

ASSOCIAÇÃO ENTRE DISBIOSE INTESTINAL E O TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Ananda Lopes Andrade¹
Camila de Góis Silveira e Sousa²
Erica Nascimento Ferreira³
Gustavo Henrique de Castro Passos⁴
José Mariano de Souza Neto⁵
Vinicius Pedreira Almeida⁶
Roberto de Barros Silva⁷

RESUMO: **Introdução:** O Transtorno Depressivo Maior (TDM) afeta cerca de 300 milhões de pessoas globalmente, sendo uma das principais causas de incapacidade laboral e associado a altas taxas de suicídio. As abordagens convencionais, como terapia farmacológica e psicoterapia, falham em até um terço dos casos, levando à busca por novas intervenções terapêuticas. Nesse contexto, o desequilíbrio na microbiota intestinal, conhecido como disbiose, afeta o humor, comportamento e cognição, tornando estratégias terapêuticas como probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal promissoras para mitigar ou resolver sintomas depressivos, inclusive preventivamente. **Objetivo:** Verificar as evidências sobre a melhora dos sintomas do TDM mediante o tratamento da disbiose intestinal, descrever as alterações fisiológicas desencadeadas pela disbiose e identificar os processos neuroquímicos que associam essas alterações com a saúde psíquica. **Metodologia:** Trata-se de revisão sistemática sem metanálise, tendo por estratégia PICO: P - Indivíduos com diagnóstico de transtorno depressivo maior; I - Modulação do microbioma intestinal com probióticos ou prebióticos; C - Pacientes que não fizeram uso de probióticos e/ou prebióticos; O - Diminuição da pontuação nas escalas de depressão validadas. Serão pesquisados os artigos nas plataformas PUBMED, MEDLINE e LILACS nos idiomas português, espanhol e inglês, nos últimos 10 anos, usando a estratégia de busca (“Transtorno depressivo maior” AND “Disbiose”) OR (“Transtorno depressivo maior” AND “Probióticos”) OR (“Transtorno depressivo maior” AND “Prebióticos”). **Resultados e Discussão:** A busca resultou em 280 estudos, dos quais 276 foram excluídos. No final, 4 estudos foram incluídos na análise. Os resultados sugerem que a modulação do microbioma intestinal pode ter um efeito benéfico na redução dos sintomas do TDM, especialmente em intervenções mais longas e com populações específicas. No entanto, a heterogeneidade dos estudos e a variabilidade dos resultados indicam que a resposta ao tratamento não é uniforme, apontando para a necessidade de intervenções mais personalizadas. As mudanças observadas nos biomarcadores inflamatórios e metabólicos também indicam que o tratamento da disbiose pode atuar em vias neuroquímicas que influenciam o humor e a cognição, mas esses efeitos precisam ser mais bem compreendidos. **Conclusão:** A modulação do microbioma intestinal mostra-se promissora como intervenção adjuvante no tratamento do TDM, particularmente através de probióticos e prebióticos. No entanto, devido à variabilidade nos resultados dos estudos, são necessárias mais pesquisas para definir melhor a eficácia clínica dessa abordagem e entender os mecanismos subjacentes que ligam a saúde intestinal à saúde mental. A personalização das intervenções e a investigação de subgrupos específicos que possam se beneficiar mais dessas terapias são áreas promissoras para futuras pesquisas.

Palavras-chaves: Disbiose. Transtorno Depressivo Maior. Revisão Sistemática. Probióticos. Prebióticos.

¹Faculdade ZARNS.

²Faculdade ZARNS.

³Faculdade ZARNS.

⁴Faculdade ZARNS.

⁵Faculdade ZARNS.

⁶Faculdade ZARNS.

⁷Faculdade ZARNS.

ABSTRACT: Introduction: Major Depressive Disorder (MDD) affects around 300 million people globally, being one of the main causes of work incapacity and associated with high suicide rates. Conventional approaches, such as pharmacological therapy and psychotherapy, fail in up to a third of cases, leading to a search for new therapeutic interventions. In this context, the imbalance in the gut microbiota, known as dysbiosis, affects mood, behavior and cognition, making therapeutic strategies such as probiotics, prebiotics and fecal microbiota transplantation promising for mitigating or resolving depressive symptoms, including preventively. **Objective:** To verify the evidence on the improvement of MDD symptoms through the treatment of intestinal dysbiosis, to describe the physiological changes triggered by dysbiosis and to identify the neurochemical processes that associate these changes with psychological health. **Methodology:** This is a systematic review without meta-analysis, using the following PICO strategy: P - Individuals diagnosed with major depressive disorder; I - Modulation of the intestinal microbiome with probiotics or prebiotics; C - Patients who did not use probiotics and/or prebiotics; O - Decreased scores on validated depression scales. Articles will be searched on the PUBMED, MEDLINE and LILACS platforms in Portuguese, Spanish and English, in the last 10 years, using the search strategy ("Major depressive disorder" AND "Dysbiosis") OR ("Major depressive disorder" AND "Probiotics") OR ("Major depressive disorder" AND "Prebiotics"). **Results and Discussion:** The search yielded 280 studies, of which 276 were excluded. In the end, 4 studies were included in the analysis. The results suggest that modulation of the gut microbiome may have a beneficial effect on reducing MDD symptoms, especially in longer interventions and with specific populations. However, the heterogeneity of the studies and the variability of the results indicate that the response to treatment is not uniform, pointing to the need for more personalized interventions. The changes observed in inflammatory and metabolic biomarkers also indicate that treatment of dysbiosis may act on neurochemical pathways that influence mood and cognition, but these effects need to be better understood. **Conclusion:** Modulation of the gut microbiome shows promise as an adjunctive intervention in the treatment of MDD, particularly through probiotics and prebiotics. However, due to the variability in the results of the studies, more research is needed to better define the clinical efficacy of this approach and to understand the underlying mechanisms that link gut health to mental health. Personalizing interventions and investigating specific subgroups that may benefit most from these therapies are promising areas for future research.

Keywords: Dysbiosis. Depressive Disorder. Major. Systematic Review. Probiotics. Prebiotics.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é uma patologia psiquiátrica que figura em segundo lugar nas causas de incapacidade laboral, afetando em média 300 milhões de pessoas em todo o mundo, estando ainda associada com um elevado número de suicídios, sendo aproximadamente 800 mil por ano no mundo ⁽¹⁻³⁾. Atualmente é recomendado uma intervenção multidisciplinar para os portadores de transtornos depressivos, sendo em sua

maioria a associação entre terapia farmacológica, adequação dietética e psicoterapia, que objetivam o alívio sintomático, restauração do equilíbrio neuroquímico e promoção do bem-estar emocional. Ocorre que, até 1/3 de seus portadores apresentam pouca ou nenhuma resposta aos tratamentos convencionais, sendo de suma importância a busca de novas intervenções terapêuticas ⁽⁴⁾.

Frente às dificuldades encontradas no manejo desta condição, considerando as terapias já utilizadas, estudos recentes passaram a investigar a relação entre a microbiota intestinal (MI) e sua influência direta na neurofisiologia do Sistema Nervoso Central (SNC) e no comportamento humano, por interferir diretamente na via do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) que, regulada pelo estresse, é fortemente modulada pela composição da MI ⁽⁵⁾.

Considerando que as funções gastrointestinais e central estão conectadas por vias específicas de interação, o equilíbrio ou desequilíbrio destes sistemas distintos interferem rigorosamente nos processos fisiológicos dos sistemas considerados individualmente por conta de sua mutualidade intrínseca. A MI está intimamente ligado ao pleno desenvolvimento do organismo como um todo já que, moléculas derivadas do metabolismo desses microrganismos estão simbioticamente ligadas às funções orgânicas de seu hospedeiro tais quais vitaminas, ácidos graxos de cadeia curta, ácidos biliares e outras moléculas orgânicas. O equilíbrio desta comunicação intestino-cérebro garante a prevenção à neuroinflamação, neurogênese e proteção à barreira hematoencefálica ⁽⁶⁾.

O desequilíbrio deste microbioma configura um quadro patológico denominado disbiose que se apresenta por desequilíbrio da MI, afetando o comportamento, humor e cognição. As estratégias destinadas ao retorno deste equilíbrio via intervenção terapêutica na disbiose por meio do uso de probióticos, prebióticos e transplante de microbiota fecal vem se mostrando como uma possível abordagem inovadora no tocante à mitigação ou resolução de sintomas depressivos, incluindo também a possibilidade de sua administração à nível preventivo ⁽⁶⁻⁸⁾. Logo, esse trabalho tem por objetivo verificar as evidências científicas sobre a melhora dos sintomas no TDM mediante o tratamento da disbiose intestinal.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente projeto se trata de uma revisão sistemática sem metanálise de ensaios clínicos randomizados. Foi utilizado o checklist do protocolo padrão Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) ⁽⁹⁾.

Foi usada a seguinte estratégia “PICO”. P - Indivíduos com diagnóstico de transtorno depressivo maior. I - Modulação do microbioma intestinal com probióticos ou prebióticos. C - Pacientes que não fizeram uso de probióticos e/ou prebióticos. O - Diminuição da pontuação nas escalas de depressão validadas, citadas abaixo.

Foi realizada a estratégia de busca com base nos termos do DeCS/MeSH, nas bases de dados *PubMed*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online- Medline (Medline)* e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*, da seguinte forma: (“Transtorno depressivo maior” AND “Disbiose”) OR (“Transtorno depressivo maior” AND “Probióticos”) OR (“Transtorno depressivo maior” AND “Prebióticos”), nos idiomas português, espanhol e inglês, nos últimos 10 anos. Essa estratégia visa garantir uma busca abrangente e atualizada das informações relevantes.

Os critérios de inclusão dos artigos foram os seguintes: Ensaio clínico randomizado que atenda à estratégia de busca nas bases de dados selecionadas; Pacientes com TDM diagnosticados através dos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª (DSM-5) ⁽¹⁰⁾. Os critérios de exclusão foram: Artigos duplicados; Artigos não publicados e artigos que não utilizaram escalas validadas para avaliar a depressão; Estudos que não utilizaram critérios ou métodos reconhecidos para definir e avaliar a disbiose intestinal; Estudos nos quais o paciente fez uso de antibiótico.

Essa revisão sistemática teve como variáveis de interesse, os seguintes desfechos: Pontuação nas escalas Beck Depression Inventory – Second Edition (BDI), Mini International Neuropsychiatric Interview M.I.N.I, e Beck Anxiety Inventory (BAI) para avaliar os sintomas depressivos e o Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised (LEIDS-R) para avaliar a reatividade cognitiva, além das cepas utilizadas ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Foi utilizada a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane, o Risk of Bias 2 (RoB 2.0) ⁽¹⁵⁾. Para a avaliação do nível de evidência dos estudos selecionados foi utilizado o Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) ⁽¹⁶⁾.

Por fim, as pesquisas utilizadas para a extração de dados passaram por uma avaliação realizada por quatro revisores independentes, e em ocorrência de divergência, foi consultado um 5º revisor. Além disso, os artigos selecionados foram avaliados preliminarmente pelo título, seguido pela leitura dos resumos para a coleta de dados. Posteriormente, os artigos serão lidos na íntegra. Finalmente, os estudos escolhidos foram organizados em uma tabela para apresentar suas informações principais (autor, ano, país, idade, tratamento para disbiose, tratamento do transtorno depressivo maior, escala utilizada), possibilitando a análise descritiva dos resultados obtidos.

O presente projeto dispensa submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), por se tratar de dados secundários. Além disso, o projeto foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), estando sob análise, com o ID CRD42024523782.

RESULTADOS

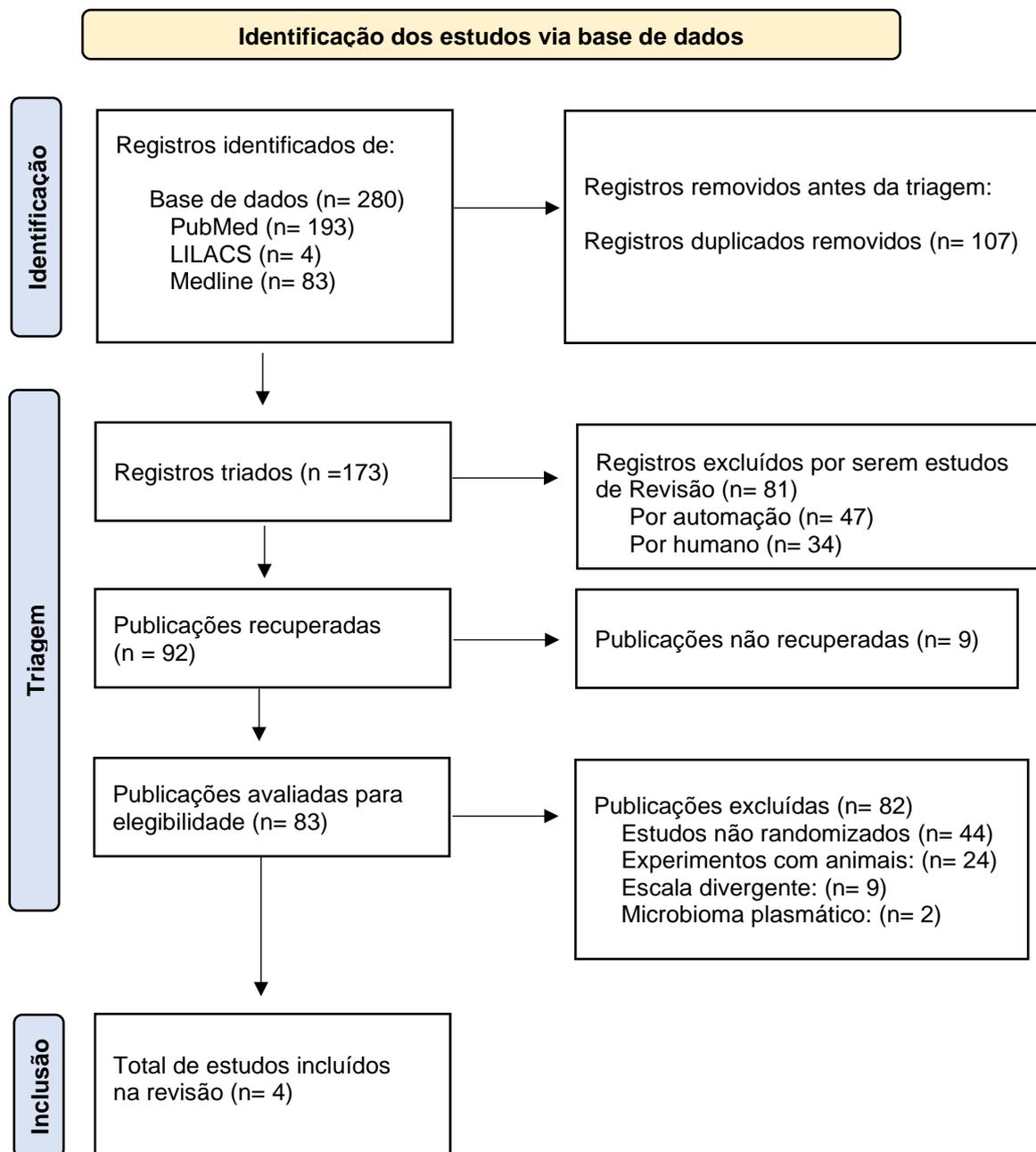
A busca de artigos resultou em um total de 280 estudos, dos quais 107 foram detectados em duplicidade, sendo removidos. Dos 173 estudos triados, 81 foram excluídos por se tratar de estudos de revisão (sistemática, integrativa, narrativa).

Ainda na etapa de triagem, 9 publicações não foram recuperadas em função de apresentarem acesso restrito ou pago. Das 92 publicações recuperadas, 83 foram avaliadas para elegibilidade resultando na exclusão de 79 publicações.

Os motivos dessa exclusão podem ser assim descritos: estudos não randomizados (44 estudos); realização de experimentos com animais (24 estudos); estudos randomizados que adotaram escalas de avaliação para os sintomas da depressão divergentes da pré-estabelecida como variáveis de interesse (9 estudos) e, por último, os estudos que avaliaram o TDM a partir do microbioma plasmático (2 estudos).

O processo de busca e seleção resultou na inclusão de 4 estudos conforme demonstrado na Figura 01.

Figura 01. Fluxograma dos artigos incluídos.



Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

As características dos estudos incluídos para a realização desta revisão encontram-se apresentadas no Quadro 01.

Quadro 01. Características dos estudos

Autor/Ano	Akkasheh et al.; 2016 ⁽¹⁷⁾	Kazemi et al., 2019 ⁽¹⁸⁾	Kreuzer et al; 2022 ⁽¹⁹⁾	Reininghaus, et al; 2020 ⁽²⁰⁾
País	Irã	Irã	Áustria	Áustria
Tipo de Estudo	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo
População	40 pacientes (idade 36,2 ± 8,2 anos; 6 (30%) homens); não foi relatado duração da depressão. Todos completaram o estudo (20 no grupo probiótico e 20 no grupo placebo)	81 indivíduos (idade 36,5 ± 8,03 anos); 32 (29.1%) homens); média de duração da depressão 2,27 anos (IC95%:1.76-2.93). Todos completaram o estudo (28 no grupo probiótico, 27 no grupo probiótico e 26 no grupo placebo)	82 pacientes (idade 45 ± 15,1 anos); 14 (22.9%) homens); mediana de duração da depressão 6 anos no grupo intervenção e 11 anos no grupo placebo (p: 0,677); Apenas 61 pacientes (74.3%) completaram o estudo (28 no grupo probiótico e 33 no grupo placebo)	57 pacientes (idade 43 ± 14,3); 12 (14.63%) homens); média de duração da depressão 11,4 ± 2,9 anos no grupo intervenção e 11,2 ± 8,3 no grupo placebo (p: 0,93). Todos completaram o estudo (28 no grupo probióticos e 29 no grupo placebo)
Tempo de tratamento	8 semanas	8 semanas	4 semanas e 1 dia	4 semanas e 1 dia
Cepas utilizadas	Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei, Bifidobacterium bifidum. Todos (2×10 ⁹ UFC/g)	L. helveticus Ro052, B. longum Ro175 (CNCM cepa I-3470). Todos (2×10 ⁹ UFC/g)	B. bifidum W23, B. lactis W51, B. lactis W52, L. acidophilus W22, L. casei W56, L. paracasei W20, L. plantarum W62, L. salivarius W24, L. lactis W19. Todos (2,5 ×10 ⁹ UFC/g)	B. bifidum W23, B. lactis W51, B. lactis W52, L. acidophilus W22, L. casei W56, L. paracasei W20, L. plantarum W62, L. salivarius W24, L. lactis W19. Todos (2,5 ×10 ⁹ UFC/g)
Escala utilizada	Beck/Depressão	Beck/Depressão	MINI para diagnóstico e Beck para avaliação cognitiva	MINI para diagnóstico e Beck para avaliação cognitiva

Resultados	Foi observado uma diminuição significativa dos escores totais do BDI ($-5,7 \pm 6,4$ vs. $-1,5 \pm 4,8$, $p = 0,001$), nos indivíduos suplementados com probióticos em comparação com o placebo	Houve uma diferença significativa para a escala BDI entre os grupos probióticos, prebióticos e placebo ($p = 0,04$). Na análise de pares, a pontuação média do BDI diminuiu significativamente no grupo dos probióticos em comparação com o grupo do placebo ($p = 0,008$) ao longo de 8 semanas. A diminuição da pontuação média do BDI induzida pelo prebiótico não foi significativa em comparação com o placebo ($p = 0,39$) ou com o probiótico grupos ($p = 0,26$)	Não houve diferença estatisticamente significante entre o grupo intervenção e placebo para as escalas BDI-II e HAMD (BDI-II: $F = 2,00$, $p = 0,162$, $\eta = 0,04$; HAMD: $F = 0,56$, $p = 0,459$, $\eta = 0,01$), ainda que os dois grupos melhoraram significativamente sobre o tempo.	Não foi observado diferença significativa entre o grupo intervenção e o grupo placebo para a escala BDI ($15,11 \pm 7,91$ vs. $18,2 \pm 11,53$, $p = 0,262$) ou nas escalas adotadas para avaliação psiquiátrica
-------------------	--	--	---	---

Nota: BDI-II = Inventário de Depressão de Beck, HAMD = Escala de Depressão de Hamilton. UFC = Unidades formadoras de colônia.

Fonte: Elaborado pelos autores (2024).

No Quadro 01 é possível verificar, que dos 4 estudos incluídos, todos são ensaios clínicos randomizados duplo-cego, sendo 2 do Irã e 2 da Áustria. A análise por intenção de tratar foi usada nos 4 estudos (100%). O estudo de Akkasheh (2016) e Kazemi (2018) utilizou a intervenção por 8 semanas, já o estudo de Kreuzer (2022) e Reininghaus (2020) utilizou a intervenção por 4 semanas e 1 dia ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Os estudos de Akkasheh (2016) e Kazemi (2018), apresentaram uma diminuição significativa nos escores BDI. Os valores apresentados foram BDI = $-5,7 \pm 6,4$ ($p = 0,01$) quando comparado ao placebo (BDI = $-1,5 \pm 4,8$, $p = 0,01$) ⁽¹⁷⁾; escores de BDI em comparação pareada do grupo probiótico vs. placebo de $0,54$ ($p = 0,008$) e para o grupo prebiótico vs. placebo de $0,18$ ($p = 0,242$) ⁽¹⁸⁾.

No estudo de Kreuzer et al (2022), a ANOVA de medidas repetidas com 2 fatores independentes: o momento início e fim do estudo e o grupo (intervenção vs. placebo) e as variáveis dependentes BDI-II e HAMD (Escala de Depressão de Hamilton), revelaram que

ambos os grupos melhoraram significativamente as pontuações de depressão ao longo do tempo (BDI-II: $F(1,52) = 103,38$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,67$; HAMD: $F(1,54) = 42,17$, $p < 0,001$, $\eta^2 = 0,44$). Não foi visto um efeito de grupo significativo (BDI-II: $F(1,52) = 2,00$, $p = 0,162$, $\eta^2 = 0,04$; HAMD: $F(1,52) = 0,56$, $p = 0,459$, $\eta^2 = 0,01$), nem uma interação significativa entre o tempo e o grupo (BDI-II: $F(1,52) = 0,29$, $p = 0,592$, $\eta^2 = 0,01$; HAMD: $F(1,52) = 0,02$, $p = 0,879$, $\eta^2 = 0,00$)⁽¹⁹⁾.

Os resultados demonstrados por Reininghaus (2020), mostraram que embora não tenha ocorrido diferenças significativas na escala BDI-II ($15,11 \pm 7,91$ vs. $18,2 \pm 11,53$, $p = 0,262$), nem nas demais escalas adotadas para avaliação psiquiátrica, a intervenção probiótica ocasionou mudanças no perfil do microbioma. Os indivíduos do grupo probiótico diferiram significativamente em termos de abundância diferencial global, com um aumento significativo no grupo *Ruminococcus (R.) gausvreauii* no grupo probiótico em t_1 ($q = 0,09$, tamanho do efeito = 0,75) e em t_2 ($q = 0,09$, tamanho do efeito = 0,81). Houve também um aumento do *Coprococcus 3* taxonomicamente relacionado no grupo de probióticos após o tratamento em t_2 ($q = 0,15$, tamanho do efeito = 0,42). A suplementação probiótica mostrou ainda, como resultado da observação dos caminhos KEGGs (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), tamanhos de efeito elevados nas vias de sinalização inflamatória da interleucina-17 (0,46) e na regulação positiva das vias metabólicas da biotina (ou vitamina B7; 0,43), da piridoxina (ou vitamina B6; 0,41) bem como da tiamina (ou vitamina B1; 0,37)⁽²⁰⁾.

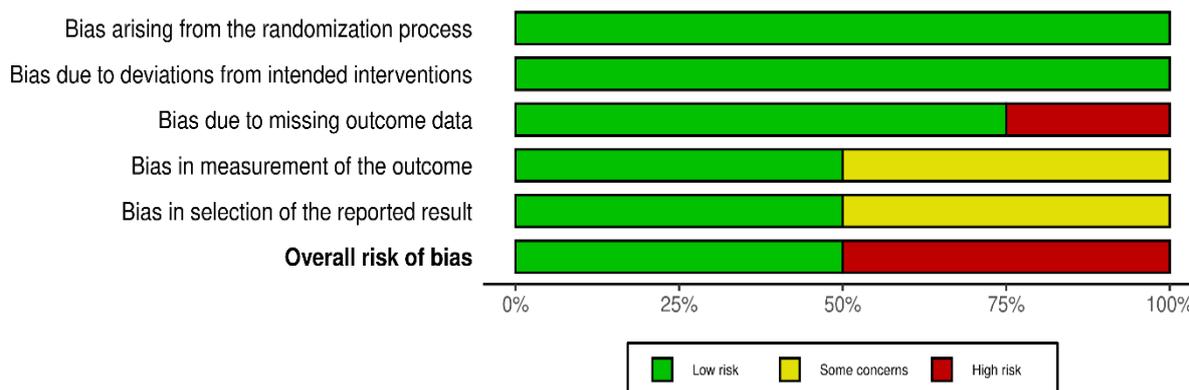
Além disso, Akkasheh (2016) apresenta como resultados da suplementação probiótica, quando comparado ao grupo placebo, diminuições significativas nos níveis séricos de insulina ($-2,3 \pm 4,1$ vs. $2,6 \pm 9,3$ $\mu\text{UI/mL}$, $p = 0,03$), modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina ($-0,6 \pm 1,2$ vs. $0,6 \pm 2,1$, $p = 0,03$), concentrações de Proteína C reativa Ultrassensível ($-1138,7 \pm 2274,9$ vs. $188,4 \pm 1455,5$ ng/mL , $p = 0,03$) e, em contrapartida, um aumento significativo nos níveis plasmáticos de glutathione total ($1,8 \pm 83,1$ vs. $-106,8 \pm 190,7$ $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,02$)⁽¹⁷⁾.

Ainda, como desfecho secundário, no estudo de Kazemi (2018) apresenta alterações nos níveis séricos de triptofano ($0,39$ $\mu\text{mol/L}$; $p = 0,171$) em comparação pareada com o grupo placebo nos pacientes suplementados com probióticos, como também, nos níveis séricos de triptofano/BCAAs (Aminoácidos de cadeia ramificada) tanto para o grupo probiótico (0,41

$\mu\text{g}/\mu\text{g}$, $p = 0.096$) quanto para o grupo prebiótico ($0,34 \mu\text{g}/\mu\text{g}$, $p = 0.031$), ambos em comparação pareada com o grupo placebo ⁽¹⁸⁾.

O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado pela ferramenta RoB2, podendo ser visto o risco de viés por domínio na Figura 2 e por estudo na Figura 3 ⁽¹⁵⁾.

Figura 02. Avaliação do risco de viés por domínio com o RoB2.



Fonte: Elaborado pelos autores com a ferramenta robvis (2024) ⁽²¹⁾.

Figura 03. Avaliação do risco de viés por estudo com o RoB2.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Akkasheh 2016	+	+	+	-	-	X
Kazemi 2019	+	+	+	+	+	+
Kreuzer 2022	+	+	X	-	-	X
Reininghaus 2020	+	+	+	+	+	+

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
X High
- Some concerns
+ Low

Fonte: Elaborado pelos autores com a ferramenta robvis (2024) ⁽²¹⁾.

A avaliação para risco de viés mostra que os domínios de processo de randomização e desvios das intervenções pretendidas apresentaram baixo risco de viés em 100% dos estudos analisados. Para o domínio dados de resultados ausentes, houve alto risco de viés em 25% dos estudos e 50% dos estudos com algumas preocupações para os domínios de medição do

desfecho e seleção do resultado relatado. Na avaliação geral, foi atribuído baixo risco de viés para 50% dos estudos analisados.

Quadro 2. Avaliação do nível de evidência usando a ferramenta GRADE

Paciente ou população: População depressiva			
Intervenção: Probiótico e Prebióticos			
Comparação: Placebo			
Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Nível de Evidência (GRADE)	Efeitos absolutos potenciais*
			Risco com Placebo
Gravidade da Depressão (BDI) Avaliado com: Média e Erro Escala de: o para 4 semanas Seguimento: variação 4 semanas para 8 semanas	265 (4 ECRs)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	não combinado

* Efeitos absolutos não são medidos em desfechos contínuos não combinados

ECR: Ensaio clínico randomizado

GRADE Working Group grades of evidence ⁽¹⁶⁾

Explicações

a. O estudo de Akkasheh e Kazemi mostraram benefícios com a intervenção, já o estudo do Kreuzer e Reininghaus, mostraram que não houve benefício.

b. Os estudos não avaliam população geral, deixando de avaliar crianças, idosos e gestantes.

DISCUSSÕES

Os achados desta revisão sistemática destacam a relação complexa entre a disbiose intestinal e o Transtorno Depressivo Maior (TDM). A inclusão de quatro estudos clínicos randomizados e duplo-cegos, todos com robustez metodológica avaliada como satisfatória, reforça a relevância das intervenções que visam ao equilíbrio do microbioma intestinal como uma abordagem potencialmente eficaz para a modulação dos sintomas depressivos.

Nos estudos de Akkasheh (2016) e Kazemi (2018), observou-se uma diminuição significativa nos escores da Escala de Depressão de Beck (BDI), sugerindo uma correlação positiva entre a intervenção probiótica e a redução dos sintomas depressivos. A magnitude

dos efeitos observados, especialmente quando comparados ao placebo, sublinha o potencial dos probióticos como uma intervenção terapêutica adjunta no manejo do TDM. É importante destacar que, embora os estudos tenham diferenças em termos de duração e população, ambos demonstraram uma melhora substancial nos marcadores inflamatórios e metabólicos, como a redução nos níveis de insulina e proteína C reativa, além de um aumento nos níveis de glutathione. Esses biomarcadores são indicativos de uma resposta anti-inflamatória e antioxidante, que pode ser fundamental na atenuação dos sintomas depressivos.

Por outro lado, os estudos de Kreuzer et al. (2022) e Reininghaus (2020) apresentaram resultados menos conclusivos quanto à eficácia clínica das intervenções probióticas. No estudo de Kreuzer et al., embora tenha sido observada uma melhora geral nos escores de depressão ao longo do tempo, não houve diferenças significativas entre os grupos de intervenção e placebo, o que pode ser atribuído a variações individuais na resposta ao tratamento ou à duração relativamente curta da intervenção (4 semanas). Além disso, a ausência de um efeito de grupo significativo sugere que a resposta ao tratamento pode não ser homogênea entre os indivíduos, refletindo a complexidade da interação entre o microbioma e o sistema nervoso central.

O estudo de Reininghaus (2020) trouxe insights importantes sobre as mudanças no perfil do microbioma, apesar da ausência de efeitos significativos nas escalas psiquiátricas. O aumento na abundância de certas espécies bacterianas, como *Ruminococcus gnavreai* e *Coprococcus 3*, após a suplementação probiótica, aponta para uma possível modulação da microbiota intestinal com repercussões na neuroquímica cerebral. A observação de vias metabólicas associadas à inflamação e ao metabolismo de vitaminas do complexo B sugere que as alterações no microbioma podem influenciar processos neuroquímicos críticos para a saúde mental, ainda que os efeitos clínicos diretos sobre os sintomas depressivos não tenham sido robustamente demonstrados neste estudo.

Em termos de qualidade metodológica, a avaliação pelo GRADE indicou que os estudos analisados apresentam evidências de alta qualidade, apesar das limitações inerentes à heterogeneidade das populações e das intervenções. A avaliação do risco de viés revelou preocupações em domínios específicos, como a ausência de dados de resultados e a medição do desfecho, o que sugere a necessidade de cautela na interpretação dos resultados. Ainda

assim, o baixo risco de viés na randomização e no controle das intervenções confere credibilidade aos achados.

Esta revisão sistemática sugere que a intervenção no microbioma intestinal pode ter um papel significativo na modulação dos sintomas do TDM, particularmente através de mecanismos inflamatórios e metabólicos. No entanto, a heterogeneidade dos resultados aponta para a necessidade de estudos adicionais que explorem a duração ideal das intervenções, a identificação de subgrupos que possam se beneficiar mais claramente desse tratamento, e a compreensão mais profunda dos mecanismos neuroquímicos envolvidos.

CONCLUSÃO

Os estudos incluídos demonstraram que intervenções probióticas, particularmente em ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, podem influenciar positivamente a saúde mental, evidenciado pela redução nos escores de depressão em escalas validadas como o BDI. Os achados sugerem que o tratamento da disbiose intestinal pode atuar como uma estratégia complementar no manejo do TDM, especialmente ao promover alterações nos marcadores inflamatórios e no metabolismo de nutrientes essenciais, que estão intrinsecamente ligados à regulação do humor.

Contudo, a variabilidade nos resultados entre os estudos, particularmente em termos de efeitos significativos na melhoria dos sintomas depressivos, indica que a resposta ao tratamento pode ser influenciada por fatores como a duração da intervenção e a diversidade das populações estudadas. Adicionalmente, a ausência de efeitos significativos em alguns estudos ressalta a complexidade da relação entre o microbioma e o sistema nervoso central, sugerindo que intervenções mais personalizadas e de maior duração podem ser necessárias para maximizar os benefícios terapêuticos.

Em suma, enquanto as evidências atuais apontam para o potencial dos probióticos no tratamento adjuvante do TDM, mais pesquisas são necessárias para elucidar os mecanismos subjacentes e para determinar a eficácia clínica em diferentes subpopulações. Esses esforços futuros poderão contribuir significativamente para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, visando a integração da modulação do microbioma como parte de um tratamento abrangente para o TDM.

REFERÊNCIAS

1. GOTLIB IH, Hammen CL. **Handbook of depression.** *Choice Rev Online* [Internet]. 2003 Jan 1;40(05):40-3088-40-3088. Available from: <http://choicereviews.org/review/10.5860/CHOICE.40-3088>
2. **WORLD Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates.** Geneva: World Health Organization; 2017.
3. **NUMBER of suicide deaths have risen globally to over 800,000 in 2016 | BMJ** [Internet]. [cited 2023 Jun 12]. Available from: <https://www.bmj.com/company/newsroom/number-of-suicide-deaths-have-risen-globally-to-over-800000-in-2016/>
4. CHAHWAN B *et al.* **Gut feelings: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms.** *J Affect Disord* [Internet]. 2019;253(February):317-26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.097>
5. HOU K *et al.* **Microbiota in health and diseases.** *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1).
6. CASPANI, G. *et al.* **Gut microbial metabolites in depression: Understanding the biochemical mechanisms.** *Microbial Cell*, v. 6, n. 10, p. 454-481, 2019.
7. GÓRALCZYK-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. **The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders.** *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):1-23.
8. LI B, Yang W, Ge T, Wang Y, Cui R. **Stress induced microglial activation contributes to depression.** *Pharmacol Res.* 2022 May 1;179:106145.
9. PAGE MJ *et al.* **The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews.** *BMJ* [Internet]. 2021 Mar 29;71. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>
10. **AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS 5ª EDIÇÃO.** In: Artmed, editor. *SAÚDE MENTAL: Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e Cuidado na Sociedade Moderna - Edição X* [Internet]. 5th ed. Porto Alegre: Guilherme Barroso Langoni de Freitas; 2023. p. 160-3. Available from: <https://editorapasteur.com.br/publicacoes/capitulo/?codigo=2289>.
11. BECK AT *et al.* **An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties.** *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 1988;56(6):893-7. Available from: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0022-006X.56.6.893>.
12. WIDEMAN TH *et al.* **Beck Depression Inventory (BDI).** In: *Encyclopedia of Behavioral Medicine* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 178-9. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-1005-9_44113.

13. SHEEHAN D V, *et al.* **The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10.** *J Clin Psychiatry.* 1998;59(SUPPL. 20):22-33.
14. VAN der Does W, Williams J. **Leiden index of Depression Sensitivity-Revised (LEIDS-R)** [Internet]. [cited 2023 Jun 10]. Available from: http://www.douza.nl/publications_depression.htm#Cog.
15. STERNE JAC *et al.* **RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials.** *BMJ.* 2019;366:1-8.
16. GUYATT GH *et al.* **GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations.** *BMJ* [Internet]. 2008 Apr 26;336(7650):924-6. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.
17. KAZEMI A *et al.* **Efeito de probióticos e prebióticos vs placebo em resultados psicológicos em pacientes com transtorno depressivo maior: Um ensaio clínico randomizado.** *Clin Nutr.* 2019 abril;38(2):522-528. doi: 10.1016/j.clnu.2018.04.010. Epub 2018, 24 de abril. PMID: 29731182.
18. AKKASHEH G *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. Epub 2015 Sep 28. PMID: 26706022.
19. REININGHAUS EZ *et al.* **PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression-A Randomized Controlled Trial.** *Nutrients.* 2020 Nov 8;12(11):3422. doi: 10.3390/nu12113422. PMID: 33171595; PMCID: PMC7695208.
20. KREUZER K, Reiter A *et al.* **The PROVIT Study-Effects of Multispecies Probiotic Add-on Treatment on Metabolomics in Major Depressive Disorder-A Randomized, Placebo-Controlled Trial.** *Metabolites.* 2022 Aug 21;12(8):770. doi: 10.3390/metabo12080770. PMID: 36005642; PMCID: PMC9414726.
21. MCGUINNESS LA, Higgins JPT. **Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments.** *Res Syn Meth.* 2020;1-7. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>.