



# PSICOBÍÓTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN: UNA NUEVA MIRADA A LA SALUD MENTAL: UNA REVISIÓN DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

COELHO, Taiane <sup>1</sup>, KERPEL, Raquel <sup>2</sup>

COELHO, Taiane. KERPEL, Raquel. **Psicobióticos en el tratamiento de la depresión: una nueva mirada a la salud mental: una revisión de búsqueda sistemática.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Año. 07, ed. 05, vol. 01, pág. 125-152. Mayo 2022. ISSN: 2448-0959, Enlace de acceso: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/nutricion/psicobioticos-en-el-tratamiento>

## RESUMEN

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) es un trastorno psíquico multifactorial, tratado convencionalmente con medicamentos antidepresivos. Los síntomas provocados por la propia sintomatología depresiva y los efectos secundarios provocados por los medicamentos son algunos de los factores que interfieren negativamente en la adherencia a los tratamientos farmacológicos. Actualmente, después de que los probióticos hayan mostrado efectos psicotrópicos, el campo científico ha intensificado los esfuerzos para comprender si la suplementación con probióticos sirve como tratamiento para los trastornos psiquiátricos. Por lo tanto, el presente estudio formuló la siguiente pregunta: ¿los psicobióticos (probióticos) pueden ser denotados como un tratamiento para el Trastorno Depresivo Mayor? Objetivo: responder a la pregunta orientadora a través de una revisión de estudios que complementaron psicobióticos con la intención de tratar el Trastorno Depresivo Mayor. Metodología: para esta revisión se diseñó una búsqueda sistemática, donde

---

<sup>1</sup> Licenciada en Nutrición; Certificación en Psiquiatría Nutricional (INCCOR-RJ). ORCID: 0000-0002-1588-5679.

<sup>2</sup> Tutor. Licenciada en nutrición; doctorado en salud colectiva; Máster en Metabolismo y Dietética; Profesor en el campo de la nutrición. ORCID: 0000-0002-7556-2548.



durante el mes de septiembre de 2021 se realizaron las búsquedas en las bases de datos; *Pubmed*, *Google Scholar* y *SciELO*, utilizando los descriptores “*probiotics AND depression AND dysbiosis*” en inglés y portugués, y filtros para la selección de estudios publicados entre 2005 y 2021. Después de seleccionar los materiales, los duplicados se gestionaron en EndNote y los la calidad metodológica de los ensayos aleatorios se evaluó mediante la herramienta *Risk of Bias-2* (ROB 2). Resultados: hubo preferencia por 10 estudios; preclínico (n=4), aleatorizado (n=5) y piloto abierto (n=1), que cumplió con los criterios de inclusión y mostró resultados significativos en las puntuaciones de depresión en escalas psiquiátricas; demostrando la disminución de la anhedonia, reactividad cognitiva e insomnio en pacientes diagnosticados con Trastorno Depresivo Mayor, además, se observaron cambios significativos en factores que pueden estar asociados a la patogenia de la depresión, como la disbiosis, y el estado inflamatorio frente a la disminución de biomarcadores inflamatorios. Consideraciones finales: de acuerdo con la revisión de datos, se obtuvo la siguiente respuesta a la pregunta orientadora: los psicobióticos pueden ser denotados como un tratamiento para el Trastorno Depresivo Mayor. Sin embargo, debido a la necesidad de una mejor comprensión del eje intestino-cerebro y los mecanismos de acción de los psicobióticos, se recomienda la suplementación como terapia complementaria a los fármacos antidepresivos. Por lo tanto, se deben realizar estudios con muestras más grandes y períodos de intervención más prolongados.

Palabras clave: Trastorno Depresivo Mayor, Probióticos, Disbiosis.

## 1. INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020) alrededor de 300 millones de personas sufren trastornos depresivos en todo el mundo. Este trastorno ha prevalecido entre hombres (5 a 12%) y mujeres (10 a 25%), y ocupa el segundo lugar en la carga de enfermedades que causan más daños en el ámbito económico y social, y en el campo de la salud (MOTTA; MORÉE; NUNES, 2017; ZALAR; HALSBERGER; PETERLIN, 2018).



Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales-5 (DSM-V), el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) se diagnostica cuando una persona experimenta al menos 5 de los siguientes síntomas durante 2 semanas: estado de ánimo deprimido, anhedonia, culpa excesiva, pensamientos suicidas la ideación, cambios en el apetito y el sueño, retraso psicomotor, falta de concentración y fatiga. Entre estos criterios, la anhedonia o el estado de ánimo depresivo (o ambos) deben estar presentes para ser considerados para el diagnóstico (BAPTISTA, 2018).

Al momento del diagnóstico, el uso de antidepresivos se considera la primera opción de tratamiento, sin embargo, del 30 al 40 % de los pacientes no muestran respuestas significativas, mientras que del 60 al 70 % no experimentan la remisión esperada de la enfermedad (YUAN *et al.*, 2020). Además, también es común que los pacientes abandonen los tratamientos farmacológicos, debido a los efectos secundarios y dificultades para seguir una rutina (IBANEZ *et al.*, 2014). Entre otras razones, el estigma social, la falta de recursos y de profesionales capacitados también son obstáculos para la adherencia al tratamiento (OMS, 2020).

Como resultado, la búsqueda de nuevas terapias ha tenido repercusiones entre los investigadores, arraigando el término “eje intestino-cerebro” en el lenguaje científico. Los mecanismos de este eje han sido ampliamente estudiados después de los *insights* de la investigación que evidenciaron que el intestino y el cerebro tienen una comunicación bidireccional y una estructura compleja que vincula el sistema nervioso central con el sistema nervioso entérico y con múltiples vías metabólicas, inflamatorias y endocrinas. Por lo tanto, es presumible que en estos “caminos subyacentes” haya una serie de factores a examinar (KONTUREK; BRZOZOWSKI; KONTUREK, 2011; MAYER, 2011).

Hasta el momento se entiende que dentro de esta comunicación la microbiota intestinal es uno de los principales factores intermediarios. Este hecho hace que sea una prioridad para el tratamiento comprender cómo los microbios intestinales generan señales a través de múltiples vías. Además, también es fundamental considerar que existen disparidades en la composición de la microbiota entre individuos y en diferentes poblaciones clínicas. Así, modular y trasplantar la



microbiota son alternativas discutidas para el tratamiento de enfermedades y trastornos psiquiátricos (BERCIK; COLLINS; VERDU, 2012; DORÉ *et al.*, 2013; SMITS *et al.*, 2013).

Sin embargo, la microbiota intestinal es compleja y comprende aproximadamente 100 billones de microorganismos vivos que generan una composición relativamente estable para toda la vida. Esta composición, aunque “estable”, puede sufrir cambios denominados “estado de disbiosis”, un desequilibrio asociado muchas veces a diversas enfermedades (FORSYTHE *et al.*, 2010; RODRÍGUEZ *et al.*, 2015). Se considera que varios factores influyen en este estado (de disbiosis). Según David *et al.* (2014) y Wu *et al.* (2011) la dieta es una de ellas, mientras que Goodrich *et al.* (2014) consideran la genética, Yatsunenکو *et al.* (2012) edad, O'mahony *et al.* (2009) y Werbner *et al.* (2019) estrés, y Markle *et al.* (2013) la influencia que ejercen diferentes hormonas sexuales.

En consecuencia, con el objetivo de reequilibrar la microbiota, los probióticos han llegado a ser exponencialmente estudiados. La investigación también ha empleado el uso de prebióticos, ya que los prebióticos y los probióticos funcionan en sinergia y suavizan la presencia de bacterias dañinas en el intestino proporcionando ajustes importantes (VARAVALLO; THOMÉ; THESHIMA, 2008; TSAI *et al.*, 2019).

Recientemente, en el campo de la psiquiatría, los probióticos también se han convertido en objeto de investigación luego de que se evidenciara que producen “efectos psicotrópicos”, por lo que fueron conceptualizados como psicobióticos: “un organismo vivo que, cuando se ingiere en cantidades adecuadas, produce un beneficio para la salud de los pacientes que padecen enfermedades psiquiátricas” (DINAN; STANTON; CRYAN, 2013; DINAN; CRYAN, 2016).

Ante la profundización de la búsqueda de psicobióticos, se observa que los artículos de revisión reportan con mayor frecuencia estudios preclínicos, y aún son pocas las revisiones sobre estudios que intervinieron en humanos diagnosticados con TDM (BERCIK; COLLINS; VERDU, 2012; CRYAN; O'MAHONY, 2011; HUANG; WANG; HU, 2016; LIU; WALSH; SHEEHAN, 2019; YONG *et al.*, 2020). Así, nuevas



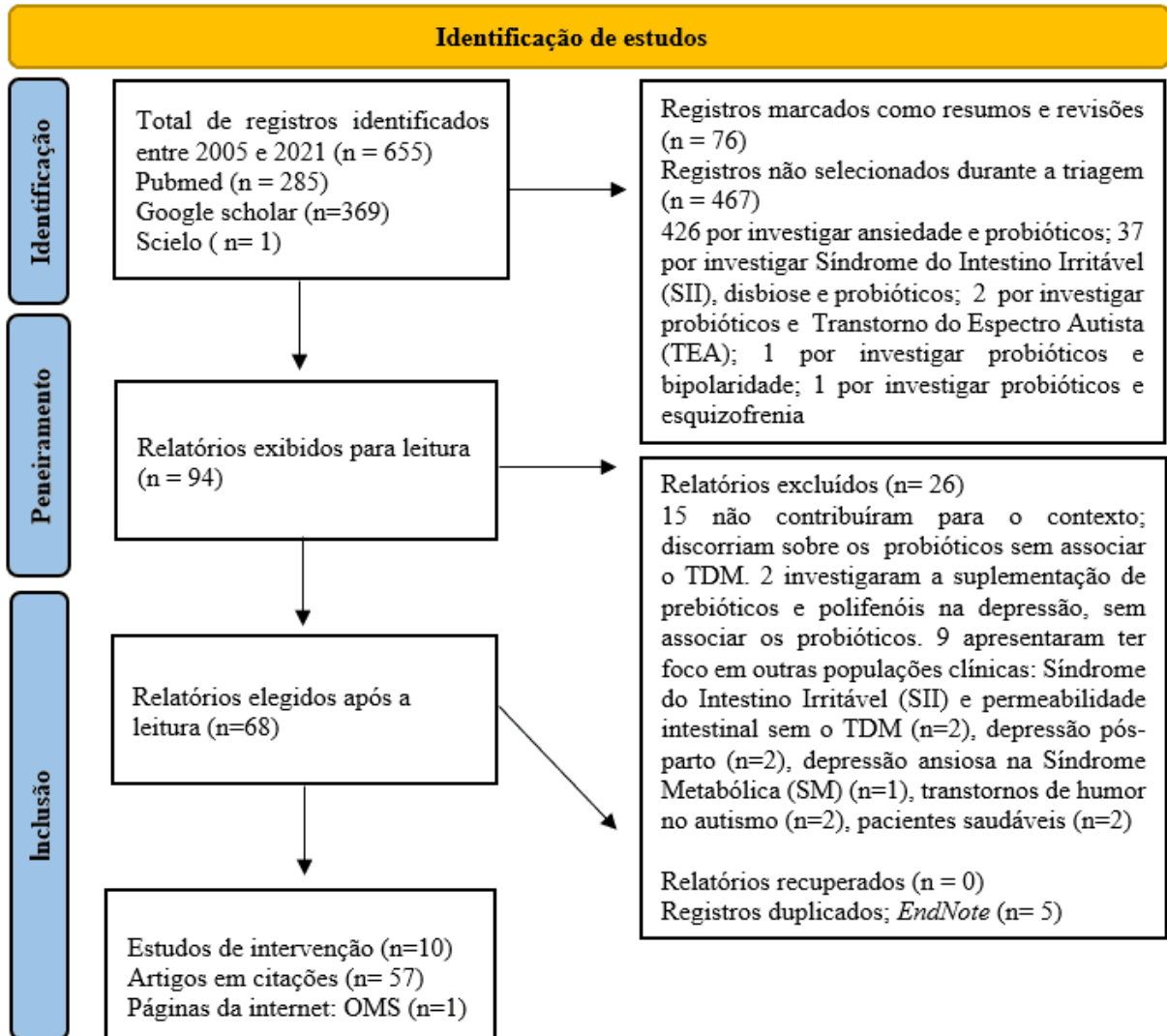
revisiones que analicen la calidad metodológica de los estudios más recientes son vitales para esta creciente área de investigación.

Por lo tanto, el presente estudio formuló la siguiente pregunta: ¿los probióticos pueden ser denotados como un tratamiento para el Trastorno Depresivo Mayor? Por lo tanto, se determinó el objetivo: responder a la pregunta orientadora a través de una revisión de estudios que complementaron probióticos con la intención de tratar el Trastorno Depresivo Mayor. Estos suplementos se administran tanto en forma adyuvante de los fármacos antidepresivos, como en forma autónoma (es decir, sin que la suplementación se combine con ningún medicamento antidepresivo).

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

Esta es una revisión de búsqueda sistemática (FERENHOF; FERNANDES, 2016). En el cual, se recolectaron datos desde principios hasta fines de septiembre de 2021, a través de tres bases de datos: *Pubmed*, *Google Scholar* y *Scielo*, donde se utilizaron filtros para seleccionar estudios publicados entre los años 2005 y 2021, y plazos previstos por la Descriptores de Ciencias de la Salud (DeCS/MeSH), en inglés: "*probiotics AND depression, probiotics AND depression AND dysbiosis*", y en portugués: "*probióticos e depressão, probióticos e depressão e disbiose*". Los pasos de este proceso se describen en el diagrama de flujo (Figura 1) a continuación.

Figura 1 - Diseño de búsqueda de diagrama de flujo (PRISMA 2020)



Fuente: los pasos del diagrama de flujo fueron detallados originalmente por los autores de esta revisión. Visite para obtener más información sobre el diagrama de flujo PRISMA: PAGE, J. Matthew, et al. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. Revisión del sistema, vol. 10, núm. 89, abr. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4> Consultado el: 01/09/2021. Enlace para acceder al diagrama de flujo: <http://prisma-statement.org/prismastatement/flowdiagram.aspx>

## 2.1 DETALLES DE BÚSQUEDAS Y EXTRACCIÓN DE DATOS

Después de las búsquedas, se identificaron un total de 655 artículos, donde 94 de estos artículos fueron recolectados para su lectura, ya que presentaban información relevante. Entre ellos, 26 fueron excluidos, por no contribuir al desarrollo teórico, e investigaron el uso de probióticos sin asociar Trastorno Depresivo Mayor.



Finalmente, fueron seleccionados 68 materiales que fueron presentados en portugués (n=65), inglés (n=2) y español (n=1). De estos, 10 estudios de intervención contribuyeron a la extracción de datos, y 5 de ellos (aleatorizados) evaluaron su calidad metodológica mediante la herramienta *Risk of Bias-2* (ROB-2); proporcionada de forma gratuita por la organización *Cochrane*. Posteriormente, en la base de datos *SCI Journal (Science Journal Impact Factor)*, se verificó el Factor de Impacto (FI) de las revistas que publicaron los estudios seleccionados (como se muestra en la Tabla 3).

Previo a la elegibilidad de los 10 estudios, se definieron los siguientes criterios de inclusión: presentación de texto completo, análisis de los efectos de la suplementación con probióticos en humanos o roedores, de ambos sexos, adultos y ancianos, diagnosticados con conductas depresivas y TDM según el DSM- Los criterios IV/V, finalmente, se definieron como criterios de no inclusión: estudios que analizaran otros trastornos psiquiátricos (ejemplo: ansiedad, bipolaridad).

### 3. RESULTADOS

Desde la perspectiva de las nuevas terapias, Logan y Katzman (2005) plantearon que la suplementación con probióticos es una propuesta válida para estudios, ya que, en vista de su hipótesis, la suplementación servirá como terapia adyuvante para el Trastorno Depresivo Mayor, ya que tiene la capacidad de reducir las respuestas inflamatorias, mejorar el estado nutricional y aliviar el estrés oxidativo.

Estudios de intervención en humanos y en modelos animales corroboran esta propuesta, del mismo modo que los estudios seleccionados en esta revisión mostraron efectos de esta naturaleza. En estudios preclínicos se demostró que existe una correlación entre la disbiosis, la permeabilidad intestinal y las conductas depresivas (ARSENEAULT-BRÉARD *et al.*, 2012; LI *et al.*, 2019; QIU *et al.*, 2021). En el análisis se percibe que esta relación involucra también a los metabolitos derivados de la microbiota y su potencial influencia en la formación de serotonina (5-HT); neurotransmisor fundamental para la homeostasis emocional. La suplementación con probióticos en ratas tuvo efectos sobre la microbiota intestinal y



aumentó los niveles de 5-HT en la corteza frontal. Estos efectos pueden ser un aporte importante ya que la sintomatología depresiva se relaciona con menores concentraciones de serotonina en esta zona del cerebro (LI *et al.*, 2019). También se observaron otros aspectos positivos sobre el epitelio intestinal a través de las proteínas Zonulin y E-cadherina, y sobre el estado inflamatorio por la disminución de citocinas proinflamatorias (ARSENEAULT-BRÉARD *et al.*, 2012; QIU *et al.*, 2021). Además de los efectos sobre las vías inflamatorias, las regulaciones generadas sobre la expresión de genes en los receptores del sistema nervioso también parecen contribuir al efecto antidepresivo durante la suplementación. La especie *L. helveticus* MCC1848 se destacó por modular el patrón de expresión génica (Drd3 y Htr1a) de NAC; área del cerebro relacionada con la recompensa, sugiriendo el restablecimiento de los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico. Sin embargo, dado que estos hallazgos son indicativos de que los probióticos pueden contribuir al tratamiento, es necesario investigar si estos efectos también ocurren en humanos (MAEHATA *et al.*, 2019).

Apoyando esta búsqueda, Akkasheh *et al.* (2016) fueron uno de los primeros en intervenir en humanos diagnosticados con MDD y lograr resultados positivos en la escala BDI (*Beck Depression Inventory*) después de 8 semanas con la suplementación con *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Sin embargo, en este estudio se usaron probióticos como tratamiento adjunto a un medicamento antidepresivo, lo que constituye una probabilidad de que los efectos tardarían más de 8 semanas en ocurrir si no se complementaran con el medicamento, por lo que las duraciones de las pruebas deben estudiarse más de cerca. (ROMIJN *et al.*, 2017)

Por el contrario, los investigadores han considerado analizar diferentes cepas y plazos de intervención. Además, ha habido un enfoque en la co-suplementación de vitaminas, minerales y probióticos, especialmente en los cambios de humor (JAMILIAN *et al.*, 2018; OSTADMOHAMMADI *et al.*, 2019). Sin embargo, esta co-suplementación aún es escasa en TDM, lo que genera un mayor interés en la suplementación simbiótica, ya que han mostrado efectos positivos sobre la microbiota y la salud mental de pacientes sanos (GHORBANI *et al.*, 2018). Aún así,





Reininghaus *et al.* (2020) destacaron que la co-suplementación de vitaminas y simbióticos puede ser un camino interesante para el tratamiento de la depresión, ya que en sus resultados se observaron efectos expresivos sobre vías inflamatorias y metabólicas. Según los autores de este estudio, profundizar en la búsqueda mediante el análisis de las rutas metabólicas puede ser clave para comprender mejor el curso de las enfermedades y la interrelación entre los trastornos mentales y los procesos inflamatorios. Como se ve en las repercusiones favorables sobre las escalas psiquiátricas y los biomarcadores inflamatorios, los estudios seleccionados dan motivos para mejorar esta perspectiva (CHAHWAN *et al.*, 2019; GHORBANI *et al.*, 2018; MAJEED *et al.*, 2018; REITER *et al.*, 2020; WALLACE; MILEV, 2021).

Los resultados de los estudios preclínicos (Gráfico 1), ensayos aleatorizados y ensayos piloto abiertos (Gráfico 2) se presentan a continuación.

Tabla 1 - Estudios que realizaron intervenciones en modelos animales

Autor / año / país	Animales/pruebas	UFC probióticos/duración	Resultados	Grupos/placebo	Conflicto de intereses	Limitaciones
Arseneault-Breárd <i>et al.</i> (2012)  Canadá	40 Ratas  <i>Sprague-Dawley</i>  Natación forzada, interacción social, evitación pasiva	Probio'Stick <i>L. helveticus</i> <i>B. longum</i>  1 billón de UFC Diluido en agua (200 ml)  14 días	↓ Depresión  ↓ Permeabilidad intestinal  ↓ Citocina IL-1 $\beta$  ↑ Interacción social	4 grupos (n=10)  Maltodextrina diluida en agua (200ml)	Declarado no contener	Cirugía torácica e infarto de miocardio
Li <i>et al.</i> (2019)  China	50 Ratas  <i>Wistar</i>  CUMS, natación forzada, preferencia por sacarosa	<i>B. longum</i> <i>L. rhamnosus</i> 1 x 10 <sup>9</sup> UFC Via sonda2  8 días	↓ Depresión  ↑ 5-HT/TPH2 corteza frontal  ↓ <i>Firmicutes</i> y <i>Tenericutes</i>  ↑ Control de peso	5 grupos (n = 10)  Solución salina vía tubo	Declarado no contener	No se analizó la intervención de la microbiota de los modelos de depresión adicional, se complementaron los probióticos comunes y solo se reconocieron firmas metabólicas centrales en el estudio



Maehata <i>et al.</i> (2019) Japón	48 Ratas <i>C57BL / 6J (B6) e ICR</i>  Interacción social, preferencia por la sacarosa, nado forzado	<i>L. helveticus</i>  MCC1848  1 x 10 <sup>9</sup> UFC  Se agregó preparación probiótica a la dieta formulada (AIN93G)  7 días	↓ Anhedonia	3 grupos (n= 16)  Dieta formulada sin el probiótico	Declarado no contener	Se utilizó un modelo animal que presenta depresión leve con menor estrés físico.
Qiu <i>et al.</i> (2021)  China	32 Ratas <i>C57BL / 6J</i>  Preferencia por sacarosa, natación forzada  (LPS – inyección de inducción de depresión)	Lac  <i>L. delbrueckii. subsp. bulgaricus</i>  1 x 10 <sup>9</sup> UFC a través de la sonda  7 días	↓ Depresión  ↓ Disbiosis  ↓ Permeabilidad intestinal  ↓ Súper activación de microglia  ↓ TLR4 y NLRP3  ↓ citocina IL-1β  ↑ ZO-1 y E-caderina	4 grupos (n=8)  Suero fisiológico vía tubo	Declarado no contener	Sin descripciones

Fuente: elaboración original organizada por los autores de esta revisión. Título: ↑ aumentado, ↓ reducido. CFU Unidades Formadoras de Colonias, 5-HT Serotonina, TPH2 Triptófano Hidroxilasa 2, ZO-1 Zonula Occludens-1.

Tabla 2 - Estudios que realizaron intervenciones en humanos

Autor/año/país	Participantes/edad/diagnóstico/escalas	Suplemento de UFC/duración/fármaco	Resultados	Grupos/placebo	Conflicto de intereses	Limitaciones
Ghorbani <i>et al.</i> (2018)  Iran	40 pacientes 18 – 65 años TD moderado  HAM-D	Familact H® Simbiótico 2 cápsulas/día  <i>L. casei, L. rhamnosus, L. acidophilus, L. bulgaricus, B. breve,</i>	↓ Depresión	2 grupos (n=20)  Estearato de magnesio	Declarado no contener	Muestra pequeña, periodo de suplementación corto



		<i>B. longum</i> 3x 10 <sup>8</sup> , 2 x 10 <sup>9</sup> , 2 x 10 <sup>8</sup> , 1 x 10 <sup>9</sup> UFC				
		6 semanas				
		Fármaco: (clorhidrato de fluoxetina) por 10 semanas				
Majeed <i>et al.</i> (2018)  India	40 pacientes 20 – 65 años TDMHAM-D, MADRS, CES-D	LactoSpore® 1 cápsula/día. <i>B. coagulans</i> MTCC 5856 ( <i>esporas</i> ) 2 x 10 <sup>9</sup> UFC	↓ De- presión  ↓ Insom- nio  ↓ Sínto- mas  ↓ Mielo- peroxidasa	2 grupos (n=20)  Píldora formulada de manera idéntica sin el probiótico	Indicó que este trabajo fue patrocinado y apoyado por Sabinsa Corporation NJ 08520, EE. UU.	Pequeña muestra
		90 días				
		Fármaco: no utilizado				

Chahwan <i>et al.</i> (2019)  Australia	71 pacientes  DT leve/moderada a severa  18 años +  MINI, BDI-II, DASS-21 BAI, LEIDS-R	Ecologic ®Barrier 2 sobre polvo/día  <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. salvarius</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. lactis</i> W58, 1 x 10 <sup>10</sup> UFC	↓ Depresión  ↓ Reactividad cognitiva	2 grupos (n=34 probiótico, n=37 placebos)  Almidón de maíz y maltodextrina	Declarado en contenedor	La alta tasa de deserción se puede atribuir a las visitas semanales. En el post-ensayo (semana 9) los participantes estuvieron ausentes
Reininghaus <i>et al.</i> (2020)  Australia	61 pacientes  18 – 75 años  TDM  HAM – D, BDI-II, SCL-90	OMNi-BiOTiC ® STRESS Simbiótico  1 sobre/día  <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. lactis</i> ≥ 2,5 x 10 <sup>9</sup> UFC D-	↓ Depresión  ↑ Regulación en la vía IL-17  ↑ Regulación de maneras metabólico (KEGG)  ↑ <i>R. gaurvreauii</i> y <i>Coprococcus</i>	2 grupos (n=28 probióticos, n=33 placebos)  Bebida idéntica sin el probiótico, biotina añadida por razones éticas	Declarado no contener	Una muestra pequeña, los fumadores entre los dos grupos, el corto período de suplementación y la dieta hospitalaria pueden haber influido en los resultados. Había discontinuidad; asignación inicial (n=82)



		biotina añadida (125 mg)				
		28 dias				
		Fármaco: antidepresivos convencionales de los participantes				

Reiter <i>et al.</i>  (2020)  Austria	61 pacientes  18 – 75 años  TDM  HAM – D, BDI-II, SCL-90	OMNi- BIOTiC ® STRESS Simbiótico1 sobre polvo/día  <i>B. bifidum, B. lactis W51, B. lactis W52, L.acidophilus, L. casei, L.paracasei, L.plantarum, L. salivarius, L. lactis</i> ≥ 2,5 × 10 <sup>9</sup> UFC  4 semanas  Fármaco: antidepresivos convencionales de los participantes	↓ Depresión  ↓ Citocina IL- 6	2 grupos (n=28 probióticos, n=33 placebos)  Bebida idéntica sin el probiótico, biotina añadida por razones éticas	Declarado no contenerr	Los efectos de diferentes medicamentos, el corto período de suplementación, la diferencia de edad y género de los participantes pueden influir en la microbiota. Había discontinuidad; asignación inicial (n=82)
Wallace y Milev <i>et al.</i>  (2021)  Canadá	10 pacientes  18 – 75 años  TDM  CAN- BIND, MADRS,  QIDS- SR16, SHAPS	CEREBIOME ® 1 sobre polvo/día <i>B. longum, L. helveticus</i> 3 x 10 <sup>9</sup> UFC  8 semanas  Fármaco: no utilizado	↓ Depresión  ↓ Anhedonia  ↑ Calidad de sueño	No hubo grupo placebo	Declarado no contener	Muestra pequeña, 70% eran mujeres, período corto de suplementación y el método no fue ciego sin grupo placebo

Fuente: elaboración original organizada por los autores de esta revisión. Leyenda: ↑ aumentada, ↓ reducida. Todos los estudios en humanos seleccionaron ambos sexos masculino ♂ y femenino ♀. Unidades formadoras de colonias de la UFC. Síndrome



del Intestino Irritable del SII. Escalas: BAI Inventario de Ansiedad de Beck, BDI Inventario de Depresión de Beck, CAN-BIND Red Canadiense para la Integración de Biomarcadores en la Depresión, CES-D Centro de Estudios Epidemiológicos Escala de Depresión, HAM-D Escala de Calificación de Hamilton para la Depresión, LEIDS-R Índice de Sensibilidad a la Depresión de Leiden - Escala de calificación de depresión MADRS revisada - Montgamarey - Asberg, MINI Entrevista neuropsiquiátrica internacional mini, QIDS-SR16 Inventario rápido de sintomatología depresiva, Escala de calificación de síntomas SCL-90-90 -R-SCL-Revisited, Escala de placer SHAPS Snaith-Hamilton.

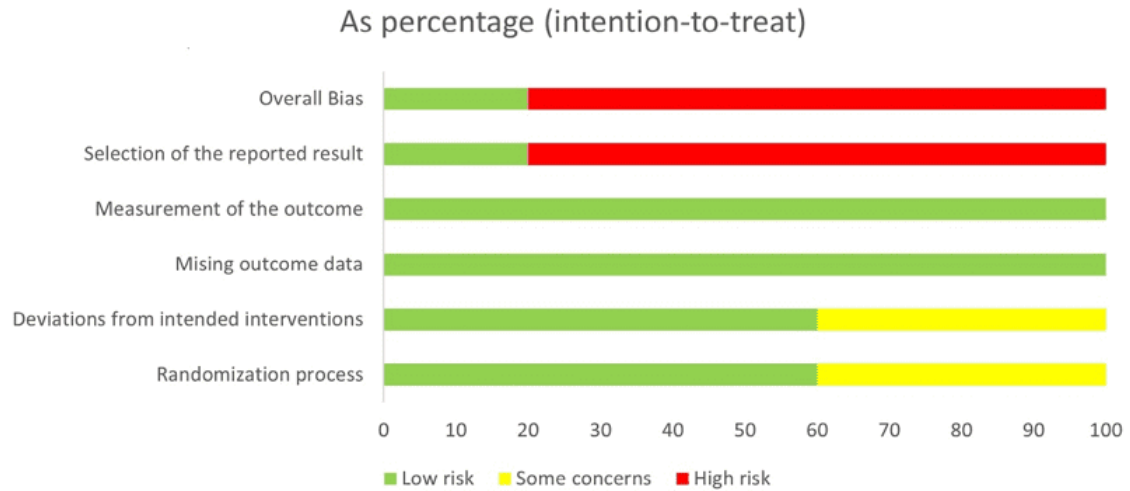
De acuerdo con la extracción de datos, se realizó un análisis evaluativo del riesgo de sesgo de los estudios aleatorizados en 5 dominios de la herramienta ROB-2 (Figura 2), resultando en el gráfico (Figura 2.1) a continuación.

Figura 2 – Análisis del riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados

Intention-to-treat	Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5
	1	Ghorbani (2018)	Symbiotic	Placebo	NA	1	+	+	+	+	+
	2	Majeed (2018)	Probiotic	Placebo	NA	1	+	+	+	+	-
	3	Chahwan (2019)	Probiotic	Placebo	NA	1	+	+	+	+	-
	4	Reininghaus (2020)	Symbiotic	Placebo	NA	1	!	!	+	+	-
	5	Reiter (2020)	Symbiotic	Placebo	NA	1	!	!	+	+	-

Fuente: resultados originales obtenidos del análisis evaluativo de los autores de esta revisión. Acceda para obtener más información sobre la herramienta Risk of Bias-2 (ROB-2): STERNE, Jonathan A. C., et al. RoB 2: una herramienta revisada para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorios. *BMJ*, vol. 366, núm. 14898, agosto. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.14898> Consultado: 06/11/2021. Enlace de descarga de la herramienta: <https://www.riskofbias.info/> Leyendas: intención de tratar: ID del estudio: experimento (suplemento) x comparador (placebo): 5 dominios (D). Colores: rojo; alto riesgo de sesgo, amarillo; algunas preocupaciones, verde; sin riesgos

Figura 2.1 - Porcentajes de riesgo de sesgo en el gráfico



Fuente: resultados originales obtenidos del análisis evaluativo de los autores de esta revisión. Acceda para obtener más información sobre la herramienta Risk of Bias-2 (ROB-2): STERNE, Jonathan A. C., et al. RoB 2: una herramienta revisada para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorios. *BMJ*, vol. 366, núm. 14898, agosto. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.14898> Consultado: 06/11/2021. Enlace de descarga de la herramienta: <https://www.riskofbias.info/> Leyenda: temas del gráfico: en porcentajes (intención de tratar): sesgo general, selección de resultados, medición de resultados, resultados perdidos, desviaciones de la intervención prevista, proceso de aleatorización. Colores: rojo; alto riesgo de sesgo, amarillo; algunas preocupaciones, verde; sin riesgos

A continuación, los 10 estudios seleccionados y sus intervenciones (marcados con una X) se presentan juntos y en orden cronológico.

Tabla 3 - Intervenciones aplicadas en el conjunto de estudios

N	Autor/año	Título, revista/país, revista: Factor de impacto (FI)	Probióticos	Antidepresivo	Prebióticos	Vitaminas	Efectos colaterales
I	Arseneault-Breárd et al. (2012)	Combination of <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 and <i>Bifidobacterium longum</i> R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. Canadá. Br J	X				



		Nutr. FI – WSG: 3.334, Índice H: 188, FI – Scopus: 4.105					
II	Li <i>et al.</i> (2019)	Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model. China. Neurogastroenterol Motil. FI – WSG: 3,008, Índice H: 42, FI – Scopus: 3,65	X		X		
III	Maehata <i>et al.</i> (2019)	Heat-killed <i>Lactobacillus helveticus</i> strain MCC1848 confers resilience to anxiety or depression-like symptoms caused by subchronic social defeat stress in mice. Japón. Biosci Biotech Bioch. FI – WSG: 1.516, Índice H: 116, FI – Scopus: 1,986	X				

IV	Qiu <i>et al.</i> (2021)	<i>Lactobacillus delbrueckii</i> alleviates depression-like behavior through inhibiting toll-like receptor 4 (TLR4) signaling in mice. China. Ann Transl Med. FI – WSG: 3.297, Índice H: 48, FI – Scopus: N/D	X				
V	Ghorbani <i>et al.</i> (2018)	The Effect of Synbiotic as a Adjuvant Therapy to Fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial. Iran. Arch Neurosci. FI – N/D	X	X	X		X
VI	Majeed <i>et al.</i> (2018)	<i>Bacillus coagulans</i> MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. India. Food Nutr Res. FI – WSG: 0,756, Índice H:24, FI – Scopus:1.259	X				
VII	Chahwan <i>et al.</i> (2019)	A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. Australia. J Affect Disord. FI – WSG: 3.892, Índice H: 188, FI – Scopus: 5,104	X				X



VIII	Reininger <i>et al.</i> (2020)	PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial. Austria. Nutrients. FI – WSG: 4.546, Índice H: 115, FI – Scopus: 5,929	X	X	X	X	
IX	Reiter <i>et al.</i> (2020)	Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder—Preliminary Results of the PROVIT Study. Austria. Nutrients. FI – WSG: 4.546, Índice H: 115, FI – Scopus: 5,929	X	X	X	X	
X	Wallace e Milev (2021)	Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results From an Open-Label Pilot Study. Canadá. Front Psychiatry. FI – WSG: 4.157, Índice H: N/D, FI – Scopus: 7.864	X				

Fuente: elaboración original organizada por los autores de esta revisión. Leyenda: Factor de impacto FI, índice H: Google Scholar, N/A no definido, WSG Web of Science Group.

#### 4. DISCUSIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2020) el trastorno depresivo se ha presentado como una condición preocupante para el siglo XXI, ya que se refleja en las crecientes tasas de suicidio. El campo científico ha reiterado constantemente sobre este tema, y ha intensificado los esfuerzos para desarrollar nuevos tratamientos que puedan contribuir a la mejora de los síntomas depresivos a través de la modulación intestinal (KELLY *et al.*, 2016; YONG *et al.*, 2020).

Sin embargo, en la literatura predominan los estudios preclínicos que complementaron psicobióticos y obtuvieron resultados significativos sobre disbiosis, permeabilidad intestinal y neuroquímica cerebral (ARSENEAULT-BRÉARD *et al.*, 2012; CRYAN; O'MAHONY, 2011; LI *et al.*, 2019; ; MAEHATA *et al.*, 2019; QIU *et al.*, 2021; YONG *et al.*, 2020). Afortunadamente, este escenario está cambiando y cada vez más se fomentan los estudios en humanos, reconociendo que los





probióticos benefician a la microbiota y a múltiples vías endocrinas, inflamatorias y neurales. Sin embargo, esta heterogeneidad de acción demanda una mayor comprensión del “microbioma entérico-intestino-cerebral” (DINAN; CRYAN, 2016; CRYAN; O’MAHONY, 2011; HEMARAJATA; VERSALOVIC, 2013).

Los diferentes resultados en los biomarcadores y en las puntuaciones de las escalas psiquiátricas corroboran esta afirmación, pues deja claro que los mecanismos de acción varían según el género y la especie del probiótico suplementado. Hasta la fecha, los mecanismos más investigados son bacterias de los géneros *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, que han demostrado ser en gran medida seguras, incluso en el tratamiento de los trastornos depresivos (IVANOV; HONDA, 2012; VIZCAÍNO *et al.*, 2016; ZAWISTOWSKA-ROJEK; TYSKI, 2018; ).

Sin embargo, la dieta y los factores nutricionales también tienen valor en esta investigación (DASH *et al.*, 2015; HOLSCHER, 2017; LEDOCHOWSKI *et al.*, 2000; LIU; CAO; ZHANG, 2015; SUZUKI, 2020; SKONIECZNA-ŻYDECKA *et al.*, 2018). Según Logan y Katzman (2005), mejorar el estado nutricional y promover los efectos antiinflamatorios es fundamental para lograr un mayor éxito en el alivio de los síntomas depresivos.

En vista de esto, vale la pena señalar que la co-suplementación de un simbiótico y vitamina B7 (D-biotina) mostró competencias para regular las vías metabólicas e inflamatorias y beneficiar la microbiota intestinal de pacientes con TDM. Además, los resultados de esta co-suplementación mostraron aumentos en las concentraciones de *Ruminococcus gnavreaii* y *Coprococcus*; que se relacionan predominantemente con un aumento en la calidad de vida, sin embargo, no expresaron ningún efecto sobre la permeabilidad intestinal. Aun así, considerando los resultados, Reininghaus *et al.* (2020) concluyeron que existe una conexión importante entre la calidad de la dieta, la microbiota intestinal y la salud mental, lo que alentó a nuevos estudios a incluir el análisis de las vías metabólicas junto con las investigaciones de las vías inflamatorias.



Hasta la fecha, el mayor interés está en comprender la actividad cerebral y las respuestas inflamatorias en la disbiosis y los trastornos psiquiátricos (LEVY *et al.*, 2017; TILLISCH *et al.*, 2013; TRAN *et al.*, 2019). Se cree que las citoquinas proinflamatorias juegan un papel importante en la patogenia de la depresión, y con eso, la interleuquina-6 (IL-6) ha ganado atención. Por el contrario, las respuestas del sistema inmunitario se llevan a cabo en cascada y abarcan una amplia interacción sistémica, por lo que se necesitan más investigaciones sobre los subtipos de inflamación en los diferentes grados de depresión (REITER *et al.*, 2020). En consecuencia, es fundamental ampliar el análisis a otros tipos de cepas probióticas y observar la integridad de las respuestas inmunitarias innatas, ya que esta también es una interfaz a escudriñar (MAJEED *et al.*, 2018).

Tanto la suplementación con prebióticos como con probióticos han demostrado capacidad para actuar sobre la inmunidad y diversas enfermedades (DIDARI *et al.*, 2015; SLAVIN, 2013; VIZCAÍNO *et al.*, 2016; ZALAR; HALSBERGER; PETERLIN, 2018). Así, en estos suplementos se deben considerar las disparidades de la microbiota de cada individuo. Por ejemplo, en pacientes deprimidos suele encontrarse la “microbiota de la depresión”, con predominio de bacterias del filo *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Actinobacteria*. Esta diversidad que conforma la microbiota ha estimulado el análisis taxonómico de bacterias intestinales residentes de diferentes poblaciones clínicas con el fin de compararlas y comprender sus respuestas (GOODMAN *et al.*, 2011; NEISH, 2009; SARTOR, 2008; ZHENG *et al.*, 2016).

Eventualmente, hay estudios que exponen las disparidades de la microbiota durante la suplementación con probióticos. Chahwan *et al.* (2019) en su estudio analizaron las diferencias en la composición de la microbiota entre individuos diagnosticados con depresión leve, moderada y severa, y demostraron que no había diferencia significativa entre ellos, ya en la comparación entre individuos no deprimidos y deprimidos, hubo un predominio de *Ruminococcus gnavus* en aquellos diagnosticados con depresión severa. En este estudio, también se observaron efectos secundarios como náuseas y somnolencia durante la suplementación con



*Lactobacillus* y *Bifidobacterium*. Al igual que este, otro estudio también describió efectos secundarios en sujetos del grupo placebo y probiótico, a pesar de ello, ambos estudios lograron una buena adherencia a los tratamientos (CHAHWAN *et al.*, 2019; GHORBANI *et al.*, 2018). En comparación con el estudio de Majeed *et al.* (2018) La suplementación con *Bacillus coagulans* MTCC 5856 no causó efectos secundarios y atenuó precisamente los síntomas gastrointestinales y el insomnio de los pacientes diagnosticados con TDM y Síndrome del Intestino Irritable.

Ante este problema, es importante destacar que los síntomas gastrointestinales son comúnmente reportados en alteraciones de la microbiota intestinal y en trastornos psiquiátricos. Y, por tanto, esta relación ha dirigido la atención de los investigadores hacia la suplementación de simbióticos en la salud en general (CARDING *et al.*, 2015; MAJEED *et al.*, 2018; O'HARA; SHANAHAN, 2006). Los probióticos y simbióticos ya han mostrado efectos positivos en la salud mental, las respuestas inflamatorias y los síntomas gastrointestinales relacionados con el TDM (GHORBANI *et al.*, 2018; MAJEED *et al.*, 2018; REININGHAUS *et al.*, 2020; REITER *et al.*, 2020).

Sin embargo, en esta revisión, los estudios que complementaron los simbióticos y beneficiaron las vías inflamatorias mantuvieron los medicamentos psicotrópicos convencionales de sus participantes (REININGHAUS *et al.*, 2020; REITER *et al.*, 2020). Así, de los seis estudios en humanos, solo tres demostraron los efectos de los probióticos en su forma autónoma, es decir, sin utilizar fármacos (CHAHWAN *et al.*, 2019; MAJEED *et al.*, 2018; WALLACE; MILEV, 2021). Entre ellos, uno de los estudios más recientes analizó los efectos de los probióticos en 10 pacientes sin tratamiento previo con antidepresivos. Por lo tanto, Wallace y Milev (2021) obtuvieron resultados positivos en la sintomatología depresiva dentro de las 4 a 8 semanas, sin embargo, durante el diseño de este estudio, los participantes no fueron ciegos y no hubo un grupo de placebo para las comparaciones.

Sin embargo, es necesario considerar que a pesar de los resultados, la mayoría de los estudios son independientes de la elección de la administración; ya sea con o sin medicación, describió limitaciones y presentó riesgos de sesgo. Este hecho propone nuevos estudios con diseños de investigación mejor diseñados y una mayor



comprensión del sistema de comunicación y respuesta del eje intestino-cerebro. Después de todo, es posible que hasta ahora la investigación haya presentado solo la punta de un “iceberg” que ocupará el campo científico por algún tiempo, pero que en cierto modo ya ha revelado perspectivas prometedoras para el área de la psiquiatría nutricional (GRENHAM *et al.*, 2011; SARRIS *et al.*, 2015).

## 5. CONSIDERACIONES FINALES

De acuerdo con la revisión de datos y citas organizadas en este estudio, es posible echar un vistazo a la pregunta orientadora: “¿los psicobióticos pueden ser denotados como un tratamiento para el Trastorno Depresivo Mayor?” Y para concluir unánimemente: los estudios sugieren que los psicobióticos pueden denotarse como un tratamiento para el Trastorno Depresivo Mayor, ya que los efectos psicotrópicos que producen fueron efectivos para reducir los síntomas depresivos de los pacientes en un plazo de 4 a 8 semanas, tal como se observa en los resultados de las escalas psiquiátricas validado para este análisis.

Además de los síntomas depresivos, se optimizaron simultáneamente otros factores importantes para el reequilibrio de la salud mental, como la calidad del sueño y la reducción de las respuestas inflamatorias, que pasaron a destacarse dentro de la temática, generando la ciencia de que se llevará a cabo una conjetura de miradas para que este tratamiento pueda ser posible. Por ello, es fundamental considerar los suplementos: que cada individuo tenga disparidades en su microbiota, al mismo tiempo que la composición de la microbiota intestinal está íntimamente ligada a las respuestas inflamatorias. Sin embargo, es posible que los diferentes subtipos de inflamación no aparezcan en el análisis de un único biomarcador inflamatorio, siendo, por tanto, pertinente tomar estas perspectivas para futuras investigaciones, ya que la regulación del estado inflamatorio ha repercutido como uno de los vías de acceso para el alivio de los síntomas depresivos. A partir de ahí, se vincula a esta línea de pensamiento la importancia de abarcar investigaciones que evalúen vías inflamatorias y metabólicas frente a factores nutricionales, ya que, según la



evidencia, una mirada más profunda en este aspecto también puede ser importante para posteriores discusiones.

Además, el campo científico expresa que es necesario un mayor conocimiento del eje intestino-cerebro y los mecanismos de las diferentes cepas probióticas, ante ello se recomienda la suplementación de psicobióticos como terapia adyuvante de los fármacos antidepresivos.

Finalmente, a través de la extracción de datos y el análisis evaluativo de la calidad metodológica de los estudios aleatorizados, realizados en esta revisión, se formalizaron las siguientes pautas para los estudios posteriores: se debe planificar mejor el diseño metodológico, para que los estudios futuros tienen un menor riesgo de sesgo en los dominios: sesgo general, selección de resultados, desviaciones en la intervención prevista y proceso de aleatorización. Además, dadas las limitaciones descritas, es fundamental que futuros estudios realicen intervenciones con periodos de prueba más prolongados, en muestras más amplias, considerando la suplementación de psicobióticos de forma adyuvante y autónoma, de modo que sea posible distinguir los efectos de probióticos y los efectos de los antidepresivos. Porque, de cara a la mejora de los estudios, es probable que se enciendan más luces dentro de las discusiones sobre salud mental, y así, los conocimientos obtenidos hasta ahora sobre el eje intestino-cerebro serán cada vez más claros.

## REFERENCIAS

AKKASHEH, Ghodarz *et al.* Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition**, Estados Unidos, vol. 32, n.3, p.315-20, mar. 2016. Disponível em: doi:10.1016/j.nut.2015.09.003 Acesso em: 01/09/2021.

ARSENAULT-BRÉARD, Jessica *et al.* Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. **The British**



**Journal of Nutrition**, Canadá, vol. 107, n. 12, p. 1793-9, jun. 2012. Disponível em: doi:10.1017/S0007114511005137 Acesso em: 13/09/2021.

BAPTISTA, Makilim Nunes. Avaliando “depressões”: dos critérios diagnósticos às escalas psicométricas. **Avaliação Psicológica**, Brasil, vol. 17, n. 3, p. 301-310, set. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15689/ap.2018.1703.14265.03> Acesso em: 01/09/2021.

BERCIK, P.; COLLINS, S.M.; VERDU, E.F. Microbes and the gut-brain axis. **Neurogastroenterol Motil**, Canadá, vol. 24, n.5, p. 405-13, mai. 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2012.01906.x> Acesso em: 01/09/2021.

CARDING, Simon *et al.* Dysbiosis of the gut microbiota in disease. **Microbial Ecology in Health and Disease**, Reino Unido, vol. 26, p. 26191, fev. 2015. Disponível em: doi: 10.3402/mehd.v26.26191 Acesso em: 02/09/2021.

CHAHWAN, Bahia *et al.* Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. **Journal of Affective Disorders**, Austrália, vol. 253, p. 317-326, jun. 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.jad.2019.04.097 Acesso em: 13/09/2021.

CRYAN, J. F.; O'MAHONY, S. M. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. **Neurogastroenterology and Motility**, Irlanda, vol. 23, n.3, p. 187-92, mar. 2011. Disponível em: doi:10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x Acesso em: 01/09/2021.

DASH, Sarah *et al.* The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. **Current Opinion in Psychiatry**, Austrália, vol. 28,1, n. 1, p. 1-6, jan. 2015. Disponível em: doi:10.1097/YCO.000000000000117 Acesso: 02/09/2021.

DAVID, Lawrence A., *et al.* Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. **Nature**, Estados Unidos, vol. 505, n. 7484 p. 559-63, jan. 2014. Disponível em: doi:10.1038/nature12820 Acesso em: 01/09/2021.

RC: 119114

Disponível: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/nutricion/psicobioticos-en-el-tratamiento>



DIDARI, Tina *et al.* Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. **World Journal of Gastroenterology**, Irã, vol. 21, n. 10, p. 3072-84, mar. 2015. Disponível em: doi:10.3748/wjg.v21.i10.3072 Acesso em: 02/09/2021.

DINAN, Timothy G.; STANTON, Catarina; CRYAN, John F. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. **Biological Psychiatry**, Irlanda, vol. 74, n. 10, p. 720-6, nov. 2013. Disponível em: doi:10.1016/j.biopsych.2013.05.001 Acesso em: 01/09/2021.

DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F. Mood by microbe: towards clinical translation. **Genome Medicine**, Irlanda, vol. 8, n. 1, p. 36, abr. 2016. Disponível em: doi:10.1186/s13073-016-0292-1 Acesso em: 01/09/2021.

DORÉ, Joël *et al.* Hot topics in gut microbiota. **United European Gastroenterol J**, França, vol. 1, n. 5, p. 311-318, out. 2013. Disponível em: doi:10.1177/2050640613502477 Acesso em: 01/09/2021.

FERENHOF, Helio Aisenberg; FERNANDES, Roberto Fabiano. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SSF. **Revista ACB; Biblioteconomia em Santa Catarina – SC, Florianópolis, Brasil**, vol. 21, n. 3, p. 550-563, ago./nov. 2016. Disponível em: file:///C:/Users/Usuario/Downloads/1194-6369-1-PB.pdf Acesso em: 01/09/2021.

FORSYTHE, Paul *et al.* Mood and gut feelings. **Brain, Behavior, and Immunity**, Canadá, vol. 24, n. 1, p. 9-16, jan. 2010. Disponível em: doi:10.1016/j.bbi.2009.05.058 Acesso em: 01/09/2021.

GHORBANI, Zeinab *et al.* The Effect of symbiotic as an Adjuvant Therapy to fluoxetine in Moderate Depression: A Randomized Multicenter Trial. **Arch Neurosci**, Irã, vol. 5, n.2, p.60507, abr. 2018. Disponível em: doi: 10.5812/archneurosci.60507 Acesso em: 13/09/2021.

GOODMAN, Andrew L., *et al.* Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice. **Proceedings of the**



**National Academy of Sciences of the United States of America**, Estados Unidos, vol. 108, n.15, p. 6252-7. abr. 2011. Disponível em: doi:10.1073/pnas.1102938108 Acesso em: 01/09/2021.

GOODRICH, Julia K., *et al.* Human genetics shape the gut microbiome. **Cell**, Estados Unidos, vol. 159, n. 4, p. 789-99, nov. 2014. Disponível em: doi:10.1016/j.cell.2014.09.053 Acesso em: 01/09/2021.

GRENHAM, Sue *et al.* Brain-gut-microbe communication in health and disease. **Front Physiol**, Irlanda, vol. 2 p. 94, dez. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094> Acesso em: 01/09/2021.

HEMARAJATA, Peera; VERSALOVIC, James. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, Estados Unidos, vol. 6, n. 1, p. 39-51. jan. 2013. Disponível em: doi:10.1177/1756283X12459294 Acesso em: 02/09/2021.

HOLSCHER, Hannah D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. **Gut Microbes**, Estados Unidos, vol. 8, n. 2, p. 172-184, mar. 2017. Disponível em: doi:10.1080/19490976.2017.1290756 Acesso em: 02/09/2021.

HUANG, Ruixue; WANG, Ke; HU, Jianan. Effect of Probiotics on Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Nutrients**, China, vol. 8, n. 8, p. 483, ago. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu8080483> Acesso em: 01/09/2021.

IBANEZ, Grazielle *et al.* Adesão e dificuldades relacionadas ao tratamento medicamentoso em pacientes com depressão. **Rev Bras Enferm**, Brasil, vol. 67, n. 4, p. 556-562, ago. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167.2014670409> Acesso em: 01/09/2021.

IVANOV, Ivaylo I; HONDA, Quênia. Intestinal commensal microbes as immune modulators. **Cell host & microbe**, Estados Unidos, vol. 12, n. 4, p. 496-508, out.

RC: 119114

Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/nutricion/psicobioticos-en-el-tratamiento>





2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2012.09.009> Acesso em: 02/09/2021.

JAMILIAN, Mehri *et al.* The effects of probiotic and selenium co-supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Ovarian Research**, Irã, vol. 11, n. 1, p. 80, set. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0457-1> Acesso em: 01/09/2021.

KELLY, John R., *et al.* Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. **Journal of Psychiatric Research**, Irlanda, vol. 82, p. 109-118, nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.07.019> Acesso em: 02/09/2021.

KONTUREK, Peter C.; BRZOZOWSKI, T.; KONTUREK, S. J. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. **Journal of Physiology and Pharmacology**, Alemanha, vol. 62, n. 6, p. 591-599, dez. 2011. Disponível em: [https://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12\\_11/pdf/591\\_12\\_11\\_article.pdf](https://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12_11/pdf/591_12_11_article.pdf) Acesso em: 01/09/2021.

LEDOCHOWSKI, M., *et al.* Carbohydrate malabsorption syndromes and early signs of mental depression in females. **Digestive Diseases and Sciences**, Áustria, vol. 45, n. 7, p. 1255-9, jul. 2000. Disponível em: [doi:10.1023/a:1005527230346](https://doi.org/10.1023/a:1005527230346) Acesso em: 02/09/2021.

LEVY, Maayan *et al.* Dysbiosis and the immune system. **Nature Reviews. Immunology**, Israel, vol. 17, n. 4, p. 219-232, mar. 2017. Disponível em: [doi:10.1038/nri.2017.7](https://doi.org/10.1038/nri.2017.7) Acesso em: 02/09/2021.

LI, Huawei *et al.* Effects of regulating gut microbiota on the serotonin metabolism in the chronic unpredictable mild stress rat model. **Neurogastroenterol Motil**, China, vol. 31, n. 10, p. 13677, jul. 2019. Disponível em: [doi: 10.1111/nmo.13677](https://doi.org/10.1111/nmo.13677) Acesso em: 13/09/2021.

RC: 119114

Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/nutricion/psicobioticos-en-el-tratamiento>



LIU, Richard T.; WALSH, Rachel F.L.; SHEEHAN, Ana E. Probiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. **Neurosci Biobehav Rev**, Estados Unidos, vol. 102, p. 13-23, abr. 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.neubiorev.2019.03.023 Acesso em: 01/09/2021.

LIU, Xiaofei; CAO, Shangqing; ZHANG, Xuewu. Modulation of Gut Microbiota-Brain Axis by Probiotics, Prebiotics, and Diet. **J Agric Food Chem**, China, vol. 63, n. 36, p. 7885-7895, set. 2015. Disponível em: doi:10.1021/acs.jafc.5b02404 Acesso em: 02/09/2021.

LOGAN, Alan C.; KATZMAN Martin. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. **Med Hypotheses**, Estados Unidos, vol. 64, n. 3, p. 533-538, out. 2005. Disponível em: doi:10.1016/j.mehy.2004.08.019 Acesso em: 02/09/2021.

MAEHATA, Hazuki *et al.* Heat-killed *Lactobacillus helveticus* strain MCC1848 confers resilience to anxiety or depression-like symptoms caused by subchronic social defeat stress in mice. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, Japão, vol. 83, n. 7 p. 1239-1247, mar. 2019. Disponível em: doi:10.1080/09168451.2019.1591263 Acesso em: 13/09/2021.

MAJEED, Muhammed *et al.* *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. **Food & Nutrition Research**, Índia, vol. 62, jul. 2018. Disponível em: doi:10.29219/fnr.v62.1218 Acesso em: 13/09/2021.

MARKLE, Janet G. M., *et al.* Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. **Science**, Canadá, vol. 339, n. 6123, p. 1084-8, jan. 2013. Disponível em: doi: 10.1126/science.1233521 Acesso em: 01/09/2021.

MAYER, Emeran A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. **Nature Reviews. Neuroscience**, Estados Unidos, vol. 12, n. 8, p. 453-66, jul. 2011, Disponível em: doi:10.1038/nrn3071 Acesso em: 01/09/2021.



MOTTA, Cibele Cunha Lima; MORÉE, Carmen Leontina Ojeda Ocampo; NUNES, Carlos Henrique Sancineto da Silva. O atendimento psicológico ao paciente com diagnóstico de depressão na Atenção Básica. **Cienc Saúde Colet**, Brasil, vol. 22, n. 3, p. 911-920, mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232017223.27982015> Acesso em: 01/09/2021.

NEISH, Andrew S. Microbes in gastrointestinal health and disease. **Gastroenterologia**, Estados Unidos, vol. 136, n. 1, p. 65-80, jan. 2009. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2008.10.080 Acesso em: 02/09/2021.

O'HARA, Ann M.; SHANAHAN, Fergus. The gut flora as a forgotten organ. **EMBO Reports**, Irlanda, vol. 7, n. 7, p. 688-93, jul. 2006. Disponível em: doi:10.1038/sj.embor.7400731 Acesso em: 02/09/2021.

O'MAHONY, Siobhain M., *et al.* Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. **Biological Psychiatry**, Irlanda, vol. 65, n. 3, p. 263-7, fev. 2009. Disponível em: doi:10.1016/j.biopsych.2008.06.026 Acesso em: 02/09/2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OPAS/OMS). **Folha Informativa – Depressão**. (Brasil, 2020). Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao> Acesso em: 01/09/2021.

OSTADMOHAMMADI, Vahidreza *et al.* Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. **Journal of Ovarian Research**, Irã, vol. 12, n. 1, p. 5, jan. 2019. Disponível em: doi:10.1186/s13048-019-0480-x Acesso em: 02/09/2021.

QIU, Xiangjie *et al.* *Lactobacillus delbrueckii* alleviates depression-like behavior through inhibiting toll-like receptor 4 (TLR4) signaling in mice. **Annals of Translational Medicine**, China, vol. 9, n. 5 p. 366, mar. 2021. Disponível em: doi:10.21037/atm-20-4411 Acesso em: 13/09/2021.



REININGHAUS, Eva Z., *et al.* PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression-A Randomized Controlled Trial. **Nutrients**, Áustria, vol. 12, n. 11, p. 3422, nov. 2020. Disponível em: doi:10.3390/nu12113422 Acesso em: 13/09/2021.

REITER, Alexandra *et al.* 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**, Áustria, vol. 12, n. 9, p. 2575, ago. 2020. Disponível em: doi:10.3390/nu12092575 Acesso em: 13/09/2021.

RODRÍGUEZ, Juan Miguel *et al.* The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. **Microbial Ecology in Health and Disease**, Espanha, vol. 26, n. 26050, fev. 2015. Disponível em: doi:10.3402/mehd.v26.26050 Acesso em: 01/09/2021.

ROMIJN, Amy R., *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of Lactobacillus helveticus and Bifidobacterium longum for the symptoms of depression. **The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, Nova Zelândia, vol. 51, n. 8, p. 810-821, ago. 2017. Disponível em: doi:10.1177/0004867416686694 Acesso em: 01/09/2021.

SARRIS, Jerome *et al.* Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. **The Lancet. Psychiatry**, Estados Unidos, vol. 2, n. 3, p. 271-4, fev. 2015. Disponível em: doi:10.1016/S2215-0366(14)00051-0 Acesso em: 02/09/2021.

SKONIECZNA-ŻYDECKA, Karolina *et al.* Faecal Short Chain Fatty Acids Profile is Changed in Polish Depressive Women. **Nutrients**, Polônia, vol. 10, n. 12, p. 1939, dez. 2018. Disponível em: doi:10.3390/nu10121939 Acesso em: 02/09/2021.

SLAVIN, Joanne. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. **Nutrients**, Estados Unidos, vol. 5, n. 4, p. 1417-35, abr. 2013. Disponível em: doi:10.3390/nu5041417 Acesso em: 02/09/2021.



SMITS, Loek P., *et al.* Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. **Gastroenterology**, Holanda, vol. 145, n. 5, p. 946-53, set. 2013. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2013.08.058 Acesso em: 02/09/2021.

SARTOR, R Balfour. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. **Gastroenterology**, Estados Unidos, vol. 134, n. 2, p. 577-94, fev. 2008. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2007.11.059 Acesso em: 02/09/2021.

SUZUKI, Takuya. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. **Animal Science Journal Nihon Chikusan Gakkaiho**, Japão, vol. 91, n. 1, p. 13357, dez. 2020. Disponível em: doi:10.1111/asj.13357 Acesso em: 02/09/2021.

TILLISCH, Kirsten *et al.* Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. **Gastroenterology**, Estados Unidos, vol. 144, n. 7, p. 1394-401; 1401.e1-4, mar. 2013. Disponível em: doi:10.1053/j.gastro.2013.02.043 Acesso em: 02/09/2021.

TRAN, Nhan *et al.* 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**, Estados Unidos, vol. 252, p. 271-277, abr. 2019. Disponível em: doi:10.1016/j.jad.2019.04.043 Acesso em: 02/09/2021.

TSAI, Yu-Ling *et al.* Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. **Journal of Biomedical Science**, Taiwan, vol. 26, n. 1, p. 3, jan. 2019. Disponível em: doi:10.1186/s12929-018-0493-6 Acesso em: 01/09/2021.

VARAVALLO, Maurilio Antonio; THOMÉ, Julia Nigro; TESHIMA, Elisa. Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. **Semina: Cienc Biol Saúde**, Brasil, vol. 29, n. 1, p. 83-104, jun. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0367.2008v29n1p83> Acesso em: 01/09/2021.



VIZCAÍNO, Ricnia *et al.* Usos clínicos de los probióticos. **Arch Venez Pueric Pediatr**, Venezuela, vol. 79, n. 1, p. 029-040, mar. 2016. Disponível em: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S000406492016000100007&lng=es&nrm=iso](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000406492016000100007&lng=es&nrm=iso) Acesso em: 01/09/2021.

WALLACE, Caroline J. K.; MILEV, Roumen V. The Efficacy, Safety, and Tolerability of Probiotics on Depression: Clinical Results From an Open-Label Pilot Study. **Front Psychiatry**, Canadá, vol. 12 p. 618279, fev. 2021. Disponível em: doi: 10.3389/fpsy.2021.618279 Acesso em: 13/09/2021.

WERBNER, Michal *et al.* Social-Stress-Responsive Microbiota Induces Stimulation of Self-Reactive Effector T Helper Cells. **MSystems**, Israel, vol. 4, n. 4, p. 00292-18, mai. 2019. Disponível em: doi:10.1128/mSystems.00292-18 Acesso em: 01/09/2021.

WU, Gary D., *et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. **Science**, Estados Unidos, vol. 334, n. 6052, p. 105-8, set. 2011. Disponível em: doi:10.1126/science.1208344 Acesso em: 01/09/2021.

YATSUNENKO, Tanya *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. **Nature**, Estados Unidos, vol. 486, n. 7402, p. 222-7, mai. 2012. Disponível em: doi:10.1038/nature11053 Acesso em: 02/09/2021.

YONG, Shin Jie *et al.* Antidepressive Mechanisms of Probiotics and Their Therapeutic Potential. **Frontiers in Neuroscience**, Malásia, vol. 13, p. 1361, jan. 2020. Disponível em: doi:10.3389/fnins.2019.01361 Acesso em: 01/09/2021.

YUAN, Ziqi *et al.* Application of antidepressants in depression: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Neuroscience**, China, vol. 80, p. 169-181, ago. 2020. Disponível em: doi:10.1016/j.jocn.2020.08.013 Acesso em: 01/09/2021.

ZALAR, Bojan; HALSBERGER, Alexandre; PETERLIN, Borut. The Role of Microbiota in Depression – a brief review. **Psychiatria Danubina**, Eslovênia, vol. 30, n. 2, p. 136-141, jun. 2018. Disponível em: doi:10.24869/psy.2018.136 Acesso em: 01/09/2021.

RC: 119114

Disponível em: <https://www.nucleodoconhecimento.com.br/nutricion/psicobioticos-en-el-tratamiento>



ZAWISTOWSKA-ROJEK, Anna; TYSKI, Stefan. Are Probiotic Really Safe for Humans? **Polish Journal of Microbiology**, Polônia, vol. 67, n. 3, p. 251-258, set. 2018. Disponível em: doi:10.21307/pjm-2018-044 Acesso em: 02/09/2021.

ZHENG, P., *et al.* Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. **Molecular Psychiatry**, China, vol. 21, n. 6, p. 786-96, jun. 2016. Disponível em: doi:10.1038/mp.2016.44 Acesso em: 02/09/2021.

Enviado: Marzo de 2022.

Aprobado: Mayo de 2022.