos critérios do DSM-5, a avaliação clínica deve considerar a duração e a gravidade dos sintomas, bem como a presença de comorbidades. Além disso, a

heterogeneidade dos sintomas depressivos pode dificultar o diagnóstico preciso (Kapur et al., 2012).

A utilização de instrumentos de triagem, como a Escala de Depressão de Hamilton ou o Inventário de Depressão de Beck, pode auxiliar na identificação de sintomas e na avaliação da gravidade da depressão. Esses instrumentos são valiosos para padronizar a avaliação e facilitar a comunicação entre profissionais de saúde (Furukava et al., 2020).

2.1.6.1.3. Tratamento

A escolha do tratamento deve ser individualizada, levando em consideração a gravidade dos sintomas, a história clínica do paciente e suas preferências pessoais (Uher et al., 2014).

Os antidepressivos são frequentemente utilizados como primeira linha de tratamento para a depressão maior. Entre os medicamentos mais comuns estão os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), como a sertralina, que demonstraram eficácia em diversos estudos clínicos (Cipriani et al., 2018). A escolha do antidepressivo pode ser influenciada por fatores como perfil de efeitos colaterais e comorbidades do paciente (Uher et al., 2014).

Além da farmacoterapia, a psicoterapia é uma abordagem eficaz no tratamento da depressão. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) é uma das modalidades mais estudadas e recomendadas, mostrando resultados positivos na redução dos sintomas depressivos e na prevenção de recaídas (Hollon et al., 2006).

A combinação de farmacoterapia e psicoterapia pode ser particularmente eficaz, especialmente em casos de depressão moderada a grave. O estudo STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) demonstrou que a combinação de tratamentos pode aumentar as taxas de remissão e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (Trivedi et al., 2006).

Além disso, intervenções não farmacológicas, como exercícios físicos e técnicas de relaxamento, têm sido cada vez mais reconhecidas como complementares no tratamento da depressão, contribuindo para a melhora do bem-estar geral (Murray et al., 2014).

Apesar da ampla variedade de opções terapêuticas disponíveis para o tratamento do transtorno depressivo maior, incluindo farmacoterapia, psicoterapia e

intervenções complementares, a remissão completa dos sintomas ainda é considerada rara em grande parte dos pacientes. Um estudo multicêntrico demonstram que apenas uma minoria atinge resposta total ao primeiro regime terapêutico, sendo frequente a necessidade de múltiplas intervenções ao longo do tempo (Trivedi et al., 2006). Tal cenário evidencia a complexidade do manejo da depressão e reforça a importância de investigar estratégias terapêuticas complementares, capazes de potencializar os efeitos dos tratamentos convencionais e promover melhor qualidade de vida aos pacientes.

2.1.6.1.4. Epidemiologia

A depressão é um dos transtornos mentais mais prevalentes em todo o mundo, afetando milhões de pessoas a cada ano. Estudos epidemiológicos indicam que a prevalência de Transtorno Depressivo Maior (TDM) varia entre 8,6% e 29,9% da população geral, com taxas mais elevadas observadas em grupos específicos, como adolescentes e mulheres (Kessler et al., 2012). A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica a depressão como uma das principais causas de incapacidade global, destacando sua relevância como um problema de saúde pública (World Health Organization, 2017).

A epidemiologia da depressão também revela que fatores sociodemográficos, como idade, sexo e nível socioeconômico, desempenham um papel significativo na sua manifestação. As mulheres apresentam taxas de prevalência mais altas em comparação aos homens, o que pode ser atribuído a uma combinação de fatores biológicos, psicológicos e sociais (Eaton et al., 1990). Além disso, a comorbidade com outras condições de saúde mental, como ansiedade e abuso de substâncias, é comum e pode complicar o diagnóstico e o tratamento (Henriksson et al., 1993).

2.1.6.1.5. Neurobiologia

A neurobiologia da depressão é um campo complexo que envolve a interação de fatores genéticos, neuroquímicos e ambientais. A hipótese monoaminérgica, que sugere que a depressão está relacionada à disfunção dos neurotransmissores monoaminas, como serotonina, norepinefrina e dopamina, tem sido uma das teorias predominantes na compreensão da patofisiologia da doença (Krishnan; Nestler, 2008). A redução na disponibilidade desses neurotransmissores está associada a

sintomas depressivos, e muitos antidepressivos visam restaurar seus níveis no cérebro (Fava et al., 2008).

Além das monoaminas, a neuroplasticidade tem ganhado destaque na pesquisa sobre depressão. Alterações na estrutura e na função neuronal, como a redução do volume do hipocampo e a diminuição da neurogênese, foram observadas em indivíduos com depressão (Krishnan; Nestler, 2008). Essas mudanças podem contribuir para a persistência dos sintomas e a recorrência da doença.

Recentemente, a pesquisa tem explorado a importância de circuitos neurais específicos e suas interações. Por exemplo, a conectividade funcional entre áreas do cérebro, como o córtex pré-frontal e o sistema límbico, tem sido associada a diferentes perfis de sintomas depressivos (Krishnan; Nestler, 2008). A identificação de biomarcadores neurofisiológicos, como padrões de atividade cerebral, pode oferecer novas perspectivas para o diagnóstico e o tratamento da depressão.

A compreensão da neurobiologia da depressão é fundamental para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes e personalizadas, visando não apenas aliviar os sintomas, mas também abordar as causas subjacentes da doença (Krishnan; Nestler, 2008).

2.1.6.2. Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal engloba a comunidade de microrganismos, como bactérias, archaea e pequenos eucariotos, que vivem no trato gastrointestinal humano. Este conceito tem ganhado destaque nas últimas décadas, especialmente com o avanço das tecnologias de sequenciamento e análise microbiológica, que permitem uma avaliação mais detalhada e econômica da diversidade microbiana e de suas atividades metabólicas (Quigley, 2017).

A microbiota intestinal consiste em trilhões de microrganismos que exercem funções essenciais para a saúde humana. Esses microrganismos estão envolvidos em processos metabólicos, na modulação do sistema imunológico e na manutenção da integridade da barreira intestinal. A interação entre a microbiota e o hospedeiro é complexa e pode influenciar a saúde e a predisposição a doenças (Ling et al., 2020).

A microbiota intestinal pode ser agrupada em diferentes “enterótipos”, que correspondem a perfis específicos de composição microbiana, variando de pessoa

para pessoa. Essa variação pode ser influenciada por fatores como dieta, idade, ambiente e uso de antibióticos (Khan e Adak, 2018). A resiliência da microbiota intestinal é fundamental para a manutenção da saúde, e alterações em sua composição podem estar associadas a condições como obesidade, diabetes, doenças inflamatórias intestinais e até distúrbios neuropsiquiátricos (Wang e Wang, 2016).

A modulação da microbiota intestinal surge como uma abordagem promissora para terapias. Estratégias como o uso de prebióticos, probióticos e transplante de microbiota fecal têm sido investigadas para restaurar a diversidade microbiana e tratar condições relacionadas a desequilíbrios na microbiota (Khan e Adak, 2018).

2.1.6.3.Eixo Intestino-Cérebro

O eixo intestino-cérebro refere-se à comunicação bidirecional entre o sistema gastrointestinal e o sistema nervoso central, sendo essencial para compreender como a microbiota intestinal interage com a saúde mental (Montiel-Castro et al., 2013). Cryan e Dinan (2012) destacam que a microbiota intestinal pode impactar tanto o cérebro quanto o comportamento por meio desse eixo, ressaltando a relevância dessa conexão. Além disso, alterações na composição microbiana estão associadas ao desenvolvimento de transtornos mentais, como depressão e ansiedade (Mulak; Bonaz, 2015).

A microbiota intestinal, formada por trilhões de microrganismos presentes no trato gastrointestinal, pode influenciar a saúde mental por meio da produção de neurotransmissores e outras moléculas bioativas. Por exemplo, a produção de serotonina, um neurotransmissor associado ao bem-estar, é influenciada pela microbiota, o que sugere que a saúde intestinal pode ter um impacto direto na saúde mental (Jameson; Hsiao, 2018).

A conexão entre a microbiota e a saúde mental é complexa, envolvendo mecanismos que ainda estão sendo compreendidos, mas as evidências indicam que intervenções focadas na modulação da microbiota intestinal podem oferecer um potencial terapêutico para condições psiquiátricas (Cryan; Dinan, 2012).

Entender o eixo intestino-cérebro é essencial para criar novas abordagens terapêuticas que integrem saúde mental e bem-estar físico, promovendo uma visão mais abrangente do cuidado psicológico. (Mayer et al., 2011).

2.1.6.4. Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, oferecem benefícios à saúde do hospedeiro. O termo foi criado por Lilly e Stillwell em 1965, inicialmente para se referir a substâncias liberadas por um organismo que estimulam o crescimento de outro (Gupta; Garg, 2010). Desde então, essa definição foi aprimorada e, em 2002, a FAO e a OMS passaram a reconhecê-los como “microrganismos vivos que proporcionam benefícios à saúde quando ingeridos em quantidades apropriadas” (Kim, 2019).

A pesquisa sobre probióticos tem se expandido significativamente, com estudos clínicos demonstrando que eles podem desempenhar um papel importante no tratamento de diversas doenças intestinais, como diarreia, síndrome do intestino irritável e colite (Williams, 2010). Além disso, os probióticos têm sido associados à modulação do sistema imunológico, ajudando a prevenir infecções e a reduzir a inflamação. A capacidade dos probióticos de interagir com o microbioma humano é um campo de estudo promissor, pois pode levar a novas abordagens terapêuticas para doenças associadas ao desequilíbrio da flora intestinal. (Kim et al., 2019).

Os principais tipos de probióticos incluem bactérias do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, além de leveduras como *Saccharomyces boulardii*. Essas cepas são amplamente estudadas e utilizadas devido aos seus efeitos benéficos comprovados na saúde intestinal e na modulação do microbioma humano (Gupta; Garg, 2010)). *Lactobacillus*, por exemplo, destaca-se por sua habilidade de fermentar açúcares e gerar ácido lático, contribuindo para a acidificação do ambiente intestinal e dificultando a proliferação de patógenos. Já as *Bifidobacterium* são predominantes no intestino de bebês e desempenham um papel crucial na digestão e na absorção de nutrientes (Kim et al., 2019).

A relação entre probióticos, microbiota intestinal e doenças é complexa e ainda está sendo investigada, mas já se sabe que a ingestão de probióticos pode ajudar a restaurar o equilíbrio da microbiota, especialmente após a administração de antibióticos (Williams, 2010).

2.1.6.5. Efeitos dos Probióticos na Depressão

Estudos iniciais, como o de Dinan e Cryan (2013), já indicavam a

possibilidade de que intervenções com probióticos poderiam exercer efeitos benéficos sobre transtornos de humor, incluindo a depressão. A partir desses achados, cresceu o interesse científico em investigar os probióticos como adjuvantes ao tratamento farmacológico convencional, especialmente em pacientes que não apresentam resposta satisfatória ao uso exclusivo de antidepressivos.

A elevada prevalência e a natureza recorrente da depressão têm incentivado a busca por abordagens terapêuticas complementares. Entre elas, os probióticos têm sido avaliados como potenciais coadjuvantes no tratamento do transtorno depressivo maior. Uma meta-análise conduzida por Liu et al. (2020) indicou que a suplementação com probióticos, quando associada a tratamentos convencionais, pode contribuir para a redução dos sintomas de depressão leve a moderada. Esses achados apontam para o potencial dos probióticos como uma estratégia complementar promissora, especialmente em pacientes com resposta parcial aos antidepressivos.

Os mecanismos pelos quais os probióticos podem influenciar a saúde mental incluem a modulação da inflamação e a interação com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que desempenha papel central na resposta ao estresse e na regulação do humor. Kazemi et al. (2018) discutem como a inflamação crônica pode estar associada à fisiopatologia da depressão, e os probióticos podem atuar reduzindo essa inflamação, promovendo um ambiente fisiológico mais favorável à estabilidade emocional. Além disso, a produção de neurotransmissores, como a serotonina, que é amplamente reconhecida por seu papel na regulação do humor, pode ser influenciada pela microbiota intestinal. Tais mecanismos fornecem embasamento teórico para o uso dos probióticos como agentes complementares no tratamento da depressão.

A pesquisa pré-clínica em modelos animais também oferece suporte à aplicação clínica dos probióticos. Certos psicobióticos demonstraram atividade antidepressiva e ansiolítica em roedores, possivelmente mediada pelo nervo vago e por sistemas neuroendócrinos (Schaub et al., 2022). Esses achados reforçam a relevância da comunicação intestino-cérebro como via terapêutica promissora, e têm motivado a condução de ensaios clínicos que avaliam o uso de probióticos como adjuvantes aos antidepressivos em humanos.

Apesar do crescente número de estudos, os resultados ainda apresentam

considerável variabilidade quanto à eficácia dos probióticos como adjuvantes ao tratamento antidepressivo. Enquanto alguns ensaios clínicos relatam reduções significativas nos escores de sintomas depressivos, outros mostram efeitos discretos ou estatisticamente não significativos, como observado no estudo de Romijn et al. (2017), que avaliou a suplementação com *Lactobacillus rhamnosus* GG em pacientes com sintomas depressivos persistentes e não encontrou diferenças relevantes entre os grupos intervenção e controle. Essa inconsistência pode ser atribuída a múltiplos fatores metodológicos, como a diversidade nas cepas utilizadas, variações na dose administrada, na duração da intervenção, nas escalas psicométricas aplicadas (como BDI, HAMD-17 ou MADRS) e nas características clínicas da população estudada. Além disso, muitos estudos incluem amostras pequenas ou altamente selecionadas, o que reduz o poder estatístico e limita a generalização dos resultados (Liu et al., 2020). Ainda assim, ensaios mais recentes com delineamento mais robusto e foco específico em adjuvância vêm demonstrando resultados mais consistentes, sugerindo que a padronização dos protocolos pode ser fundamental para comprovar a eficácia clínica dos probióticos nesse contexto.

Em geral, os efeitos colaterais associados ao uso de probióticos são raros e, quando presentes, tendem a ser leves e autolimitados, como desconforto gastrointestinal, flatulência ou diarreia temporária (Didari et al., 2014). Entretanto, em populações vulneráveis — como pacientes imunocomprometidos ou com doenças graves —, o uso de probióticos pode acarretar riscos mais significativos, incluindo infecções e complicações sistêmicas (Salminen et al., 1998).

A literatura sugere que, embora a maioria dos indivíduos saudáveis possa consumir probióticos sem efeitos adversos, é essencial que os profissionais de saúde considerem cuidadosamente as características individuais de cada paciente. Esse perfil de segurança favorável reforça o potencial dos probióticos como uma estratégia complementar no manejo da depressão.

2.1.6.6. Interação entre Microbiota e Neurotransmissores

A composição da microbiota pode afetar a biossíntese e o metabolismo de neurotransmissores, como dopamina, norepinefrina e GABA, alterando suas concentrações no sangue e, conseqüentemente, no cérebro, o que pode impactar a função cognitiva e o comportamento (Strandwitz, 2018; Dicks et al., 2021; Yang et

al., 2021).

A produção de neurotransmissores pela microbiota intestinal ocorre através da metabolização de substratos dietéticos e da síntese direta por bactérias. Por exemplo, a serotonina, um neurotransmissor crucial para a regulação do humor, é em grande parte sintetizada no intestino, onde a microbiota desempenha um papel essencial (Dicks et al., 2021). Além disso, a presença de determinadas cepas bacterianas está associada a níveis alterados de precursores de neurotransmissores, como o triptofano e a colina, que são fundamentais para a síntese de serotonina e acetilcolina, respectivamente (Strandwitz, 2018; Dicks et al., 2021).

Em modelos animais, como camundongos, revelaram que a ausência de microbiota resulta em alterações significativas nos níveis de neurotransmissores e seus precursores, evidenciando a influência da microbiota na sinalização neurotransmissora (Zhou et al., 2021). Além disso, a ativação do sistema imunológico periférico por endotoxinas produzidas pela microbiota pode contribuir para a inflamação do sistema nervoso central, um fator importante na patogênese de doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson (Dicks et al., 2021; Yang et al., 2021).

Assim, a modulação da microbiota intestinal surge como uma abordagem promissora para o tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos. Intervenções baseadas na microbiota têm mostrado potencial para alterar os níveis de neurotransmissores em humanos, embora mais pesquisas sejam necessárias para entender as implicações fisiológicas dessas alterações e como podem ser utilizadas terapêuticamente (Strandwitz, 2018; Zhou et al., 2021).

2.1.7. Metodologia

2.1.7.1. Tipo de estudo

Será realizado um estudo do tipo revisão sistemática, seguindo os critérios estabelecidos pelo *The PRISMA 2020 Statement: an updated guideline for reporting systematic reviews* (PAGE et al., 2020). A questão norteadora da pesquisa será fundamentada no acrônimo PICO: população (P), intervenção (I), controle (C) e “outcome”/desfecho (O), cujos componentes estarão descritos no quadro a seguir.

Quadro 1 - Pergunta norteadora da pesquisa

População (P)	Pacientes diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior em uso de antidepressivos
Intervenção (I)	Utilização de probióticos
Controle (C)	Utilização de placebo combinado ao tratamento farmacológico convencional
Desfecho (O)	Avaliar os níveis de depressão

Fonte: elaborado pelo autor, 2024

2.1.7.2.Estratégia de Pesquisa

As bases de dados que serão utilizadas no estudo incluirão MEDLINE/ PubMed, Scopus e APA PsycInfo. A seguinte estratégia de busca será aplicada e adaptada para cada base de artigo: (lactobacillus OR bifidobacterium OR "lactic acid bacteria" OR "probiotic bacteria" OR probiotic* OR probiotics OR "psychobiotic" OR "psychobiotics" OR "saccharomyces boulardii" OR "streptococcus thermophilus" OR "bacillus coagulans" OR "bacillus subtilis" OR "enterococcus faecium") AND (depress* OR "major depressive disorder" OR MDD OR depression) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]).

2.1.7.3.Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão para esta revisão serão: (1) ensaio clínico randomizado publicado, com delineamento duplo-cego e grupo controle; (2) administração de probióticos isolados ou combinados entre si; (3) pacientes em regime de antidepressivo estável, sem troca de fármaco ou mudança de dose, no período imediatamente anterior ao início da intervenção ou durante a intervenção; (4) adultos com diagnóstico de transtorno depressivo maior primário, de acordo com critérios clínicos (DSM ou CID); (5) avaliação dos sintomas depressivos antes e após a intervenção, por meio das escalas psicométricas validadas (tais como HAMD-17, BDI, MADRS, PHQ-9, HADS, QIDS, DASS-21); (6) publicações em língua inglesa; (7) estudos publicados depois de 2010.

Os estudos que não se enquadrarem nos critérios de inclusão serão

excluídos.

2.1.7.4. Resultados Esperados

Espera-se que a presente revisão sistemática contribua para esclarecer se a introdução de probióticos em pacientes que já faziam uso de antidepressivos está associada à melhora dos sintomas do transtorno depressivo maior. Busca-se, ainda, compreender se a modulação da microbiota intestinal pode representar uma estratégia terapêutica complementar eficaz no manejo da depressão. Caso seja identificada uma associação positiva, pretende-se também destacar quais fatores, como a cepa probiótica utilizada, a duração da intervenção e as características da amostra, podem estar relacionados a melhores desfechos clínicos.

2.1.7.5. Extração dos Dados

A triagem dos estudos será realizada com o auxílio do software Rayyan, permitindo a análise independente de títulos, resumos e textos completos por dois avaliadores. Em caso de discordância, um terceiro avaliador será responsável por revisar as discrepâncias e tomar a decisão final quanto à inclusão ou exclusão dos artigos.

Após a seleção, os dados dos estudos incluídos serão extraídos de forma sistemática e registrados em uma ficha padronizada (Apêndice 1). Serão coletadas informações como dados demográficos dos participantes, desenho experimental, protocolo de administração dos probióticos, escalas utilizadas para avaliação dos sintomas depressivos e os principais resultados observados.

2.1.7.6. Análise dos Dados

A análise metodológica dos estudos será realizada com base nas informações organizadas no Apêndice 1, permitindo a comparação estruturada entre os artigos incluídos. O risco de viés será avaliado utilizando a ferramenta Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2), assegurando a qualidade e a confiabilidade das evidências.

2.1.7.7. Aspectos éticos

Considerando-se que o presente trabalho é uma revisão sistemática, sendo, portanto, elaborado com dados de artigos aprovados e publicados, e em conformidade à Resolução No 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, não se faz necessária à submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa.

2.1.8. Recursos

Todos os recursos necessários para o desenvolvimento do projeto ficarão sob completa responsabilidade do autor sendo descritos a seguir no Quadro I.

Quadro 2 - Lista de recursos

Item	Quantidade	Valor Unitário	Total
Mac Mini M2	1	R\$ 4.499	R\$ 4.499
iPad Air 4th	1	R\$ 4.099,00	R\$ 4.099
Canetas	4	R\$ 2,50	R\$ 10,00
Impressões	100	R\$ 0,15	R\$ 15,00
Total	-	-	R\$ 8.623

Fonte: elaborado pelo autor, 2024

2.1.9. Cronograma

O estudo será realizado na Universidade Federal da Fronteira Sul, localizada em Passo Fundo, RS no período de janeiro de 2025 a dezembro de 2025.

Quadro 3 - Cronograma

Etapas	Jan/	Fev	Mar	Abr/	Mai/	Jun/	JuI/	Ago	Set/	Out/	Nov	Dez
	25	/25	/25	25	25	25	25	/25	25	25	/25	/25
Revisão de Literatura	X	X	X	X	X							
Coleta de Dados				X	X	X						
Análise dos Dados						X	X	X	X	X		
Redação do Artigo									X	X	X	
Divulgação dos Resultados												X

Fonte: elaborado pelo autor, 2024

2.1.10.Referências

- ADAK, A.; KHAN, M. R. An insight into gut microbiota and its functionalities. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 76, n. 3, p. 473-493, 2019. Disponível em: doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- BARBUTI, M. et al. Relationships between recurrence and polarity in major depressive disorders: pooled analysis of the BRIDGE and BRIDGE-II-MIX cohorts. **Journal of Affective Disorders**, v. 245, p. 1-8, 2019. Disponível em: doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.005
- BRAVO, J. A. et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 38, p. 16050–16055, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>
- CHAHWAN, Bahia 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, 2020. Disponível em: doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.097
- CIPRIANI, A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the treatment of major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. **The Lancet**, v. 391, n. 10128, p. 1357-1366, 2018. Disponível em: [doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- COLLINS, P. Y. et al. Grand challenges in global mental health. **Nature**, v. 475, n. 7354, p. 27–30, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/475027a>.
- CRYAN, J. F.; DINAN, T. G. Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 701-712, 2012. Disponível em: doi.org/10.1038/nrn3346
- DICKS, L. M. T.; HURN, D.; HERMANUS, D. Gut Bacteria and Neuropsychiatric Disorders. **Microorganisms**, v. 9, n. 2583, 2021. Disponível em: doi.org/10.3390/microorganisms9122583
- DIDARI, T. et al. A systematic review of the safety of probiotics. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 13, n. 2, p. 227-239, 2014. Disponível em: doi.org/10.1517/14740338.2014.872627.
- DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? **Neurogastroenterology & Motility**, v. 25, n. 9, p. 713-719, 2013. Disponível em: doi.org/10.1111/nmo.12198
- DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. The impact of gut microbiota on brain and behaviour:

implications for psychiatry. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, [S. I.], v. 18, n. 6, p. 552–558, nov. 2015. Disponível em: doi.org/10.1097/MCO.0000000000000221.

EATON, W. W. et al. Natural history of diagnostic interview schedule/DSM-IV major depression: the Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up. *American Journal of Psychiatry*, v. 147, n. 11, p. 1490-1496, 1990. Disponível em: doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830230023003

EVRENSEL, A.; CEYLAN, M. E. The gut-brain axis: The missing link in depression. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, v. 13, p. 239–244, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.9758/cpn.2015.13.3.239>.

FAVA, M. et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, v. 165, p. 342-351, 2008. Disponível em: doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06111868

FURUKAWA, T. A. et al. Translating the BDI and BDI-II into the HAMD and vice versa with equipercentile linking. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, v. 29, p. e24, 1–13, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S2045796019000088>.

GUPTA, V.; GARG, R. Probiotics. *Indian Journal of Medical Microbiology*, v. 27, n. 3, p. 202-209, 2009. Disponível em: doi.org/10.4103/0255-0857.53201

HENRIKSSON, M. M. et al. Mental disorders and comorbidity in suicide. *American Journal of Psychiatry*, v. 150, p. 935-940, 1993. Disponível em: doi.org/10.1176/ajp.150.6.935

HOLLON, S. D. et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Archives of General Psychiatry*, v. 63, n. 3, p. 200-207, 2006. Disponível em: doi.org/10.1001/archpsyc.62.4.417.

HUANG, R.; WANG, K.; HU, J. Effect of probiotics on depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, v. 8, p. 483, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu8080483>.

JAMESON, K. G.; HSIAO, E. Y. Linking the Gut Microbiota to a Brain Neurotransmitter. *Trends in Neurosciences*, v. 41, n. 6, p. 413-414, 2018. Disponível em: doi.org/10.1016/j.tins.2018.04.001

KAPUR, S. et al. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Molecular Psychiatry*, v. 17, n. 12, p. 1174-1179, 2012. Disponível em: doi.org/10.1038/mp.2012.105

KARAKULA-JUCHNOWICZ, Hanna et al. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol. *Nutrition journal*, 2020. Disponível em: doi.org/10.1186/s12937-019-0475-x

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**, v. 1, p. 1-10, 2019. Disponível em: doi.org/10.1016/j.clnu.2018.04.010

KESSLER, R. C. et al. Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. **International Journal of Methods in Psychiatric Research**, v. 21, p. 169-184, 2012. Disponível em: doi.org/10.1002/mpr.1359

KIM, H. B. et al. Probiotics and their role in gut microbiome-associated diseases. **Korean Society for Microbiology and Biotechnology**, 2019. Disponível em: doi.org/10.4014/jmb.1906.06064

KRISHNAN, V.; NESTLER, E. J. The molecular neurobiology of depression. **Nature**, v. 455, p. 894-902, 2008. Disponível em: doi.org/10.1038/nature07455

LING, Zongxin et al. Gut microbiota and aging. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 13, p. 3509-3534, 2020. Disponível em: doi.org/10.1080/10408398.2020.1867054

LIU, R. et al. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 1, p. 1-10, 2020. Disponível em: doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.03.023

MAYER, E. A. et al. Gut/brain axis and the microbiota. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 125, n. 3, p. 926-938, 2015. Disponível em: doi.org/10.1172/JCI76304

MONROE, S. M.; HARKNESS, K. L. Major Depression and Its Recurrences: Life Course Matters. **Annual Review of Clinical Psychology**, v. 120, n. 1, p. 329-357, 2022. Disponível em: doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072220-021440

MONTIEL-CASTRO, A. J. et al. The microbiota-gut-brain axis: Neurobehavioral correlates, health and sociality. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 7, p. 70, 2013. Disponível em: doi.org/10.3389/fnint.2013.00070

MULAK, A.; BONA, B. Brain-gut-microbiota axis in Parkinson's disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 37, p. 10609-10620, 2015. Disponível em: doi.org/10.3748/wjg.v21.i37.10609

MURRAY, C. J. L. et al. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries in 188 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **The Lancet**, v. 380, n. 9859, p. 2197-2223, 2014. Disponível em: doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61340-X

PAGE MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, The BMJ. BMJ Publishing Group; 2021.

QUIGLEY, E. M. M. (2017). Microbiota-Brain-Gut Axis and Neurodegenerative Diseases. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 17, n. 94, p. 1-8. Disponível em: doi.org/10.1007/s11910-017-0802-6

REININGHAUS, E. Z. et al. Concluding, four-week probiotic plus biotin supplementation, in inpatient individuals with a major depressive disorder diagnosis, showed an overall beneficial effect of clinical treatment. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 3422-3436, 2020. Disponível em: doi.org/10.3390/nu12113422

ROMIJN, Alexandra R. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus rhamnosus GG supplementation for persistent depressive symptoms. **Scientific Reports, [S.I.]**, v. 7, n. 1, p. 1–9, 2017. DOI: 10.1038/s41598-017-06477-0. Disponível em: doi.org/10.1177/0004867416686694

ROTTENBERG, J. et al. The curious neglect of high functioning after psychopathology: the case of depression. **Perspectives on Psychological Science**, v. 14, n. 4, p. 549-566, 2018. Disponível em: doi.org/10.1177/1745691618769868

SALMINEN, S. et al. Demonstration of safety of probiotics – a review. **International Journal of Food Microbiology**, v. 44, n. 1-2, p. 93-106, 1998. Disponível em: [doi.org/10.1016/s0168-1605\(98\)00128-7](https://doi.org/10.1016/s0168-1605(98)00128-7)

SAVIGNAC, H. M.; KIELY, B.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. Bifidobacteria exerts strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. **Neurogastroenterology and Motility**, v. 26, n. 11, p. 1615–1627, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/nmo.12427>

SCHAUB, A.-C. et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. **Journal of Affective Disorders**, v. 1, p. 1-10, 2022. Disponível em: doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z

SEOK, J. et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 110, n. 9, p. 3507–3512, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1073/pnas.1222878110>

STRANDWITZ, P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 19, n. 4, p. 217-229, 2018. Disponível em: doi.org/10.1016/j.brainres.2018.03.015

SUEZ, J. Et al. The concept of probiotics: a historical perspective. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 16, n. 1, p. 1-2, 2019. Disponível em: doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x

TRIVEDI, M. H. et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: a randomized controlled trial. **JAMA**, v. 296, n. 3, p. 263-272, 2006. Disponível em: doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.28

UHER, R. et al. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice

and research of changes from DSM-IV. **Depression and anxiety** v. 172, n. 31, p. 459-471, 2014. Disponível em: doi.org/10.1002/da.22217

WALLACE, C. J. K.; MILEV, R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: A systematic review. **Annals of General Psychiatry**, v. 16, p. 14, 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2.

WANG, H. X.; WANG, Y. P. Gut microbiota-brain axis. **Chinese Medical Journal**, v. 129, n. 19, p. 2373-2380, 2016. Disponível em: doi.org/10.4103/0366-6999.190667

WILLIAMS, N. T. Probiotics. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 67, n. 6, p. 450-458, 2010. Disponível em: doi.org/10.2146/ajhp090168

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: WHO, 2017.

YANG, X.; LOU, J.; SHAN, W.; et al. Pathophysiologic Role of Neurotransmitters in Digestive Diseases. **Frontiers in Physiology**, v. 12, p. 567650, 2021. Disponível em: doi.org/10.3389/fphys.2021.567650

ZHAO, S. et al. Probiotics for adults with major depressive disorder compared with antidepressants: a systematic review and network meta-analysis. **Nutrition Reviews**, v. 83, n. 1, p. 72–82, jan. 2024. doi:10.1093/nutrit/nuad171.

ZHOU, Y.; DANBOLT, N. C. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. **Journal of Neural Transmission**, v. 121, p. 799–817, 2014. Disponível em: doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8

2.1.11. Apêndices

Apêndice 1 – FICHA DE ANÁLISE DOS ARTIGOS

Título do Estudo: _____

Autores: _____

Ano de Publicação: _____

DOI: _____

Tipo de Estudo: _____

Número Total de Pacientes: _____

Características Demográficas (idade média, sexo, etnia, nível socioeconômico) _____

Critério Diagnóstico Utilizado _____

Tipo de Probiótico Utilizado: _____

Dose e Posologia: _____

Duração da Intervenção: _____

Via de Administração _____

Descrição do Grupo Controle: _____
Antidepressivo(s) Utilizado(s): _____
Método Estatístico Utilizado: _____
Softwares Utilizados: _____
Escala(s) de Avaliação da Depressão Utilizada(s) _____
Forma de Apresentação dos Dados _____
Escores em Cada Ponto de Intervenção do Desfecho Primário _____
Dados Qualitativos de Desfecho Primário _____
Outros Desfechos Relevantes: _____
Relato de Eventos Adversos: _____
Frequência e Tipo de Eventos Adversos: _____
Avaliação de Risco de Viés (RoB 2): _____
 Viés devido ao processo de randomização: _____
 Viés devido a desvios da intervenção pretendida: _____
 Viés devido a dados ausentes de desfecho: _____
 Viés na mensuração do desfecho: _____
 Viés na seleção do resultado relatado: _____
Conflito de Interesse e Financiamento: _____

2.2 RELATÓRIO DE PESQUISA

Conforme proposto no Componente Curricular Trabalho de Curso I, o projeto intitulado “Impacto da Adição de Probióticos no Tratamento Antidepressivo em Pacientes com Depressão Maior: Uma Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados” foi desenvolvido ao longo do primeiro semestre de 2025. O objetivo foi investigar, de forma sistemática, os efeitos da adição de probióticos ao tratamento antidepressivo pré-existente, avaliando sua eficácia e segurança na redução dos sintomas depressivos em adultos diagnosticados com transtorno depressivo maior.

A condução da revisão sistemática seguiu as diretrizes do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, com estruturação metodológica baseada no protocolo PRISMA. O estudo foi registrado na plataforma PROSPERO sob o número de identificação CRD420251018748.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e APA PsycInfo, utilizando descritores controlados e operadores booleanos, sendo

adaptada para cada base de artigos. A estratégia de busca empregada no PubMed foi: (lactobacillus OR bifidobacterium OR "lactic acid bacteria" OR "probiotic bacteria" OR probiotic* OR probiotics OR "psychobiotic" OR "psychobiotics" OR "saccharomyces boulardii" OR "streptococcus thermophilus" OR "bacillus coagulans" OR "bacillus subtilis" OR "enterococcus faecium") AND (depress* OR "major depressive disorder" OR MDD OR depression) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]).

A triagem dos estudos e a extração dos dados foram conduzidas de forma independente por dois revisores. Em casos de discordância, um terceiro avaliador foi responsável por dirimir as dúvidas. Inicialmente, foram identificados 1494 artigos, sendo 73 na PsycInfo, 705 na PubMed e 716 na Scopus. Após a remoção de duplicatas, 1113 estudos foram avaliados. A aplicação dos critérios de elegibilidade resultou na inclusão de 6 estudos.

Adotaram-se como critérios de inclusão apenas ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e com grupo controle, nos quais a intervenção consistiu na administração de probióticos em adultos com diagnóstico primário de transtorno depressivo maior, conforme DSM ou CID, que se encontravam em uso estável de antidepressivos no momento do recrutamento e que não alteraram fármaco ou dose durante a intervenção; os sintomas depressivos deviam ser avaliados antes e após a intervenção por meio das escalas BDI, HAM-D ou MADRS, em publicações em língua inglesa, desde que datadas de 2010 em diante.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada por meio da ferramenta Cochrane RoB 2.0, que analisa o risco de viés nos domínios de randomização, condução da intervenção, mensuração dos desfechos e relato seletivo. Os estudos demonstraram resultados favoráveis à adição de probióticos ao tratamento antidepressivo, com redução dos sintomas depressivos quando comparado ao grupo controle. No entanto, a magnitude do efeito variou conforme a cepa utilizada, posologia, duração da intervenção e características da amostra.

Com base nos resultados da revisão sistemática conduzida, elaborou-se o artigo científico correspondente. A redação foi direcionada à submissão na Brazilian Journal of Psychiatry (bjp.org.br), em virtude de seu elevado fator de impacto, ampla indexação internacional e enfoque em temas relevantes à prática clínica psiquiátrica.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

Impacto da Adição de Probióticos no Tratamento Antidepressivo em Pacientes com Depressão Maior: Uma Revisão Sistemática de Ensaios Clínicos Randomizados

Mateus Sur, ACAD
Patrycia Chedid Danna, MD, MSC
Renata dos Santos Rabello, DSC

RESUMO

Introdução: A depressão maior é uma condição crônica prevalente, com altas taxas de não resposta ao tratamento inicial. Evidências sugerem que a modulação da microbiota intestinal por probióticos pode complementar o tratamento antidepressivo.

Objetivo: Avaliar se a adição de probióticos ao uso estável (sem troca ou ajuste de dose nas quatro semanas anteriores ou durante o período da intervenção) de antidepressivos reduz os sintomas depressivos em adultos com transtorno depressivo maior, em comparação com placebo (grupo apenas com antidepressivo).

Métodos: Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, com grupo controle, publicados a partir de janeiro de 2010, que compararam probióticos a placebo em adultos (≥ 18 anos) diagnosticados por critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) ou Classificação Internacional de Doenças (CID), em uso estável de antidepressivos. Os desfechos primários envolveram medidas quantitativas de sintomas depressivos (ex.: HAMD-17, BDI, MADRS, PHQ-9). A busca (até 01/05/2025) abrangeu PubMed, Scopus e PsycInfo. Dois revisores independentes realizaram triagem e extração de dados. O risco de viés foi avaliado com a ferramenta RoB 2.0. Devido à heterogeneidade, não foi realizada meta-análise; a síntese foi narrativa. A revisão foi registrada no PROSPERO (CRD420251018748) e não recebeu financiamento externo. **Resultados:** Seis ensaios clínicos randomizados foram incluídos ($n = 414$ participantes; 208 no grupo probiótico + antidepressivo vs 206 placebo + antidepressivo). A maioria dos ECRs (5 de 6) demonstrou Hedges' g negativos, sugerindo tendência de melhora dos sintomas com o uso de probióticos. Apesar disso, em alguns estudos os intervalos de confiança cruzaram o zero, não confirmando significância estatística. Em protocolos multicepa por ≥ 8 semanas, a direção do efeito foi consistente (benefício maior que em protocolos mais curtos/monocepa). Eventos adversos foram leves e

não houve efeitos adversos graves. Devido a amostras pequenas e heterogeneidade, a certeza global é muito baixa. **Conclusão:** A adição de probióticos ao tratamento antidepressivo sugere um possível benefício clínico adicional na depressão maior, especialmente com multicepas e intervenções ≥ 8 semanas. Entretanto, a certeza da evidência é muito baixa (GRADE) devido a risco de viés, amostras pequenas, imprecisão e inconsistência entre estudos. Não é possível recomendar o uso rotineiro; são necessários ECRs maiores e padronizados

Palavras-chave: Transtorno depressivo maior; Probióticos; Antidepressivos; Revisão Sistemática

INTRODUÇÃO

A depressão é uma das principais causas de incapacidade global, impactando milhões de pessoas e representando um grande desafio para os sistemas de saúde em todo o mundo¹. De acordo com a Organização Mundial da Saúde², a depressão não apenas compromete a qualidade de vida dos indivíduos, mas também gera um impacto significativo nos sistemas de saúde e na economia global. Apesar dos avanços nas terapias farmacológicas e psicoterapêuticas, cerca de 30% dos pacientes não alcançam remissão completa dos sintomas após o tratamento^{3,4}, evidenciando a necessidade de novas abordagens terapêuticas. Nesse contexto, a hipótese do eixo intestino-cérebro tem ganhado destaque, sugerindo que a microbiota intestinal, composta por trilhões de bactérias, vírus e fungos, interage diretamente com o sistema nervoso central por meio de vias neurais, imunológicas e metabólicas⁵.

Em modelos animais de depressão, a suplementação com probióticos mostrou resultados promissores: cepas como *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* reduzem marcadores inflamatórios (TNF- α , IL-6) e aumentam a produção de serotonina no córtex pré-frontal, refletindo-se em menor imobilidade nos testes de comportamento depressivo⁶. De maneira semelhante, *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 altera a expressão de receptores GABA no hipocampo e no córtex de roedores, diminuindo indicadores de ansiedade⁷. Esses achados indicam que a modulação da microbiota pode atenuar a inflamação sistêmica e fortalecer vias neuroquímicas ligadas ao humor, reforçando o potencial dos probióticos como coadjuvantes no tratamento de sintomas depressivos e

ansiosos^{8,9,10}.

Contudo, nem todos os resultados observados em animais se traduzem diretamente em humanos, devido às diferenças fisiológicas e à complexidade dos circuitos neurocomportamentais nos pacientes¹⁴. Por isso, apesar dos mecanismos de ação elucidarem a plausibilidade biológica, a comprovação clínica é indispensável¹¹. Ensaios clínicos recentes indicam que a adição de probióticos a indivíduos em tratamento antidepressivo estável pode resultar em melhora adicional dos sintomas depressivos^{12,13}, além de reduzir a reatividade cognitiva, favorecer a regulação emocional e diminuir a frequência de pensamentos ruminativos, todos fatores cruciais no tratamento do transtorno depressivo maior.

Embora existam várias revisões e meta-análises sobre probióticos e sintomas depressivos, por exemplo, a revisão sistemática de Liu¹⁵, que analisou diversos ensaios clínicos randomizados de probióticos em transtornos depressivos gerais, e a recente network meta-analysis de Zhao¹⁶, que comparou a eficácia e aceitabilidade de intervenções microbiota-alvo versus antidepressivos em adultos com transtorno depressivo maior, nenhuma delas se restringe exclusivamente a adultos em uso estável de antidepressivos sem mudança de dose ou troca de fármaco. Essas revisões abarcam populações e protocolos muito heterogêneos, não isolando o efeito adjuvante dos probióticos em regimes farmacológicos inalterados.

Nesse sentido, este trabalho teve como objetivo avaliar, em adultos com diagnóstico de transtorno depressivo maior (DSM ou CID) em uso estável de antidepressivos, se a adição de probióticos produz redução adicional dos sintomas depressivos, medidos pelas escalas psicométricas validadas, em comparação com placebo.

METODOLOGIA

Estratégia de Busca

Foram realizadas buscas até 1 de maio de 2025 nas bases PubMed, Scopus e PsycInfo, acessadas por meio de plataformas web. No PubMed, empregaram-se termos MeSH e de texto livre relativos a cepas probióticas combinados a descritores de transtorno depressivo maior, com aplicação de filtros para ensaios clínicos randomizados segundo padronização Cochrane, sem filtro temporal e com restrição ao idioma inglês. Estratégias análogas foram adaptadas para Scopus e PsycInfo

(vide Apêndice 1).

Adicionalmente, até 1 de maio de 2025, procederam-se buscas em ClinicalTrials.gov e WHO ICTRP com os mesmos descritores, visando à identificação de ensaios clínicos não publicados. Foram também examinadas listas de referências de revisões sistemáticas relevantes e sites de sociedades científicas.

Crítérios de Elegibilidade

Foram elegíveis ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, com grupo controle placebo, publicados em periódicos revisados por pares no período de janeiro de 2010 a maio de 2025. A população incluída compreendeu adultos (≥ 18 anos) diagnosticados com transtorno depressivo maior (DSM ou CID) em uso estável de antidepressivos (sem troca ou ajuste de dose nas quatro semanas anteriores ou durante o período da intervenção). A intervenção consistiu em administração de probióticos, de cepa única ou multicepa, em qualquer forma e dosagem, desde que os estudos reportassem os escores de sintomas depressivos (HAMD-17, BDI, MADRS ou PHQ-9) no início e ao final da intervenção. Foram selecionados apenas estudos em língua inglesa. Excluíram-se protocolos, estudos sem randomização ou cegamento duplo, sem grupo controle, sem dados quantitativos de sintomas depressivos, sem uso estável de antidepressivos, publicações anteriores a 2010 e estudos que utilizam dados pré-publicados.

Seleção de Estudos e Extração de Dados

Os registros identificados foram importados para Rayyan, uma plataforma web de livre distribuição, onde duplicatas foram removidas manualmente. Dois revisores independentes realizaram triagem de títulos e resumos, seguidos de leitura completa dos textos, com divergências resolvidas por um terceiro avaliador. O fluxo de seleção de estudos está apresentado no diagrama PRISMA (Figura 1). Para extração dos dados, utilizou-se ficha padronizada, presente no Material Suplementar (Apêndice 2); um revisor extraiu e outro conferiu características do estudo (amostra, cepa, dose, duração, antidepressivo concomitante, grupo controle), desfechos primários (escores, variação absoluta, valor de p) e secundários (por exemplo, HAMA, IL-6), além de eventos adversos, financiamentos e conflitos de interesse. Para cada instrumento psicométrico, foi registrada a variação entre a linha de base e

o último ponto antes do término da intervenção; quando havia avaliações intermediárias, todas foram documentadas, mas apenas o endpoint mais longo foi utilizado na síntese comparativa. Em dois estudos (Schaub et al.¹³ e Arifdjanova et al.¹⁷) em que as médias e desvios-padrão não foram apresentados em tabelas, as variações absolutas foram estimadas a partir de percentuais e gráficos, conforme orientações do Cochrane Handbook²⁸, reconhecendo limitações de precisão.

Avaliação de Risco de Viés e Medidas de Efeito

A avaliação do risco de viés aplicou a ferramenta RoB 2.0 (Gráfico 1), considerando os domínios de geração de sequência, desvios da intervenção, dados ausentes, mensuração de desfechos e seleção de relatos de resultados. Dois revisores independentes atribuíram julgamentos (baixo risco, alguns riscos ou alto risco) para cada domínio, com consenso em casos de divergência. As medidas de efeito foram expressas como diferença média dos escores (HAMD-17, BDI, MADRS, PHQ-9) com intervalo de confiança de 95%.

Síntese dos Dados, Cálculo dos Tamanhos de Efeito e Avaliação da Evidência

Na síntese qualitativa, exploraram-se potenciais fontes de heterogeneidade com base em duas variáveis-chave: o tipo de formulação probiótica (monocepa versus multicepa) e a duração da intervenção (< 8 semanas versus ≥ 8 semanas). Embora os estudos não tenham sido sistematicamente agrupados em subgrupos formais, essas variáveis foram consideradas na interpretação dos achados. As características metodológicas dos estudos, incluindo tipo de cepa, dose, tempo de intervenção e uso concomitante de antidepressivos, foram organizadas na Tabela 1, enquanto os desfechos primários e suas medidas quantitativas de mudança nos escores de sintomas depressivos encontram-se detalhados na Tabela 2.

Para todos os estudos incluídos, obtiveram-se as médias e os desvios-padrão das mudanças nos escores de HAMD-17 (ou BDI-21, quando o HAMD-17 não estava disponível). A fim de garantir padronização e permitir comparabilidade direta entre os estudos, optou-se por calcular o Hedges' g com base em médias, desvios-padrão e tamanhos amostrais, uma vez que essa abordagem fornece uma estimativa uniforme da magnitude do efeito, independentemente dos modelos estatísticos utilizados nos estudos originais. Os efeitos padronizados calculados

podem ser visualizados na Tabela 3.

Por fim, a certeza da evidência foi julgada segundo os domínios do GRADE (risco de viés, consistência, precisão, viés de publicação e aplicabilidade clínica), com síntese apresentada na Tabela 4. Para o desfecho segurança, a avaliação GRADE considerou dois ensaios clínicos com relato de eventos adversos estruturado por grupo (Arifdjanova et al.¹⁷, Kazemi et al.¹², n = 174). Os demais estudos foram excluídos da síntese de segurança por ausência de dados comparáveis entre grupos ou por descrição incompleta dos eventos adversos.

Forest Plot Exploratório

Embora não tenha sido realizada uma meta-análise formal, foi construído um forest plot exploratório (Figura 2) a partir dos três estudos que utilizaram formulações multicepa e duração de intervenção ≥ 8 semanas, com o objetivo de visualizar a direção e a magnitude dos efeitos observados. Todas as escalas foram orientadas de modo que valores maiores indicassem piora da depressão; assim, Hedges' $g < 0$ favorece o probiótico (maior redução dos sintomas em relação ao placebo), enquanto Hedges' $g > 0$ favorece o placebo.

RESULTADOS

Seleção dos Estudos

A busca inicial resultou em 1494 registros: 705 em PubMed, 716 em Scopus e 73 em APA PsycInfo. Após remoção de 381 duplicatas no Rayyan, restaram 1113 registros únicos para triagem de título e resumo. Destes, 1081 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade (não serem ECRs duplo-cegos, não manterem uso estável de antidepressivo ou não relatarem desfechos quantitativos de depressão). Dos 32 artigos avaliados em texto completo, 26 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade (ver Apêndice 3). As principais razões de exclusão foram: (i) Pacientes sem regime antidepressivo estável ou informação ausente sobre o tratamento (n = 19); (ii) Não atendimento aos critérios diagnósticos para transtorno depressivo maior (n = 4); (iii) Ausência de desfechos em sintomas depressivos como variável primária (n = 1); (iv) Uso de matrizes alimentares em vez de suplementos de probióticos isolados (n = 1); (v) Estudos de aceitabilidade/tolerabilidade sem delineamento de ensaio clínico randomizado duplo-cego (n = 1).

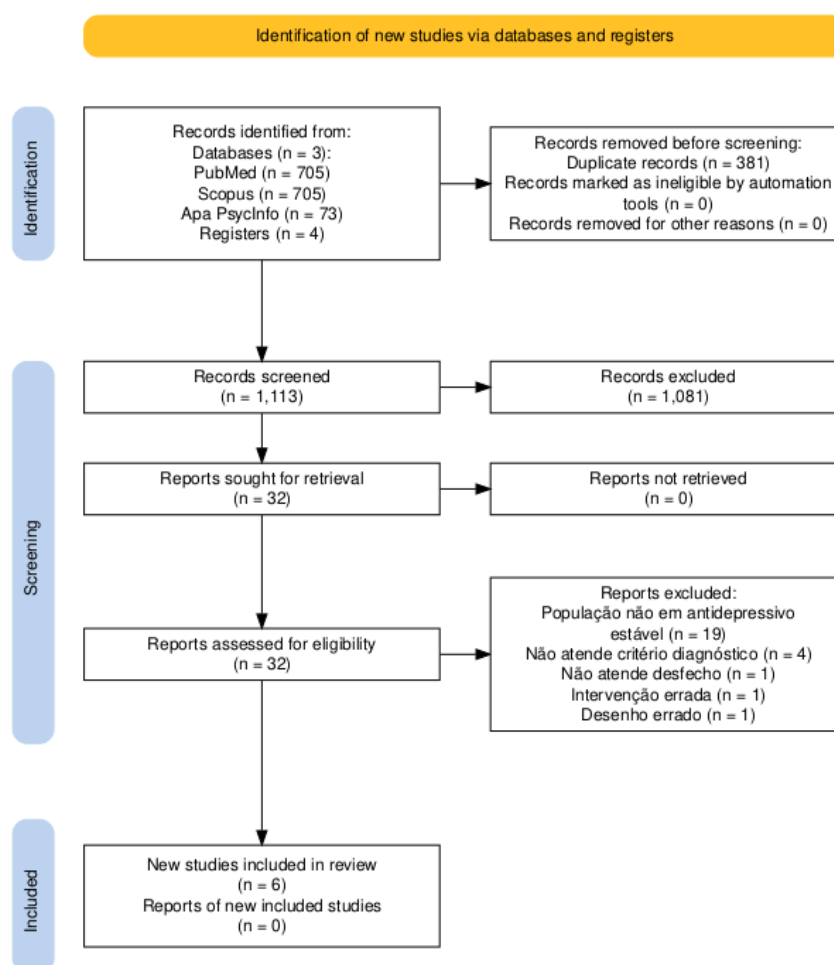
Ao final da triagem de texto completo, seis estudos foram incluídos na síntese narrativa (Figura 1).

Além disso, foram identificados quatro registros em ClinicalTrials.gov e WHO ICTRP que satisfaziam todos os critérios de elegibilidade, mas não apresentavam resultados publicados até 1 de maio de 2025:

- NCT02957591 – finalizado em janeiro de 2020.
- NCT03277586 – status de finalização abril de 2023.
- NCT05280015 – concluído em dezembro de 2024.
- CTRI/2025/02/079953 – concluído em fevereiro de 2025.

Esses estudos não puderam ser incluídos na síntese quantitativa por ausência de dados primários, mas foram considerados na avaliação do viés de publicação.

Figura 1. Aplicação do fluxograma PRISMA para a seleção dos estudos elegíveis



Características dos Estudos Incluídos

A Tabela 1 resume as características dos seis ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, com grupo controle, que avaliaram probióticos como coadjuvantes a antidepressivos em adultos com transtorno depressivo maior. Todos pacientes se mantiveram em dose estável de antidepressivo por pelo menos quatro semanas antes da intervenção e durante a intervenção. O número de participantes variou de 32 a 119, com idades médias de 31,7 a 39,4 anos e proporções de mulheres entre 62,2% e 100%. As intervenções duraram de 4 a 8 semanas, utilizando cepas únicas ou multicepas. Os desfechos primários incluíram HAMD-17, BDI-21, e desfechos secundários como ansiedade (HAMA ou GAD-7), sintomas gerais (IDS-SR ou DSSS) e função sexual (FSFI).

Tabela 1. Caracterização dos estudos selecionados

Estudo	n (Prob/Plac)	Idade Média \pm DP (anos)	% Mulheres	Dose	Duração	Esca-la Pri-mária	Cepa	Antidepressivo(s) Con-comitante
Kazemi et al. ¹²	28/27	36,5 \pm 8,0	70,9%	1cp de 10 \times 10 ⁹	8	BDI-21, HAMD-17	L. helveticus R0052 + B. longum R0175	Sertralina, Fluoxetina, Citalopram ou Amitriptilina
Schaub et al. ¹³	21/26	39,4 \pm 11,5	67%	1cp de 900 \times 10 ⁹	4	HAMD-17	Vivomixx® (multicepa)	Tratamento usual de antidepressivos (diversos SSRIs/SNRIs)
Nikolova et al. ¹⁸	25/24	31,7 \pm 9,8	80%	4cp de 8 \times 10 ⁹	8	HAMD-17, IDS-SR,	Bio-Kult Advanced (multicepa)	SSRIs (92%), SNRIs (6%), outros (2%)
Hashemi-Mohammadabad et al. ¹⁹	58/54	35,0 \pm 6,8	100%	1cp de 8 \times 10 ⁹	8	HAMD-17	Lactofem (multicepa)	SSRIs (Citalopram 60%; Fluoxetina 12,1%; Paroxetina 5,2%; Sertralina 8,6%; Escitalopram 13,8%)
Lin et al. ²⁰	16/16	39,3 \pm 13,96	75%	1 cp de 60 \times 10 ⁹	8	HAMD-17, DSSS	L. plantarum PS128	SSRIs/SNRIs (62,5% probiótico; 37,5% placebo), outros antidepressivos

Estudo	n (Prob/Plac)	Idade Média ± DP (anos)	% Mulheres	Dose	Duração	Esca-la Pri-mária	Cepa	Antidepressivo(s) Con-comitante
Arifdjaj-nova et al. ¹⁷	60/59	32,9 ± 6,1	62,2%	6cp de 2 × 10 ⁹	6	HAMD -17	Bac-Set Forte (multice-pa)	Escitalopram 10 mg/dia

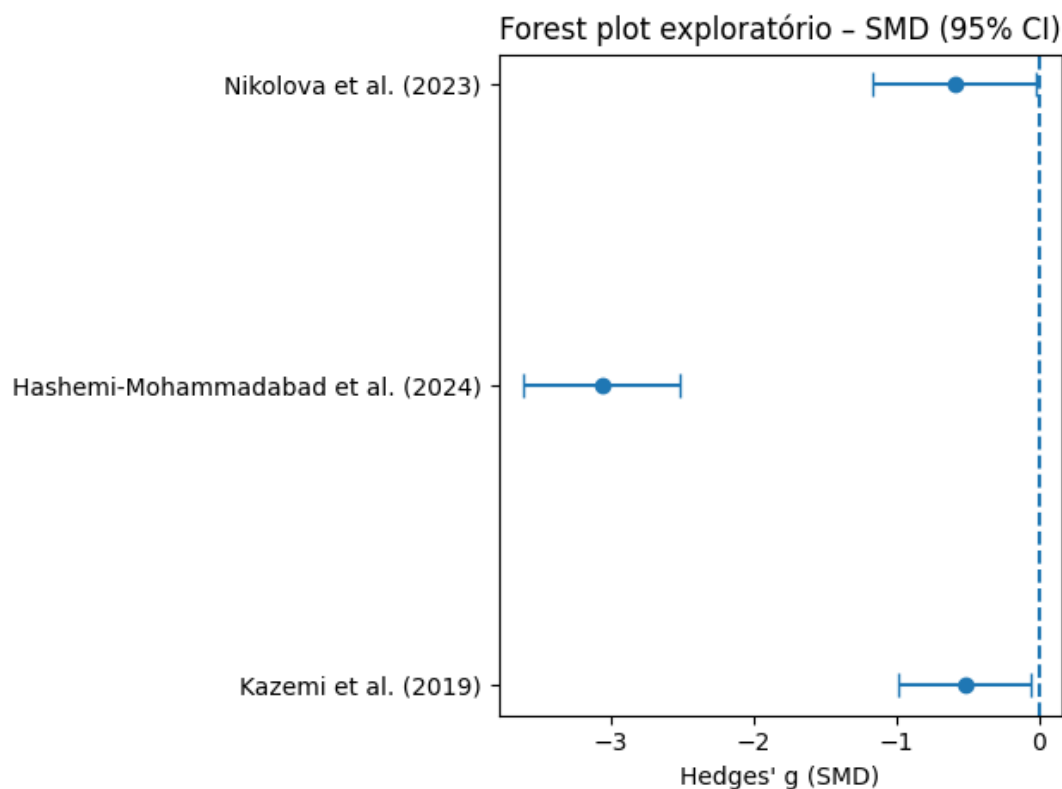
Fonte: Elaborado pelos autores com base nos dados extraídos dos estudos incluídos nesta revisão.

Efeito de Probióticos multicepa em uso por ≥ 8 semanas

Conforme apresentado na Figura 2, optou-se por incluir no forest plot apenas os três estudos que avaliaram probióticos multicepa administrados por ≥ 8 semanas (Kazemi et al.¹²; Nikolova et al.¹⁸; Hashemi-Mohammadabad et al.¹⁹), de modo a reduzir a heterogeneidade clínica e tornar os efeitos mais comparáveis. Esses ensaios mostraram reduções significativas nos sintomas depressivos, com Hedges' g variando de aproximadamente -0,517 a -3,05, o que representa efeitos pequenos a grandes de acordo com a classificação convencional.

Os intervalos de confiança observados apresentaram ampla variação, refletindo o tamanho amostral reduzido e a heterogeneidade metodológica dos estudos. Apesar disso, a direção do efeito manteve-se semelhante entre as investigações incluídas, conforme ilustrado no forest plot exploratório. Não foram estimadas medidas formais de heterogeneidade, uma vez que não foi conduzida meta-análise quantitativa. A variação entre os resultados pode estar relacionada a diferenças relevantes nos delineamentos e nas populações estudadas, como o uso de distintas escalas de avaliação (HAMD-17 ou BDI-21), variações nas cepas e combinações probióticas, nas doses administradas e na duração das intervenções. Esses fatores podem influenciar a magnitude do efeito e devem ser considerados na interpretação dos achados. Em cenários futuros com maior número de ensaios disponíveis, a aplicação de modelos de efeitos aleatórios seria recomendada para estimar de forma mais robusta a heterogeneidade entre estudos.

Figura 2. Forest plot exploratório dos tamanhos de efeito (Hedges' g) na redução dos escores de depressão em intervenções com probióticos multicepa ≥ 8 semanas.



Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados de Kazemi et al. (2019)¹², Nikolova et al. (2023)¹⁸ e Hashemi-Mohammadabad et al. (2024)¹⁹

Avaliação de Risco de Viés e Certeza das Evidências

O Gráfico 1 apresenta o julgamento de risco de viés com base na ferramenta Cochrane RoB 2.0. Três estudos (Nikolova et al.¹⁸, Hashemi-Mohammadabad et al.¹⁹, Schaub et al.¹³) mostraram risco global baixo em todos os domínios. Kazemi et al.¹² e Lin et al.²⁰ apresentaram “alguns riscos” devido a perdas moderadas de dados. Arifdjanova et al.¹⁷ teve “alguns riscos” em randomização e mensuração de desfechos, pois os detalhes de sequência de randomização e cegamento não foram totalmente especificados.

A certeza das evidências foi discutida com base nos cinco domínios do sistema GRADE (Tabela 4), risco de viés (avaliado pelo RoB 2.0), consistência dos resultados, precisão (tamanho amostral), viés de publicação e aplicabilidade clínica, sendo classificada como muito baixa, principalmente devido à heterogeneidade entre

os estudos e à imprecisão dos intervalos de confiança.

Conforme a Tabela 4, a certeza GRADE para redução de escores no HAMD-17 foi considerada muito baixa, devido ao algum risco de viés em metade dos estudos, amostras pequenas, inconsistência de resultados e risco de viés de publicação. Para eventos adversos leves, a certeza foi baixa.

Gráfico 1. Gráfico em semáforo - Avaliação de risco de viés Cochrane RoB 2.0

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Kazemi et al. (2019)						
Schaub et al. (2022)						
Nikolova et al. (2023)						
Hashemi-Mohammadabad et al. (2024)						
Lin et al. (2024)						
Arifdjanova et al. (2021)						

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Some concerns
 Low

Fonte: Elaborado pelos autores com base na ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0)²²

Tabela 4. Avaliação do grau de certeza GRADE

Desfecho	Nº Estudos (n de participantes)	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Viés de Publicação	Grado de Certeza
Redução de sintomas depressivos	6 (n=414)	Não grave	Grave (A)	Grave	Grave (B)	Altamente suspeito (C)	Muito Baixa
Eventos adversos	2 (n=174)	Não grave	Não grave	Não grave	Grave (D)	Altamente suspeito (C)	Baixa

Fonte: Elaborado pelos autores com base na avaliação GRADE dos estudos incluídos na presente

revisão.

(A) Inconsistência: variação relevante da magnitude e, em alguns estudos, da significância do efeito entre ensaios, em contexto de heterogeneidade clínica e metodológica (escalas distintas de desfecho; formulações/combinções probióticas e doses variadas; diferenças na duração da intervenção e no perfil das amostras). Não foram estimadas medidas formais de heterogeneidade por ausência de metanálise; o rebaixamento baseia-se em avaliação qualitativa da inconsistência.

(B) Imprecisão (síntese de eficácia): tamanho total da amostra abaixo da OIS para uma estimativa precisa; intervalos de confiança amplos e, por vezes, compatíveis tanto com benefício pequeno quanto com ausência de efeito clinicamente significativo.

(C) Viés de publicação: número reduzido de estudos e indícios de assimetria potencial (p. ex., ensaios pequenos com efeitos maiores; registros com estudos não publicados/sem resultados), impedindo avaliação robusta de viés de publicação; julgado altamente suspeito.

(D) Imprecisão (eventos adversos): poucos estudos e baixa contagem de eventos, com intervalos de confiança amplos e relato heterogêneo de desfechos de segurança, limitando a precisão das estimativas.

Desfechos Primários e Secundários

No estudo de Nikolova et al.¹⁸, 49 pacientes foram tratados por 8 semanas com Bio-Kult Advanced (14 cepas, 4 cápsulas de 8×10^9 UFC/dia). A redução média no HAMD-17 foi de $-7,67$ pontos no grupo intervenção versus $-6,21$ no placebo ($p = 0,19$). Embora o resultado primário não tenha alcançado significância, o efeito padronizado foi moderado ($g = -0,589$; IC 95% $-1,161$ a $0,018$). Houve ainda melhorias significativas nos desfechos secundários IDS-SR ($\Delta = -12,46$ vs. $-7,36$; $p = 0,04$) e HAMA ($\Delta = -7,63$ vs. $-5,15$; $p = 0,03$), reforçando um possível benefício clínico. Náusea leve foi relatada por 32% dos participantes do grupo probiótico.

Hashemi-Mohammadabad et al.¹⁹ tratou 112 mulheres com Lactofem (8×10^9 UFC/dia por 8 semanas). O grupo probiótico apresentou melhora significativa no HAMD-17 ($\Delta = -11,14$ vs. $-8,48$), embora os dados não tenham sido o foco primário da publicação. O efeito padronizado foi muito grande ($g = -3,058$; IC 95% $-3,603$ a $-2,513$), sugerindo uma magnitude de benefício substancial. Também foi observada melhora robusta na função sexual (FSFI: $\Delta = +13,69$ vs. $+3,55$; $p < 0,001$). Nenhum evento adverso foi reportado. O valor elevado de Hedges' g no estudo de Hashemi-Mohammadabad et al. (2024) decorre de um desvio-padrão combinado particularmente baixo (<1 ponto), o que, embora estatisticamente correto, pode não refletir com precisão a magnitude clínica do efeito. A interpretação deve considerar essa limitação.

Schaub et al.¹³ avaliou o uso de Vivomixx® (formulado com 8 cepas, 900×10^9 UFC/dia) durante 4 semanas em 47 adultos. A redução média no HAMD-17 foi estimada em $-6,5$ pontos no grupo probiótico, versus $-2,6$ no placebo, com

significância estatística ($p < 0,05$). O efeito padronizado foi pequeno a moderado ($g = -0,545$; IC 95% $-1,037$ a $-0,053$). Apesar disso, observou-se uma taxa de resposta superior no grupo probiótico (80% vs. 48%, $p = 0,06$). A adesão foi adequada e não houve eventos adversos graves.

Kazemi et al.¹² administrou uma combinação de *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 (10×10^9 UFC/dia) por 8 semanas em 81 pacientes. O grupo probiótico apresentou uma redução média de 9,25 pontos no BDI-21, contra 3,19 no placebo ($p = 0,008$). O efeito padronizado foi moderado (Hedges' $g = -0,517$; IC 95% $-0,980$ a $-0,054$), indicando benefício clínico relevante com significância estatística. Foram registrados 15 eventos gastrointestinais leves no grupo intervenção.

Lin et al.²⁰ administrou *L. plantarum* PS128 (60×10^9 UFC/dia) por 8 semanas em 32 participantes. Embora ambos os grupos (probiótico e placebo) apresentassem redução significativa no HAMD-17 ($p < 0,001$), não houve diferença entre os grupos ($p = 0,37$). Não houve eventos adversos significativos.

Arifdjanova et al.¹⁷ comparou Bac-Set Forte (6 cápsulas de 2×10^9) a placebo por 6 semanas em 119 pacientes utilizando escitalopram. A redução média no HAMD-17 foi estimada em $-6,94$ vs. $-5,24$, sem significância estatística ($p = 0,083$). O tamanho do efeito padronizado foi pequeno e impreciso ($g = -0,105$; IC 95% $-0,464$ a $0,255$), com intervalo de confiança que inclui zero. A taxa de resposta foi numericamente superior no grupo intervenção (84,1% vs. 69,9%), mas sem robustez estatística. Nenhum evento adverso foi relatado.

A tabela 2 sintetiza os desfechos primários encontrados nos estudos. Na Tabela 3 está sintetizado os efeitos padronizados (Hedges' g) e seus IC 95% para cada ensaio.

Tabela 2. Desfechos primários

Estudo	Δ médio (braço probiótico vs placebo)	p-valor	Subgrupo
Kazemi et al. ¹²	BDI-21: -9,25 vs -3,19	p = 0,008	Multicepa – 8 semanas
Schaub et al. ¹³	HAMD-17: -6,5 vs - 2,6	p < 0,05	Multicepa – 4 semanas
Nikolova et al. ¹⁸	HAMD-17: -7,67 vs - 6,21	p = 0,19	Multicepa – 8 semanas
Hashemi-Mohammadbabad et al. ¹⁹	HAMD-17: -11,14 vs - 8,48	p < 0,05	Multicepa – 8 semanas
Arifdjanova et al. ¹⁷	HAMD-17: -6,94 vs - 5,24	p = 0,083	Multicepa – 6 semanas
Lin et al. ²⁰	HAMD-17: -6,50 vs - 9,06	p = 0,37	Cepa única – 8 semanas

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados extraídos dos estudos incluídos na presente revisão.

Tabela 3. Medidas de efeito padronizado (Hedges' g), erro-padrão e IC 95%

Estudo	G (SMD)	IC 95% inf	IC 95% sup
Kazemi et al. ¹²	-0,517	-0,980	-0,054
Schaub et al. ¹³	-0,545	-1,037	-0,053
Nikolova et al. ¹⁸	-0,589	-1,161	0,018
Hashemi-Mohammadbabad et al. ¹⁹	-3,058	-3,603	-2,513
Arifdjanova et al. ¹⁷	-0,105	-0,464	0,255
Lin et al. ²⁰	0,355	-0,343	1,054

Fonte: Elaborado pelos autores a partir dos dados extraídos dos estudos incluídos na presente revisão.

Síntese dos Resultados

Os resultados variaram de acordo com o tipo de cepa, duração da intervenção, tamanho da amostra e instrumentos utilizados para mensuração dos sintomas depressivos. Estudos com cepas multicepa apresentaram mais consistência nos resultados. Em contraste, os estudos com cepas únicas mostraram resultados mistos. A duração da intervenção também influenciou os resultados, com protocolos de 8 semanas mostrando os efeitos mais robustos. O tamanho amostral maior (≥ 50 participantes) foi associado a maior consistência nos achados.

Análises de Sensibilidade

Como a síntese foi narrativa, não foram realizadas análises de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados.

Eventos Adversos

Entre os seis ECRs incluídos, dois relataram eventos adversos leves no braço probiótico (Kazemi: 15 eventos gastrointestinais leves; Nikolova: náusea leve em 32% do grupo probiótico). Três estudos reportaram ausência de EA significativos (Arifdjanova, Hashemi-Mohammadabad e Lin), e um (Schaub) mencionou apenas ausência de efeitos adversos graves, sem detalhar eventos leves. Nenhum ensaio relatou eventos graves ou descontinuação por efeitos adversos.

DISCUSSÃO

Síntese dos achados principais

Foram incluídos seis ECRs duplo-cegos (n = 414) que avaliaram probióticos como adjuvantes em pacientes com TDM sob antidepressivo estável. Recalculando as médias a partir da Tabela 2, em HAMD-17 (5 estudos) observou-se redução média ponderada de 8,3 pontos no grupo probiótico versus 6,3 no placebo (diferença \approx 2,0 pontos). Em BDI-21, há apenas um estudo com desfecho primário, com redução de 9,25 versus 3,19 pontos. Nos protocolos multicepa ≥ 8 semanas com HAMD-17, a média foi 9,4 versus 7,3 pontos, sugerindo benefício modesto adicional; entretanto, houve resultado favorável ao placebo em um ensaio com cepa única. Dada a heterogeneidade clínica/metodológica e a certeza muito baixa da evidência pelo GRADE, essas estimativas devem ser interpretadas com cautela e confirmadas em ECRs maiores e mais uniformes (cepas, doses e duração).

Forest plot exploratório

Além da síntese narrativa dos resultados, foi elaborado um forest plot exploratório (Figura 2) reunindo os três estudos multicepa ≥ 8 semanas (Kazemi et al.¹²; Nikolova et al.¹⁸; Hashemi-Mohammadabad et al.¹⁹), no qual foram plotados os valores de Hedges' g e seus IC 95%. O gráfico evidencia a direção consistente e a magnitude variou de pequena a grande, com predomínio de efeitos pequenos dos efeitos (com |g| variando de aproximadamente 0,517 a 3,06), reforçando o benefício adju-

vante dos multicepas na redução dos escores de HAMD-17. Apesar dos intervalos relativamente amplos, decorrentes da imprecisão estatística associada a amostras reduzidas e variações metodológicas, verifica-se a convergência dos achados narrativos.

Comparação com meta-análises anteriores

Em comparação com outros trabalhos, Zandifar et al.²⁵ (2025) conduziram uma meta-análise de efeitos aleatórios envolvendo 40 ECRs (3 179 participantes) e observaram um efeito pequeno dos probióticos em TDM (SMD = 0,29; Z = 2,13; I² = 91,7%). Zhao et al.¹⁶ (2024), por sua vez, aplicaram uma network meta-análise bayesiana em 42 RCTs e estimando um efeito moderado-baixo versus placebo (SMD ≈ -0,62; I² = 12,4%).

Em contraste, o presente estudo, baseado em síntese narrativa de seis ensaios clínicos randomizados (n = 414) envolvendo pacientes sob uso estável de antidepressivos, observou reduções médias nos escores de depressão HAMD-17/BDI-21 nos três estudos com probióticos multicepa e duração ≥ 8 semanas (Kazemi, Nikolova e Hashemi-Mohammadabad). Esses achados sugerem que a estabilidade farmacológica pode estar associada a maior consistência e magnitude do benefício clínico dos probióticos no transtorno depressivo maior.

Mecanismos biológicos

Do ponto de vista biológico, probióticos atuam na redução de IL-6 e TNF- α , no desvio do metabolismo do triptofano e na modulação vagal/GABA. O conjunto de achados se integra ao modelo bidirecional do eixo microbiota-intestino-cérebro, no qual probióticos mantêm a integridade da barreira intestinal, modulam respostas inflamatórias e influenciam a síntese de neurotransmissores¹¹. Probióticos multicepa, como Vivomixx® e Bio-Kult, demonstraram preservar enterótipos associados à resiliência psicológica e reduzir citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α)⁹. A redução da relação quinurenina/triptofano sugere inibição da via neurotóxica da quinurenina, favorecendo a disponibilidade de serotonina¹², enquanto a produção de ácidos graxos de cadeia curta pode regular o eixo HPA, diminuindo a liberação de cortisol e atenuando a resposta ao estresse¹⁰. A ausência de diferenças significativas em alguns estudos, como o de Lin et al.²⁰, pode refletir variabilidade interindividual dependente do microbioma basal e de fatores dietéticos.

Limitações

O rigor metodológico e a amplitude da busca — incluindo PubMed, Scopus, PsycInfo, ClinicalTrials.gov, WHO ICTRP e literatura cinzenta (pré-prints e repositórios acadêmicos) até 1º de maio de 2025 — foram adotados, mas múltiplas limitações restringem a generalização dos resultados. Em quatro estudos, as amostras eram pequenas (<50 indivíduos), o que aumenta o risco de erro tipo II e amplia os intervalos de confiança. Protocolos de apenas quatro semanas podem subestimar a magnitude da modulação microbiana, uma vez que alterações sustentadas na diversidade e na permeabilidade intestinal tendem a ocorrer após seis a oito semanas. A heterogeneidade nas formulações (monocepa vs. multicepa), dosagens (8×10^9 a 900×10^9 UFC/dia), duração das intervenções (4–8 semanas) e instrumentos de medida (HAMD-17, BDI-21, IDS-SR, FSFI) dificulta a condução de sínteses quantitativas. Embora seis estudos clínicos disponham de dados suficientes para estimar desvios-padrão, não foi realizada meta-análise de efeitos aleatórios para quantificar o efeito combinado, explorar subgrupos (por tipo de cepa, duração ou perfil demográfico) e avaliar a robustez dos achados. Adicionalmente, a ausência de descrição detalhada dos métodos de randomização, alocação oculta e avaliação independente da adesão compromete a precisão na avaliação de viés de desempenho e de detecção, conforme a ferramenta RoB 2.0. Fatores de confusão potenciais, como padrão alimentar (consumo de fibras, gorduras, alimentos fermentados)²³ e composição microbiana basal (por exemplo, presença de *Faecalibacterium prausnitzii*²⁴), podem ter influenciado a resposta à intervenção e devem ser controlados em investigações futuras.

Implicações Clínicas

Apesar do perfil de segurança favorável e da adesão satisfatória, os resultados devem ser interpretados com cautela em função da alta heterogeneidade e do número limitado de ensaios. Portanto, não recomenda-se a introdução rotineira de probióticos nos protocolos clínicos sem confirmação em estudos de maior porte e duração mínima de 12 semanas.

Entretanto, para fins de investigação controlada, sugere-se o seguinte protocolo experimental: em pacientes com transtorno depressivo maior que permanecem sintomáticos após pelo menos quatro semanas de antidepressivo estável, administrar suplementação com probióticos multicepa 8 semanas^{26,27}. Ao final desse período, a resposta clínica, definida como redução $\geq 50\%$ ²⁷ no escore do HAMD-17, deve orientar a decisão de estender o uso até 12 semanas ou interrompê-lo para evitar custos e intervenções desnecessárias. Além de monitorar escores de depressão e tolerabilidade gastrointestinal, é importante avaliar desfechos funcionais, como qualidade de vida.

Ensaio multicêntricos, com amostras ≥ 200 participantes, duração mínima de 12 semanas, estratificação por microbioma basal e inclusão de biomarcadores inflamatórios e de metabólômica plasmática são necessários para confirmar eficácia, segurança e mecanismos de ação.

CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática incluiu seis ensaios clínicos randomizados que avaliaram a adição de probióticos ao tratamento de depressão maior em adultos. Embora alguns estudos tenham reportado reduções modestas nos escores de sintomas depressivos e maiores taxas de resposta clínica em comparação ao placebo, a certeza da evidência foi classificada como muito baixa em razão de riscos de viés, amostras reduzidas, imprecisão nos intervalos de confiança e heterogeneidade quanto às cepas, dosagens e durações das intervenções.

Entre pacientes com TDM em uso estável de antidepressivos, os probióticos multicepa por ≥ 8 semanas mostraram reduções maiores de sintomas depressivos vs. placebo (g de $-0,6$ a $-3,1$ nos estudos) enquanto um ensaio monocepa não demonstrou benefício.

O perfil de segurança dos probióticos parece aceitável, com ocorrência praticamente exclusiva de eventos adversos leves, mas esse achado – avaliado com grau de evidência baixo – carece de validação em estudos de porte e duração maiores.

Dada a alta heterogeneidade metodológica e a ausência de dados de seguimento prolongado, as evidências atuais não sustentam a recomendação de probióticos em rotina clínica para pacientes com depressão maior. Recomenda-se novos

estudos multicêntricos, com amostras grandes (≥ 100 participantes por braço) e com padronização de formulações para confirmar eficácia, segurança e elucidar mecanismos de ação.

OUTRAS INFORMAÇÕES

Registro e Protocolo CRD420251018748. Não foram realizadas emendas ao protocolo após o registro no PROSPERO.

Financiamento Este estudo não recebeu nenhum tipo de financiamento externo.

Conflito de Interesse Os autores declararam não possuir conflitos de interesse relacionados ao presente trabalho.

Material Suplementar Vide Apêndices

REFERÊNCIAS

1. 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*. 2020;253:317–26. doi:10.1016/j.jad.2019.04.097.
2. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2017.
3. Collins PY, Patel V, Joestl SS, March D, Insel TR, Daar AS, et al. Grand challenges in global mental health. *Nature*. 2011;475(7354):27–30. doi:10.1038/475027a
4. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296(3):263–72. doi:10.1001/jama.296.3.263.
5. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest*. 2015;125(3):926–38. doi:10.1172/JCI76304
6. Evrensel A, Ceylan ME. The gut-brain axis: the missing link in depression. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13:239–44. doi:10.9758/cpn.2015.13.3.239
7. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16050–5. doi:10.1073/pnas.1102999108

8. Savignac HM, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria exerts strain-specific effects on stress-related behavior and physiology in BALB/c mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(11):1615–27. doi:10.1111/nmo.12427
9. Wallace CJK, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry.* 2017;16:14. doi:10.1186/s12991-017-0138-2
10. Huang R, Wang K, Hu J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2016;8:483. doi:10.3390/nu8080483
11. Dinan TG, Cryan JF. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(6):552–8. doi:10.1097/MCO.0000000000000221
12. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2019. doi:10.1016/j.clnu.2018.04.010.
13. Schaub AC, Schneider E, Vázquez-Castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JP, et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry.* 2022 Jun 3;12(1):227. doi:10.1038/s41398-022-01977-z
14. Seok J, Warren HS, Cuenca AG, Mindrinos MN, Baker HV, Xu W, et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(9):3507–12. doi:10.1073/pnas.1222878110
15. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;118:506–19. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.03.023.
16. Zhao S, Liang S, Tao J, Peng Y, Chen S, Wai HKF, et al. Probiotics for adults with major depressive disorder compared with antidepressants: a systematic review and network meta-analysis. *Nutr Rev.* 2024;83(1):72–82. doi:10.1093/nutrit/nuad171
17. Arifdjanova SR, Abrurakhmanova ZZ, Bizulya ES, Gumenyuk LN, Sorokina LE, Gerbali OY. The role of probiotics in combination therapy of depressive disorders. *Russ Open Med J.* 2021;10(1):e0109. doi:10.15275/rusomj.2021.0109

18. Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Acceptability, tolerability, and estimates of putative treatment effects of probiotics as adjunctive treatment in patients with depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2023;80(8):842–7. doi:10.1001/jamapsychiatry.2023.1817
19. Hashemi-Mohammadabad N, Taghavi SA, Lambert N, Moshtaghi R, Bazarganipour F, Sharifi M. Adjuvant administration of probiotic effects on sexual function in depressant women undergoing SSRIs treatment: a double-blinded randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2024;24:44. doi:10.1186/s12888-023-05429-w
20. Lin SKK, Kuo PH, Hsu CY, Chiu YH, Chen CH. The effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in patients with major depressive disorder: an eight-week double-blind, placebo-controlled study. *Asian J Psychiatry*. 2024;101:104210. doi:10.1016/j.ajp.2024.104210
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
22. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
23. Merino Del Portillo M, Clemente-Suárez VJ, Ruisoto P, Jimenez M, Ramos-Campo DJ, Beltran-Velasco AI, et al. Nutritional modulation of the gut–brain axis: a comprehensive review of dietary interventions in depression and anxiety management. *Metabolites*. 2024;14(10):549. doi:10.3390/metabo14100549
24. Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashirdes S, et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell*. 2018 Sep 6;174(6):1388–1405.e21. doi:10.1016/j.cell.2018.08.041
25. Zandifar A, Badrfam R, Mohammaditabar M, Kargar B, Goodarzi S, Hajjaligol A, et al. The effect of prebiotics and probiotics on levels of depression, anxiety, and cognitive function: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Brain Behav*. 2025 Mar;15(3):e70401. doi: 10.1002/brb3.70401.
26. 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 Mar;105(5):755–64. doi:10.1017/S0007114510004319
27. Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, et al. Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2016 Mar;32(3):315–20. doi:10.1016/j.nut.2015.09.003
28. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane; 2023. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A execução deste projeto permitiu a consolidação de competências centrais em epidemiologia, bioestatística e metodologia, além de evidenciar o papel das revisões sistemáticas no arcabouço da Medicina Baseada em Evidências. O percurso reforçou a indissociabilidade entre rigor metodológico e prática científica de qualidade, desde a formulação da pergunta até a síntese crítica dos resultados.

As competências desenvolvidas ao longo das disciplinas Trabalho de Curso I, II e III tendem a impactar positivamente a prática clínica dos egressos da Universidade Federal da Fronteira Sul, ao favorecer tomada de decisão alinhada às melhores evidências disponíveis e ao uso criterioso de ferramentas de avaliação crítica. Para além das tecnicidades, ressalta-se o compromisso do profissional de saúde com seu papel social, atuando como agente defensor e promotor da ciência, condição essencial para a melhoria contínua do cuidado e para o avanço responsável do conhecimento em saúde.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Apêndice 1

Estratégia PubMed

(lactobacillus OR bifidobacterium OR "lactic acid bacteria" OR "probiotic bacteria" OR probiotic* OR probiotics OR "psychobiotic" OR "psychobiotics" OR "saccharomyces boulardii" OR "streptococcus thermophilus" OR "bacillus coagulans" OR "bacillus subtilis" OR "enterococcus faecium") AND (depress* OR "major depressive disorder" OR MDD OR depression) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab])

Estratégia PsycInfo

TI,AB,SU((lactobacillus OR bifidobacterium OR "lactic acid bacteria" OR "probiotic bacteria" OR probiotic* OR probiotics OR psychobiotic* OR "saccharomyces boulardii" OR "streptococcus thermophilus" OR "bacillus coagulans" OR "bacillus subtilis" OR "enterococcus faecium")) AND TI,AB,SU((depress* OR "major depressive disorder" OR MDD OR depression)) AND TI,AB,SU((randomized OR placebo OR "drug therapy" OR randomly OR trial OR groups)) AND (MH "Randomized Controlled Trials" OR MH "Clinical Trials" OR MH "Drug Therapy")

Estratégia Scopus

TITLE-ABS-KEY((lactobacillus OR bifidobacterium OR "lactic acid bacteria" OR "probiotic bacteria" OR probiotic* OR psychobiotic* OR "saccharomyces boulardii" OR "streptococcus thermophilus" OR "bacillus coagulans" OR "bacillus subtilis" OR "enterococcus faecium") AND (depress* OR "major depressive disorder" OR MDD) AND (randomized OR placebo OR "drug therapy" OR randomly OR trial OR groups))

Apêndice 2

Título do Estudo: _____

Autores: _____

Ano de Publicação: _____

DOI: _____

Tipo de Estudo: _____

Número Total de Pacientes: _____

Características Demográficas (idade média, sexo, etnia, nível socioeconômico) _____

Critério Diagnóstico Utilizado _____

Tipo de Probiótico Utilizado: _____

Dose e Posologia: _____

Duração da Intervenção: _____

Via de Administração _____

Descrição do Grupo Controle: _____

Antidepressivo(s) Utilizado(s): _____

Método Estatístico Utilizado: _____

Softwares Utilizados: _____

Escala(s) de Avaliação da Depressão Utilizada(s) _____

Forma de Apresentação dos Dados _____

Escores em Cada Ponto de Intervenção do Desfecho Primário _____

Dados Qualitativos de Desfecho Primário _____

Outros Desfechos Relevantes: _____

Relato de Eventos Adversos: _____

Frequência e Tipo de Eventos Adversos: _____

Conflito de Interesse e Financiamento: _____

Apêndice 3

Título	Motivo da Exclusão
Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
Multi-Probiotics ameliorate Major depressive disorder and accompanying gastrointestinal syndromes via serotonergic system regulation.	Não atende desfecho
Effect of short-term, high-dose probiotic supplementation on cognition, related brain functions and BDNF in patients with depression: a secondary analysis of a randomized controlled trial.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
Probiotic Lactobacillus Plantarum 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente

Título	Motivo da Exclusão
Effects of Lactobacillus plantarum PS128 on Depressive Symptoms and Sleep Quality in Self-Reported Insomniacs: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
Effects of Fermented Milk Containing Lacticaseibacillus paracasei Strain Shirota on Constipation in Patients with Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.	Intervenção em produto alimentar, não probióticos isolados
Multispecies probiotic administration reduces emotional salience and improves mood in subjects with moderate depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled study.	Não atende critério diagnóstico
Examining immune-inflammatory mechanisms of probiotic supplementation in depression: secondary findings from a randomized clinical trial.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
Probiotic Lactobacillus plantarum 299v supplementation in patients with major depression in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial: A metabolomics study.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
The Efficacy, Safety, and Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results From an Open-Label Pilot Study.	Estudo de aceitabilidade/tolerabilidade, não RCT duplo-cego
Effects of a Psychobiotic Supplement on Serum Brain-derived Neurotrophic Factor Levels in Depressive Patients: A Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
The PROVIT Study-Effects of Multispecies Probiotic Add-on Treatment on Metabolomics in Major Depressive Disorder-A Randomized, Placebo-Controlled Trial.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
The interaction between kynurenine pathway, suicidal ideation and augmentation therapy with minocycline in patients with treatment-resistant depression.	Não atende critério diagnóstico
Effects of probiotic and magnesium co-supplementation on mood, cognition, intestinal barrier function and inflammation in individuals with obesity and depressed mood: A randomized, double-blind placebo-controlled clinical trial.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
Effect of Compound Lactic Acid Bacteria Capsules on the Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Patients with Depression and Diabetes: A Blinded Randomized Controlled Clinical Trial.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
The impact of ingestion of Bifidobacterium longum NCC3001 on perinatal anxiety and depressive symptoms: a randomized controlled trial.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
Probiotics may be useful for drug-induced liver dysfunction in patients with depression - A secondary analysis of a randomized clinical trial.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
The Influence of Probiotic Supplementation on Depressive Symptoms, Inflammation, and Oxidative Stress Parameters and Fecal Microbiota in Patients with Depression Depending on Metabolic Syndrome Comorbidity-PRO-DEMET Randomized Study Protocol.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
The effect of probiotic-fortified kefir on depression, appetite, oxidative stress, and inflammatory parameters in Iranian overweight and obese elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente

Título	Motivo da Exclusão
Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder-Preliminary Results of the PROVIT Study.	Não atende critério diagnóstico
Bacillus coagulans MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study.	População não em anti-depressivo estável ou informação ausente
Evaluation of the clinical efficacy of Pediococcus acidilactici CCFM6432 in alleviating depression.	Não atende critério diagnóstico