



**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFAMETRO
CURSO DE NUTRIÇÃO**

RENATA DE VASCONCELOS DAMASCENO

**SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE
TRANSTORNOS PSICOLÓGICOS EM ADULTOS: uma revisão integrativa.**

**FORTALEZA
2022**

RENATA DE VASCONCELOS DAMASCENO

**SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE
TRANSTORNOS PSICOLÓGICOS EM ADULTOS: uma revisão integrativa.**

Artigo TCC apresentado ao curso de Bacharel de Nutrição do Centro Universitário Fametro - UNIFAMETRO – como requisito para a obtenção do grau de bacharel, sob a orientação da prof.^a Me. Roberta Freitas Celedonio.

FORTALEZA
2022

RENATA DE VASCONCELOS DAMASCENO

SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS
PSICOLÓGICOS EM ADULTOS: uma revisão integrativa.

Artigo TCC apresentado no dia 27 de junho de 2022 como requisito para a obtenção do grau de bacharel em Nutrição do Centro Universitário Fаметro - UNIFAMETRO – tendo sido aprovado pela banca examinadora composta pelos professores abaixo:

BANCA EXAMINADORA

Profª. Me. Roberta Celedonio
Orientador – Centro Universitário Fаметro

Profª. Dra. Camila Pinheiro Pereira
Membro - Centro Universitário Fаметro

Profª. Me. Alane Nogueira Bezerra
Membro - Centro Universitário Fаметro

SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE TRANSTORNOS PSICOLÓGICOS EM ADULTOS: uma revisão integrativa.

Renata de Vasconcelos Damasceno¹

Roberta Freitas Celedonio²

RESUMO

Estudos sugerem que a microbiota intestinal e sua ligação ao eixo intestino-cérebro possui um importante papel na regulação das funções cerebrais, dessa forma, a suplementação de probióticos, modula o eixo intestino-cérebro, podendo afetar a atividade, humor e comportamento, portanto o seu uso pode ser benéfico contra transtornos psicológicos. O objetivo desta revisão foi compilar dados da literatura sobre os efeitos da suplementação de probióticos como tratamento alternativo de transtornos psicológicos em adultos. O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa (RI), para sua realização foram utilizados 8 artigos, e os seguintes passos do método da revisão integrativa de literatura: a identificação do problema; a busca da literatura (com a delimitação de palavras-chave, bases de dados e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão); a avaliação e a análise dos dados obtidos. As evidências encontradas nesta revisão indicam que a suplementação com probióticos apresenta potencial promissor no tratamento dos sintomas associados a transtorno de depressão maior (TDM), depressão leve e ansiedade em adultos. Determinadas cepas demonstram potencial efeito psicobiótico segundo as evidências como: *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri* NK33 e *Bifidobacterium teenis* NK98, *Lactobacillus plantarum* DR7, *Lactobacillus plantarum* P8, *Clostridium butyricum*, *Lactobacillus plantarum* PS128, PROVIT e *Ruminococcus gnavus*. Porém, ressalta-se a necessidade de pesquisas adicionais sobre esta potencial estratégia preventiva para a depressão e ansiedade, as evidências ainda são fracas e ainda há uma enorme lacuna de pesquisa que precisa ser preenchida nos próximos anos.

Palavras-chave: probióticos, depressão, ansiedade e adultos.

¹ Graduanda do curso de Nutrição do Centro Universitário Fаметro - Unifаметro

² Profa. Orientadora do curso de Nutrição do Centro Universitário Fаметro - Unifаметro

ABSTRACT

Studies suggest that the gut microbiota and its connection to the gut-brain axis play an important role in the regulation of brain functions, thus, probiotic supplementation modulates the gut-brain axis, which can affect activity, mood and behavior, therefore the its use may be beneficial against psychological disorders. The aim of this review was to compile data from the literature on the effects of probiotic supplementation as an alternative treatment of psychological disorders in adults. The present study is an integrative review (IR), for its accomplishment, 8 articles were used, and the following steps of the integrative literature review method: the identification of the problem; the literature search (with the delimitation of keywords, databases and application of inclusion and exclusion criteria); the evaluation and analysis of the data obtained. The evidence found in this review indicates that probiotic supplementation has promising potential in the treatment of symptoms associated with major depression disorder (MDD), mild depression, and anxiety in adults. Certain strains demonstrate a potencial psychobiotic effect according to evidence such as: *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri* NK33 and *Bifidobacteriumteenis* NK98, *Lactobacillus plantarum* DR7, *Lactobacillus plantarum* P8, *Clostridiumbutyricum*, *Lactobacillus plantarum* PS128, PROVIT and *Ruminococcusnavus*. However, there is a need for further research on this potential preventive strategy for depression and anxiety, the evidence is still weak and there is still a huge research gap that needs to be filled in the coming years.

Keywords: probiotics, depression, anxiety and adults.

1 INTRODUÇÃO

A microbiota humana é constituída por uma diversidade de microrganismos que vivem na superfície epidérmica e nas mucosas do trato gastrointestinal, possuindo a capacidade de promover alterações no equilíbrio da fisiologia do hospedeiro e sua saúde mental (CRYAN; DINAN, 2012). Esses microrganismos vivos, mais conhecidos como probióticos, possuem efeitos benéficos e podem ter sua ação relacionada a muitos mecanismos, como manter a integridade do revestimento gastrointestinal, reduzir a permeabilidade gastrointestinal, impedindo, assim, que bactérias e toxinas vazem do trato gastrointestinal (TGI) para a corrente sanguínea (WALLACE *et al.*, 2020).

Com os avanços nas pesquisas, já se sabe que trilhões de microrganismos colonizam o corpo humano, sendo o intestino o local que concentra maior quantidade, com cerca de 0,20kg de biomassa microbiana (SENDER *et al.*, 2016). Vários estudos sugerem que a microbiota presente no intestino e sua ligação ao eixo cérebro-intestino possui um importante papel na regulação das funções cerebrais, sendo relacionada a fatores emocionais, de comportamento, influenciando o desenvolvimento do cérebro e suas funções (BHARWANI *et al.*, 2016).

A depressão e a ansiedade são transtornos psicológicos complexos, estima-se que aproximadamente 4,4% da população mundial, ou seja, cerca de 320 milhões de pessoas, sofram de depressão e a ansiedade afete mais de 260 milhões. Foi realizado um estudo pela Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo o Brasil líder mundial na prevalência de transtornos de ansiedade (9,3% da população) e o quinto lugar nas taxas de depressão (cerca de 5,8% dos brasileiros, o que corresponde a 11,5 milhões de casos)(WHO, 2017).

Em geral, é normal coincidir no mesmo indivíduo distúrbios intestinais e mentais, sugerindo uma forte ligação entre o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal. O eixo intestino-cérebro se caracteriza por um complexo sistema de comunicação entres esses dois órgãos, sabe-se que seu papel vai além da manutenção da homeostase, integrando as funções intestinais periféricas aos núcleos cognitivo e emocional do cérebro, como o reflexo entérico, permeabilidade intestinal, estimulação do sistema imunológico e sinalização endócrina (TORO-BARBOSA *et al.*, 2020).

O desequilíbrio na proporção de bactérias intestinais tem sido notado em doenças fora do sistema digestivo, algumas evidências indicam que infecções entéricas

podem causar depressão e ansiedade, sendo diretamente ligadas a alterações na microbiota (TORO-BARBOSA *et al.*, 2020).

Dessa forma, a suplementação de probióticos, modula o eixo da microbiota intestino-cérebro, podendo afetar a atividade, humor e comportamento, portanto o seu uso pode ser benéfico contra distúrbios psicológicos e transtornos de ansiedade. Para essa finalidade, o uso de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e outras espécies podem ser utilizadas para melhorar a biodiversidade e a saúde da microbiota intestinal e para tratar distúrbios de ansiedade, por meio da melhoria do equilíbrio do eixo da microbiota intestinal sendo chamados de psicobióticos (GUALTIERI *et al.*, 2020).

Neste sentido, o estudo acerca dos benefícios dos probióticos como terapia alternativa no tratamento de transtornos psicológicos se torna relevante devido sua capacidade de influenciar de maneira positiva na sintomatologia e no estado inflamatório dos pacientes com ansiedade e depressão. O objetivo desta revisão foi compilar dados da literatura sobre os efeitos da suplementação de probióticos como tratamento alternativo de transtornos psicológicos em adultos.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa (RI), que é um método que permite síntese de conhecimento por meio de um processo sistemático e rigoroso, a condução da RI deve seguir os mesmos princípios recomendados de rigor metodológico no desenvolvimento de pesquisas. Este método é elaborado seguindo as seguintes etapas: elaboração da pergunta da revisão; busca e seleção dos estudos primários; extração de dados dos estudos; avaliação crítica dos estudos primários incluídos na revisão; síntese dos resultados da revisão e apresentação do método (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2019).

Para a realização deste estudo foram seguidos os seguintes passos do método da revisão integrativa da literatura: a identificação do problema; a busca da literatura (com a delimitação de palavras-chave, bases de dados e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão); a avaliação e a análise dos dados obtidos.

Para isso, inicialmente estabeleceu-se a estratégia PICO para elaboração da questão da pesquisa, em que o uso deste formato (acrônimo para patient, intervention, comparison, outcomes) pode contribuir na construção correta da pergunta da revisão, porém, deve-se salientar que na RI nem sempre é possível determinar todos os elementos da estratégia PICO (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2019).

Seguindo essa estratégia surgiu o seguinte questionamento: “A suplementação de probióticos auxiliam na redução dos sintomas de transtornos psicológicos em adultos?”

Para a realização da busca, foram utilizadas combinações entre as seguintes palavras-chave, consideradas descritores no DeCS (Descritores em Ciências de Saúde): Probióticos (*probiotics*), Microbiota (*microbiota*), Depressão (*depression*), Ansiedade (*anxiety*) e Adultos (*adults*). Os termos foram cruzados utilizando os operadores booleano *and* e *or*, conforme descrito no QUADRO 1.

QUADRO 1 – Grupos de descritores utilizados para a busca de dados.

GRUPO DE DESCRITORES	DESCRITORES (DECS) E PALAVRAS DE TEXTO	OPERADOR BOOLEANO
POPULAÇÃO (P)	Adult	AND
INTERVENÇÃO/ EXPOSIÇÃO (I/E)	Probiotics OR Microbiota	AND
DESFECHO (O)	Depression OR Depressive disorder OR anxiety	AND

Fonte: elaborado pela autora, 2022.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos em inglês, publicados nos últimos cinco anos, que apresentassem considerações sobre o papel dos probióticos no tratamento de depressão e ansiedade em adultos. Os critérios de exclusão dos estudos foram: artigos que não apresentassem considerações a respeito do tema, e do tipo revisão de literatura, livro, documento, manual e que estivessem duplicados.

A busca de dados pela combinação dos descritores foi realizada em maio de 2022 na base de dados PUBMED e foram encontrados 502 estudos. Após análise inicial permaneceram 381 trabalhos que haviam sido publicados nos últimos cinco anos, e posteriormente apenas 86 que correspondiam a ensaios clínicos. Após análise minuciosa quanto aos critérios de elegibilidade, 8 artigos foram selecionados para a presente pesquisa.

RESULTADOS

A partir da análise dos estudos foi possível observar a diversidade das publicações quanto aos países de origem como: Nova Zelândia, China, Japão, Austrália, Estados, Itália, dentre outros. Em relação ao ano de publicação, os artigos selecionados foram referentes ao período de 2017 a 2021, sendo a maior parte publicados no ano de 2019. No que se refere ao delineamento metodológico, as pesquisas eram ensaios clínicos do tipo randomizados, duplos-cego ou controlados por placebo, em que buscavam evidências sobre os benefícios dos probióticos no tratamento de transtornos psicológicos, como depressão e ansiedade. No que concerne ao tamanho amostral e período dos estudos, observaram-se estudos variando entre 11 até 156 participantes, e com duração de 28 dias até 12 semanas.

Uma diversidade de cepas foi estudada nos artigos, como: *Ruminococcus gnavus*, *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum*, probióticos multiespécies, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri* NK33 e *Bifidobacterium teenis* NK98, *Lactobacillus plantarum* DR7, *Lactobacillus plantarum* P8, *Clostridium butyricum*, *Lactobacillus plantarum* PS128 e PROVIT. Sendo a cepa mais estudada a *Lactobacillus plantarum* e suas variações.

No Quadro 2 são apresentados os artigos selecionados para essa revisão, que foram analisados segundo as seguintes informações: autoria, data e país de publicação, características da amostra, estratégias nutricionais, principais resultados, limitações e conclusão do estudo.

Quadro 2 – Descrição dos artigos selecionados para a revisão integrativa

Título/ Autoria (Ano de publicação)/ Local	Características da amostra/ Estratégia nutricional/ Tipo de estudo	Principais Resultados/ Questionário utilizado	Limitações/ Uso de medicamentos	Conclusão
<p><i>Probiotic Lactobacillus plantarum P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study</i></p> <p>Lew <i>et al</i>, 2018</p> <p>Malaysia; China.</p>	<p>Amostra: 103</p> <p>Idade: 31,7 ± 11,1 anos</p> <p>Sexo: feminino e masculino</p> <p>Duração: 12 semanas</p> <p>Cepa: <i>Lactobacillus plantarum P8</i></p> <p>Estratégia: Os participantes do estudo se submeteram a suplementação do probiótico <i>Lactobacillus plantarum P8</i>; 10 log UFC/dia, sendo 103 adultos estressados (P8 n=52, placebo n=51). Todos os indivíduos preencheram os critérios de estresse moderado ao diagnóstico usando o questionário PSS-10.</p> <p>Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado</p>	<p>No final do estudo, os indivíduos em P8 apresentaram escores reduzidos de estresse (p=0,048), ansiedade (p=0,031) e total pontuação (p=0,041) em comparação com placebo após 4 semanas, conforme avaliado pelo questionário DASS-42.</p> <p>Questionário utilizado: PSS-10: Critérios de estresse moderado ao diagnóstico.</p>	<p>A idade e o sexo podem influenciar o microbioma, uma amostra mais homogênia seria mais direcionada.</p> <p>Uso de medicação: Não.</p>	<p>Os presentes dados ilustram que <i>L. plantarum P8</i> é uma intervenção viável e natural para o alívio de sintomas selecionados de estresse, ansiedade, memória e cognitivos em adultos estressados.</p>
<p><i>Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective</i></p>	<p>Amostra: 40</p> <p>Idade: adultos</p> <p>Sexo: feminino e masculino</p> <p>Duração: 8 semanas</p> <p>Cepa: <i>Clostridium butyricum MIYAIRI</i></p>	<p>CBM588 (60mg/d) em combinação com antidepressivos (flvoxamina, paroxetina, escitalopram, duroxetina e sertralina) proporcionou melhora significativa na depressão. Todos os pacientes completaram o estudo e 70% responderam ao tratamento; a</p>	<p>O estudo apresenta uma amostra pequena. A dose do probiótico pode ter sido baixa para apresentar maior efeito.</p>	<p>Estes dados preliminares sugerem que o CBM588 em combinação com antidepressivos é eficaz e bem tolerado no tratamento da</p>

<p><i>Open-Label Trial</i></p> <p>Myiaokaet <i>al</i>, 2018.</p> <p>Izumo, Japão.</p>	<p>588 (CBM588) 60 mg/d.</p> <p>Estratégia: Foram incluídos pacientes internados e tratados com antidepressivos. Os pacientes foram randomizados para tratamento adjuvante com CBM588 (n=20) ou controle (n=20). O desfecho primário foi a alteração na pontuação da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton de 17 itens da linha de base até a semana 8.</p> <p>Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado.</p>	<p>taxa de remissão foi de 35,0%. Não ocorreram eventos adversos graves.</p> <p>Questionário utilizado: HAMD-17: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton-17.</p>	<p>Uso de medicação: Sim, antidepressivos.</p>	<p>DRT. Mais estudos usando um projeto maior, duplo-cego e de grupos paralelos são necessários para confirmar esses achados.</p>
<p><i>Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms.</i></p> <p>Chahwan B <i>et al</i>, 2019.</p> <p>Sydney, Australia; Amsterdam, the Netherlands.</p>	<p>Amostra: n = 71</p> <p>Idade: Adultos</p> <p>Sexo: feminino e masculino</p> <p>Duração: 8 semanas</p> <p>Cepa: <i>Ruminococcus gnavus</i>, Winclove's Ecologic® Barrier. Sachê de 2g (2x/dia).</p> <p>Estratégia: Os pacientes foram divididos em grupo probiótico e placebo aleatoriamente, e submetidos a suplementação de probióticos e placebo diariamente, durante 8 semanas. Foram comparados antes e depois da intervenção os marcadores de vulnerabilidade de depressão e a composição da microbiota</p>	<p>Todos os participantes do ensaio clínico tiveram melhora dos sintomas. Os participantes do grupo probiótico demonstraram uma redução significativamente maior na reatividade cognitiva em comparação com o grupo placebo, particularmente no subgrupo leve/moderado. Os probióticos não alteraram significativamente a microbiota de indivíduos deprimidos, no entanto, foi encontrada uma correlação significativa (p=0,04, correlação de Spearman) entre <i>Ruminococcus gnavus</i> e uma métrica de depressão (p=0,37 para escore de depressão DASS).</p>	<p>Houve uma alta taxa de atrito, atribuído às visitas semanais de acompanhamento. Além disso, a modulação da microbiota intestinal pode precisar de testes mais específicos para distinguir mudanças sutis.</p> <p>Uso de medicação: Não.</p>	<p>Embora a composição da microbiota tenha sido semelhante entre todos os grupos, os probióticos <i>Ruminococcus gnavus</i> afetaram positivamente uma variável psicológica associada à suscetibilidade à depressão. Mais pesquisas são necessárias para investigar como os probióticos podem atuar como</p>

	intestinal dos participantes, entre eles e entre um grupo não deprimido. Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado.	Questionário utilizado: DASS: escala de estresse e ansiedade depressiva.		adjuvantes aos tratamentos existentes.
<i>The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults.</i> Than <i>et al</i> , 2019. Houston, United States.	Amostra: 86 Idade: 20,59 anos (média) Sexo: 75,6% do sexo feminino (61) Duração: 28 dias de ingestão diária Cepa: probióticos multiespécies Estratégia: Os participantes elegíveis (estudantes universitários saudáveis) participaram de um estudo duplo-cego, placebo-controlado e randomizado-controlado que consistia em quatro condições de probióticos e uma condição de placebo. Após 28 dias de ingestão diária, os participantes retornaram para completar sua pesquisa de saída. Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado.	Observou-se que os probióticos usados melhoraram a ansiedade de pânico, ansiedade neurofisiológica, afeto negativo, preocupação e aumentar a regulação negativa do humor. Além disso, que o nível de UFC (unidade formadora de colônia) foi mais eficaz do que a contagem de espécies na contabilização do número de melhorias significativas. Um efeito teto foi detectado no estudo, os participantes com alto sofrimento relataram maior número de melhorias do que aqueles com sofrimento normativo. Questionário utilizado:	O período de suplementação probiótica de 28 dias pode ser muito curto para mostrar efeitos. O uso de probióticos multiespécies geralmente são mais eficazes, no entanto o microbioma intestinal não é o mesmo em todos os indivíduos, os probióticos deveriam ser mais individualizados. Uso de medicação: Não.	Este estudo é o primeiro a examinar o efeito de UFC (unidade formadora de colônia) e contagem de espécies na eficácia dos probióticos. A descoberta do estudo sugeriu que os probióticos podem ter potencial terapêutico para tratar a ansiedade, no entanto, mais pesquisas são necessárias para fazer essa determinação.
<i>Lactobacillus plantarum DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-</i>	Amostra: 111 Idade: adultos Sexo: feminino e masculino Duração: 12 semanas	A suplementação de DR7 reduziu os sintomas de estresse (p=0,024), ansiedade (p=0,001) e escores psicológicos totais (p=0,022) já em 8 semanas entre adultos estressados em	A idade e o sexo podem influenciar o microbioma, uma amostra mais homogênia seria	O estudo indicou que o DR7 cumpre o requisito de uma cepa probiótica conforme recomendação da

<p><i>blind, placebo-controlled study</i></p> <p>Chong <i>et al</i>, 2019.</p> <p>Penang; Kubang Kerian; Serdang; Bertam; Selangor; Malásia.</p> <p>Coreia do Sul.</p>	<p>Cepa: <i>Lactobacillus plantarum</i> DR7 (1×10^9 UFC/dia).</p> <p>Estratégia: Os participantes, adultos estressados, foram submetidos a suplementação do probiótico <i>Lactobacillus plantarum</i> DR7 durante 12 semanas. Sendo cento e onze (DR7 n=56, placebo n=55) adultos estressados que foram recrutados com base em níveis moderados de estresse usando o questionário PSS-10.</p> <p>Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado.</p>	<p>comparação com o grupo placebo, conforme avaliado pelo questionário DASS-42. O nível de cortisol plasmático foi reduzido entre os indivíduos DR7 em comparação com o placebo, acompanhado por redução de citocinas pró-inflamatórias no plasma, como interferon-γ e fator de crescimento transformador-α e aumento de citocinas anti-inflamatórias no plasma, como interleucina 10 ($p < 0,05$).</p> <p>Questionário utilizado: PSS-10: Escala de estresse percebido; DASS-42: escala de estresse e ansiedade depressiva.</p>	<p>mais direcionada.</p> <p>Uso de medicação: Não.</p>	<p>FAO/OMS e pode ser aplicável como uma estratégia natural para melhorar os sintomas de ansiedade e estresse, a saúde cognitiva e a memória em adultos estressados.</p>
<p><i>Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAME) and Lactobacillus Plantarum HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study</i></p>	<p>Amostra: 90</p> <p>Idade: 18 a 60 anos</p> <p>Sexo: feminino e masculino</p> <p>Duração: 6 semanas</p> <p>Cepa: <i>Lactobacillus plantarum</i> (L. plantarum) HEAL9 1×10^9 UFC e S-adenosilmetionina 200 mg.</p> <p>Estratégia: Noventa pacientes foram randomizados para grupos SAME mais <i>L. plantarum</i> HEAL9 (n = 46) ou placebo (n = 44). Foi analisada a diferença entre os</p>	<p>Uma redução maior para a nova combinação em comparação com o placebo foi observada na semana de tratamento 6 na pontuação total Z-SDS ($p=0,0165$) e no subdomínio de depressão central ($p=0,0247$). Uma redução significativa a favor da combinação foi mostrada na semana 2 de tratamento para a pontuação total Z-SDS ($p=0,0330$), os subdomínios cognitivos e de ansiedade ($p=0,0133$ e $p=0,0459$, respectivamente) e a ansiedade questionário ($p=0,0345$).</p>	<p>A idade e o sexo podem influenciar o microbioma, uma amostra mais homogênia seria mais direcionada.</p> <p>Uso de medicação: Não.</p>	<p>A suplementação de SAME e <i>L. plantarum</i> HEAL9 em adultos com sintomas leves a moderados de depressão resultou em efeitos rápidos e clinicamente relevantes após 2 semanas. A combinação foi segura e melhorou significativamente os</p>

<p>Sacarello <i>et al</i>, 2020. Génova, Itália; Varese, Itália.</p>	<p>grupos na mudança da linha de base até a semana de tratamento 6 na Escala de Autoavaliação de Depressão de Zung (Z-SDS). Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado.</p>	<p>Questionário utilizado: Escala de autoavaliação de depressão de Zung (Z-SDS).</p>		<p>sintomas de depressão, ansiedade e componentes cognitivos e somáticos.</p>
<p><i>Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</i> Lee <i>et al</i>, 2021. Daejeon; Seognam; Seoul; Suwon; Korea.</p>	<p>Amostra: 156 Idade: Adultos Sexo: feminino e masculino Duração: 8 semanas Cepa: NVP-1704 (<i>Lactobacillus reuteri</i> NK33 e <i>Bifidobacterium teenis</i> NK98). Cápsulas de 500mg (2 x 10⁹ UFC NK33 e 0,5 x 10⁹ UFC NK98) (2 vezes ao dia). Estratégia: Os participantes, adultos saudáveis com sintomas subclínicos de depressão, ansiedade e insônia foram designados aleatoriamente para receber NVP-1704 (n=78) ou placebo (n=78) por 8 semanas. Os participantes completaram o Inventário de Resposta ao Estresse, o Inventário de Depressão e Ansiedade de Beck, o Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg e o Índice de Gravidade da Insônia na linha de base, em 4e 8 semanas de tratamento. Foram realizados</p>	<p>O grupo NVP-1704 teve uma redução mais significativas sintomas depressivos em quatro (p=0,006, no escore BDI-II) e oito (p=0,037, no escore BDI-II) semanas de tratamento e sintomas de ansiedade em quatro (p=0,014, no escore BAI) semanas em comparação com o grupo placebo. Aqueles que receberam NVP-1704 também experimentaram uma melhora na qualidade do sono após 8 semanas (p=0,05; p=0,01, no escore PSQI e ISI). O tratamento com NVP-1704 levou a uma diminuição nos níveis séricos de IL-6. Além disso, NVP-1704 aumentou <i>Bifidobacteriaceae</i> e <i>Lactobacillaceae</i>, enquanto diminuiu <i>Enterobacteriaceae</i> na composição da microbiota intestinal. Questionário utilizado: BDI-II:</p>	<p>A idade e o sexo podem influenciar o microbioma, uma amostra mais homogênea seria mais direcionada. Uso de medicação: Não.</p>	<p>Nossas descobertas sugerem que o probiótico NVP-1704 pode ser benéfico para sintomas depressivos, ansiedade e o sono.</p>

	exames de sangue pré e pós-tratamento para biomarcadores. Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado.	inventário de depressão de Beck; BAI: inventário de ansiedade de Back; PSQI: índice de qualidade do sono; ISI: escala de gravidade da insônia.		
<i>Psychophysiological Effects of Lactobacillus plantarum PS128 in Patients with Major Depressive Disorder: A Preliminary 8-Week Open Trial</i> Chen <i>et al</i> , 2021. Taipei, Taiwan.	Amostra: 11 Idade: 39,4 ± 12 anos Sexo: feminino e masculino Duração: 8 semanas Cepa: <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128(PS128). 600mg/dia. Estratégia: Os Pacientes com MDD foram submetidos a suplementação de PS128 por 8 semanas. Comparamos sintomas de depressão, marcadores séricos de inflamação e permeabilidade intestinal e microbiota intestinal antes e após 8 semanas de intervenção e também exploramos as correlações entre sintomas, biomarcadores e microbiota intestinal. Tipo de estudo: Ensaio clínico randomizado.	Após 8 semanas de intervenção PS128, os escores da HAMD-17 e da DSSS diminuíram significativamente (p=0,01; p=0,001). Os níveis séricos de proteína c-reativa de alta sensibilidade, IL-6 e fator de necrose tumoral- α , zonulina e proteína de ligação de ácidos graxos intestinais e a composição da microbiota intestinal não mudaram significativamente após 8 semanas de intervenção com PS128. Questionário utilizado: HAMD-17: escala de Avaliação de Depressão de Hamilton-17; DSSS: escala de depressão e sintomas somáticos.	O estudo apresenta uma amostra pequena. Os resultados precisam ser verificados por estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com maior tamanho de amostra. Uso de medicação: Não.	Embora os resultados do estudo tenham sido significativamente favoráveis, é necessário uma amostra maior para comprovar a eficácia do PS128 e seus efeitos em pacientes com transtorno depressivo maior.

Fonte: Elaborado pela autora, 2022.

Legenda: DASS: escala de estresse e ansiedade depressiva; UFC: unidade formadora de colônia; TDM: transtorno depressivo maior; DRT: depressão resistente a tratamento ou depressão refratária; BDI-II: inventário de depressão de Beck; BAI: inventário de ansiedade de Back; PSQI: índice de qualidade do sono; ISI: escala de gravidade da insônia); HAMD-17: Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton-17; DSSS:escala

de depressão e sintomas somáticos.

DISCUSSÃO

Exercendo papel importante na saúde humana, os probióticos conferem um efeito protetor sobre a microbiota gastrointestinal, e isso ocorre através da colonização de microrganismos benéficos e sua atividade transitória (PARKER *et al.*, 2018). O microbioma pode influenciar na formação de neuroquímicos e, como resultado, alterar as condições de saúde do indivíduo. O eixo intestino-cérebro parece ser bidimensional, com interações aferentes nos intestinos e sua função imune (comandos neurais que influenciam as características da microbiota) e comandos eferentes, uma vez que a microbiota intestinal produz componentes neuroativos, como neurotransmissores e metabólitos que também agem no cérebro (SCHMIDT, 2015).

Os efeitos benéficos dos probióticos vão além do intestino, compreendendo todo o eixo intestino-cérebro. Os pesquisadores denominam esses probióticos de psicobióticos para ressaltar sua capacidade de melhorar o comportamento e a mente. Nas pesquisas clínicas, a suplementação com psicobióticos demonstrou aliviar os sintomas de depressão, conseguindo efeitos parecidos às terapias antidepressivas tradicionais. Alguns estudos demonstraram que os tratamentos psicobióticos diminuíram os sintomas depressivos e ansiosos dos pacientes e melhoraram a cognição e o metabolismo. Pesquisas com animais apresentaram que os efeitos antidepressivos dos psicobióticos estão intimamente associados com a regulação do eixo microbiota-intestino-cérebro. Os psicobióticos que foram utilizados pertencem principalmente a bactérias do ácido lático, tais como cepas especiais de *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium bifidum* (LIANG *et al.*, 2018).

Assim sendo, algumas cepas do microbioma intestinal (como *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Escherichia spp.*, *Bacillus spp.*, *Saccharomyces spp.*, *Cândida spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*) tem a capacidade de produzir neurotransmissores (inclusive a serotonina, noradrenalina e ácido gama-aminobutírico), atuando também no eixo intestino-cérebro ao modular a expressão de receptores neuroquímicos, trazendo resultados antidepressivos e ansiolíticos (BHARWANI *et al.*, 2016).

Os metabólitos mais envolvidos pela ação dos psicobióticos são a serotonina, dopamina, acetilcolina, noradrenalina, ácido gamaaminobutírico (GABA); sendo estes neuroativos que afetam diretamente o cérebro do hospedeiro (WALL *et al.*, 2014).

O uso de psicobióticos podem melhorar o comportamento de ansiedade e depressão, além de normalizar níveis de corticosterona (hormônio da classe dos glicocorticoides: relacionados a respostas ao estresse) e noradrenalina (catecolamina: influencia no humor, ansiedade, sono e alimentação) no plasma, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (FND) e função de imunidade (KELLY *et al.*, 2017).

Ainda não está totalmente esclarecido o mecanismo de ação dos psicobióticos, mas pesquisas tem mostrado maneiras de atuação por meio endócrino no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que atua em resposta ao estresse por estímulos internos ou externos, e redução da inflamação; por ação direta no sistema imunológico e por secreção de metabólitos (neurotransmissores, proteínas e ácidos graxos de cadeia curta) (TORO-BARBOSA *et al.*, 2020). Desta forma, mudanças positivas no comportamento, principalmente relacionado ao humor, redução de ansiedade, estresse e depressão, neurogênese, neurotransmissão e neuroinflamação foram constatados após o uso de psicobióticos (FOSTER; RINAMAN; CRYAN, 2017).

Após 8 semanas de intervenção com *Lactobacillus plantarum* e probiótico *L. Plantarum*PS128, os escores da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton-17 e da Escala de Depressão e Sintomas Somáticos diminuíram significativamente (CHEN *et al.*, 2021). Os presentes dados ilustram que *L. plantarum* P8 é uma intervenção viável e natural para o alívio de sintomas selecionados de estresse, ansiedade, memória e cognitivos em adultos estressados (LEW *et al.*, 2018). Foi observado que os probióticos não alteraram significativamente a microbiota de indivíduos deprimidos, no entanto, foi encontrada uma correlação significativa entre *Ruminococcus gnavus* e uma métrica de depressão ($p=0,37$ para escore de depressão DASS) (CHAHWAN *et al.*, 2019).

A suplementação de SAME e *L. plantarum* HEAL9 em adultos com sintomas leves a moderados de depressão resultou em efeitos rápidos e clinicamente relevantes após 2 semanas. A combinação foi segura e melhorou significativamente os sintomas de depressão, ansiedade e componentes cognitivos e somáticos (SACCARELLO *et al.*, 2020). Percebeu-se que nenhuma diferença significativa foi encontrada com a suplementação de *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* entre os grupos probiótico e placebo em qualquer medida de resultado psicológico e qualquer biomarcador baseado no sangue (ROMIJN *et al.*, 2017).

Notou-se que os probióticos multiespécies melhoraram a ansiedade de pânico, ansiedade neurofisiológica, afeto negativo, preocupação e aumentar a regulação negativa do humor em 28 dias de suplementação, a descoberta do estudo sugeriu que os

probióticos podem ter potencial terapêutico para tratar a ansiedade (TRAN *et al.*, 2019). Já a suplementação de DR7 reduziu os sintomas de estresse ($p=0,024$), ansiedade ($p=0,001$) e escores psicológicos totais ($p=0,022$) em 8 semanas, o nível de cortisol plasmático foi reduzido entre os indivíduos DR7 em comparação com o placebo, acompanhado por redução de citocinas pró-inflamatórias no plasma, como interferon- γ e fator de crescimento transformador- α e aumento de citocinas anti-inflamatórias no plasma, como interleucina 10 ($p<0,05$), podendo ser aplicável como uma estratégia natural para melhorar os sintomas de ansiedade e estresse, a saúde cognitiva e a memória em adultos estressados (CHONG *et al.*, 2019).

O probiótico NVP-1704 pode ser benéfico para sintomas depressivos, ansiedade e o sono, o grupo NVP-1704 teve uma redução mais significativa nos sintomas depressivos em 4 ($p=0,006$, no escore BDI-II) e 8 ($p=0,037$, no escore BDI-II) semanas de tratamento e sintomas de ansiedade em 4 ($p=0,014$, no escore BAI) semanas em comparação com o grupo placebo, também experimentaram uma melhora na qualidade do sono após 8 semanas ($p=0,05$; $p=0,01$, no escore PSQI e ISI). O tratamento com NVP-1704 levou a uma diminuição nos níveis séricos de IL-6, além disso, aumentou *Bifidobacteriaceae* e *Lactobacillaceae*, enquanto diminuiu *Enterobacteriaceae* na composição da microbiota intestinal (LEE *et al.*, 2021).

Foi percebido que a suplementação com PROVIT obteve resultados promissores, onde os probióticos melhoraram a inflamação do grupo intervenção, porém são necessários mais estudos para investigar os efeitos benéficos das intervenções probióticas em indivíduos deprimidos (REITER *et al.*, 2020).

Embora seja um tema bastante estudado, os mecanismos biológicos referentes à depressão e ansiedade ainda são complexos e pouco compreendidos (MURRAY *et al.*, 2019).

Observou-se também as limitações do presente estudo sendo a heterogeneidade e o tamanho das amostras analisadas, o período curto de algumas pesquisas e a dosagem dos probióticos.

CONCLUSÃO

A pesquisa mostrou que a suplementação de probióticos foi associada a uma redução significativa nos sintomas de depressão e ansiedade, melhorando a saúde cognitiva e o estresse de adultos com TDM, principalmente por seu potencial efeito anti-inflamatório. Além disso, verificou-se uma variedade de cepas, que podem ser usadas como um tratamento complementar para algumas indicações psiquiátricas, segundo as evidências são: *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri* NK33 e *Bifidobacterium teenii* NK98, *Lactobacillus plantarum* DR7, *Lactobacillus plantarum* P8, *Clostridium butyricum*, *Lactobacillus plantarum* PS128, PROVIT e *Ruminococcus gnavus*.

Aponta-se como limitações do presente estudo a heterogeneidade e o tamanho das amostras analisadas, o período curto de algumas pesquisas e a dosagem dos probióticos. Porém, ressalta-se a necessidade de pesquisas adicionais sobre esta potencial estratégia preventiva para a depressão e ansiedade, e ainda há uma enorme lacuna que precisa ser preenchida nos próximos anos.

REFERÊNCIAS

BHARWANI, Aadil; MIAN, M Firoz; FOSTER, Jane A; SURETTE, Michael G; BIENENSTOCK, John; FORSYTHE, Paul.

Structural&functionalconsequencesofchronicpsychosocial stress onthemicrobiome& host. **Psychoneuroendocrinology**, [s. l.], v. 63, p. 217-27, 2016.

CHAHWAN, Bahia; KWAN, Sophia; ISIK, Ashling; VAN HEMERT, Saskia; BURKE, Catherine; ROBERTS, Lynette. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], p. 317-326, 2019.

CHEN, Hui-mei; KUO, Po-Hsiu; HSU, Chia-Yueh; CHIU, Yi-Hung; LIU, Yen-Wenn; LU, Mong-Liang; CHEN, Chun-Hsin. Psychophysiological Effects of Lactobacillus plantarum PS128 in Patients with Major Depressive Disorder: A Preliminary 8-Week Open Trial. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, p. 1-11, 2021.

CHONG, H. X.; YOSUFF, N. A. A.; HOR, Y-Y.; LEW, L-C; JAAFAR, M. H.; CHOI, S. B.; YOSUFF, M. S. B.; WAHIND, N.; ABDULLAH, M. F. I. L.; ZACARIA, N.; ONG, K-L.; PARK, Y-H.; LIONG, M-T. Lactobacillus plantarum DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Beneficial Microbes**, [s. l.], v. 10, p. 355-373, 2019.

CRYAN, John F.; DINAN, Timothy G. Mind-alteringmicroorganisms: theimpactofthegut microbiota onbrainandbehaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, [s. l.], n. 10, ed. 13, p. 701-712, 2012.

DINAN, Timothy G.; STANTON, Catherine; CRYAN, John F. Psychobiotics: a novel classofpsychotropic. **BiologicalPsychiatry**, [s. l.], v. 74, p. 708-9, 2013.

FOSTER, Jane A; RINAMAN, Linda; CRYAN, John F. Stress &thegut-brainaxis: Regulationbythemicrobiome. **Neurobiologyof Stress**, [s. l.], v. 7, p. 124-136, 2017.

GUALTIERI, P.; MARCHETTI, M.; CIOCCOLONI, G.; DE LORENZO, A.; ROMANO, L.; CAMMARANO, A.; COLICA, C.; CONDÒ, R.; DI RENZO, L. PsychobioticsRegulatetheAnxietySymptoms in CarriersofAllele A of IL-1 β Gene: A Randomized, Placebo-ControlledClinicalTrial. **Mediators of Inflammation**, [s. l.], p. 1-12, 2020.

KELLY, John R.; MINUTO, Chiara; CRYAN, John F.; CLARKE, Gerard; DINAN, Timothy G. Cross Talk: The Microbiota andNeurodevelopmentalDisorders. **Front Neurosci**, [s. l.], 2017.

LEE, Hyuk Joo; HONG, Jung Kyung; KIM, Jeon-Kyung; KIM, Dong-Hyun; JANG, Seok Won; HAN, Seung-Won; YOON, In-Young. Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Nutrients**, [s. l.], v. 13, p. 1-19, 2021.

LEW, Lee-Ching; HOR, Yan-Yan; YUSOFF, Nur Asmaa' A; CHOI, Sy-Bing; YUSOFF, Muhamad S. B.; ROSLAN, Nurhanis S.; AHMAD, Anisa; MOHAMMAD, Jamilah A. M.; ABDULLAH, Mohammad Farris I. L.; ZACARIA, Norliza; WAHID, Normala; SUN, Zhihong; KWOK, Lay-Yu; ZHANG, Heping; LIONG, Min-Tze. Probiotic *Lactobacillus plantarum* P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Clinical Nutrition**, [s. l.], v. 38, p. 2053-2064, 2018.

LIANG, S.L.; WU, X.; HU, X.; WANG, T.; JIN, F. Recognizing Depression from the Microbiota-Gut-Brain Axis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 6, p. 1592, 2018.

MAES, Michael; KUBERA, Marta; LEUNIS, Jean-Claude; BERK, Michael. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 141, ed. 1, p. 55-62, 2012.

MENDES, Karina Dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Uso de gerenciador de referências bibliográficas na seleção dos estudos primários em revisão integrativa. **Texto & Contexto Enfermagem**, [s. l.], v. 28, p. 1-13, 2019.

MIYAOKA, T.; KANAYAMA, M.; WAKE, R.; HASHIOKA, S.; HAYASHIDA, M.; NAGAHAMA, M.; OKAZAKI, S.; YAMASHITA, S.; MIURA, S.; MIKI, H.; MATSUDA, H.; KOIKE, M.; IZUHARA, M.; ARAKI, T.; TSUCHIE, K.; AZIS, I. A.; ARAUCHI, R.; ABDULLAH, R. A.; OH-NISHI, A.; HORIGUCHI, J. Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. **Clinical Neuropharmacology**, [s. l.], v. 41, p. 151-155, 2018.

MURRAY, Emma; SHARMA, Rupali; SMITH, Kevin B.; MAR, Kendall D; BARVE, Rudra; LUKASIK, Matthew; PIRWANI, Atiqah F.; MALETTE-GUYON, Etienne; LAMBA, Sanjeevani; THOMAS, Bronwen J.; SADEGHI-EMAMCHAIE, Homa; LIANG, Jacky; MALLETT, Jean-François; MATAR, Chantal; ISMAIL, Nassifa. Probiotic consumption during puberty mitigates LPS-induced immune responses and protects against stress-induced depression- and anxiety-like behaviors in adulthood in a sex-specific manner. **Brain, Behavior and Immunity**, [s. l.], v. 81, p. 198-212, 2019.

PARKER, E. A.; ROY, T.; D'ADAMO, C. R.; & WIELAND, L.S. Probiotics and gastrointestinal conditions: An overview of evidence from the Cochrane Collaboration. **Nutrition**, [s. l.], v. 45, p. 125-134, 2018.

REITER, Alexandra; BENGESSER, Susanne A.; HAUSCHILD, Anne-Christian; BIRKL-TOGLHOFER, Anna-Maria; FELLENDORF, Frederike T.; PLATZER, Martina; FARBER, Tanja; SEIDL, Matthias; MENDEL, Lilli-Marie; UNTERWEGER, Renate; LENGER, Melanie; MORKL, Sabrina; DALKNER, Nina; BIRNER, Armin; QUEISSNER, Robert; HAMM, Carlo; MAGET, Alexander; PILZ, Rene; KOHLHAMMER-DOHR, Alexandra; WAGNER-SKACEL, Jolana; KREUZER, Kathrin; SCHOGGL, Helmut; AMBERGER-OTTI, Daniela; LAHOUSEN, Theresa; LEITNER-AFSCHAR, Birgitta; HAYBACK, Johannes; KAPFFHAMMER, Hans-Peter; REININGHAUS, Eva. Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder - Preliminary Results of the PROVIT Study. **Nutrients**, [s. l.], p. 1-17, 2020.

ROMIJN, Amy R.; RUCKLIDGE, Julia J.; KUIJER, Roeline G.; FRAMPTON, Chris. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, [s. l.], v. 51, p. 810-821, 2017.

SACCARELLO, Alberto; MONTARSOLO, Paolo; MASSARDO, Ivano; PICCIOTO, Rinaldo; PEDEMONTE, Andrea; CASTAGNARO, Roberto; BRASESCO, Pier Claudio; GUIDA, Vittorio; PICCO, Paolo; FIORAVANTE, Pino; MONTISCI, Roberta; SCHIAVETTI, Irene; VANELLI, Arianna. Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAME) and *Lactobacillus Plantarum* HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **The Primary Care Companion for CNS Disorders**, [s. l.], v. 22, 2020.

SCHMIDT, C. Mental health: Thinking from the gut. **SciAm.**, [s. l.], v. 312, 2015.

THAN, Nhan; ZEBRAK, Masha; YACOUB, Christine; PELLETIER, Joseph; HAWLEY, Darby. The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], v. 252, p. 271-277, 2019.

TREMAROLI, Valentina; BACKHED, Fredrik. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. **Nature**, [s. l.], v. 489, p. 242-249, 2012.

TORO-BARBOSA, Mariano Del; HURTADO-ROMERO, Alejandra; GARCIA-AMEZQUITA, Luis Eduardo; GARCÍA-CAYUELA, Tomás. Psychobiotics: Mechanisms of Action, Evaluation Methods and Effectiveness in Applications with Food Products. **Nutrients**, [s. l.], 19 dez. 2020.

WALL, Rebecca; CRYAN, John F.; ROSS, R. Paul; FITZGERALD, Gerald F.;
DINAN, Timothy G.; STANTON, Catherine.
Bacterialneuroactivecompoundsproducedbypsychobiotics. **Microbial Endocrinology:
The Microbiota-Gut-BrainAxis In Health AndDisease**, [s. l.], v. 817, p. 221-239,
2014.

WALLACE, Caroline J.K.; FOSTER, Jane A.; SOARES, Claudio N.; MILEV, Roumen
V. The EffectsofProbioticsonSymptomsofDepression: Protocol for a Double-Blind
Randomized Placebo-ControlledTrial. **Neuropsychobiology**, [s. l.], v. 79, p. 108-116,
2020.

WHO. **Depressionand Other Common Mental Disorders: Global Health
Estimates**. [S. l.: s. n.], 2017.