

Probióticos na modulação dos sintomas depressivos: revisão integrativa da literatura.

Probiotics in the modulation of depressive symptoms: an integrative literature review

Ingyrd Martins Pereira
Kemila Vitoria Honorato Cunha
Cláudia Maria Barbosa Santos
Caroline Castro de Araújo Fleury.

RESUMO

A depressão constitui um dos principais transtornos mentais da atualidade, apresentando elevada prevalência mundial e importante impacto funcional, social e biológico. Paralelamente, o avanço das pesquisas sobre microbiota intestinal tem ampliado a compreensão dos mecanismos envolvidos no eixo microbiota-intestino-cérebro, especialmente quanto à influência de microrganismos intestinais sobre processos inflamatórios, metabólicos e neuroquímicos relacionados à saúde mental. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo investigar a influência de intervenções moduladoras da microbiota intestinal sobre sintomas depressivos, com ênfase nos probióticos, por meio de revisão integrativa da literatura científica recente. A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed e ScienceDirect, considerando publicações em português e inglês, com recorte temporal recente e critérios de elegibilidade previamente definidos. Foram analisados estudos clínicos, experimentais, observacionais e translacionais que investigaram a relação entre microbiota intestinal, sintomas depressivos e biomarcadores associados ao eixo intestino-cérebro. Os resultados evidenciaram que determinadas intervenções, especialmente com cepas específicas de probióticos, estiveram associadas à redução de sintomas depressivos, modulação inflamatória, alterações no metabolismo do triptofano, aumento de fatores neurotróficos e reorganização da microbiota intestinal. Contudo, observou-se importante heterogeneidade metodológica entre os estudos, envolvendo diferentes delineamentos, populações, intervenções e desfechos analisados. Conclui-se que o eixo microbiota-intestino-cérebro representa campo promissor para abordagens complementares em saúde mental, embora ainda sejam necessários estudos com maior padronização metodológica e delineamento clínico robusto para definição de protocolos terapêuticos mais precisos.

Palavras-chave: depressão; probióticos; microbiota intestinal; saúde mental.

ABSTRACT

Depression is currently one of the most prevalent mental disorders worldwide, with significant functional, social, and biological impacts. At the same time, advances in gut microbiota research have expanded the understanding of mechanisms involved in the microbiota-gut-brain axis, especially regarding the influence of intestinal microorganisms on inflammatory, metabolic, and neurochemical processes associated with mental health. In this context, the present study aimed to investigate the influence of gut microbiota-modulating interventions on depressive symptoms, with emphasis on probiotics, through an integrative review of recent scientific literature. The bibliographic search was conducted in PubMed and ScienceDirect databases, considering publications in Portuguese and English, within a recent temporal framework and according to previously established eligibility criteria. Clinical, experimental, observational, and translational studies investigating the relationship between gut microbiota, depressive symptoms, and biomarkers related to the gut-brain axis were analyzed. The results demonstrated that certain interventions, especially those involving specific probiotic strains, were associated with reduction of depressive symptoms, inflammatory modulation, changes in tryptophan metabolism, increased neurotrophic factors, and reorganization of gut microbiota. However, significant methodological heterogeneity was observed among the studies, involving different designs, populations, interventions, and outcomes. It is concluded that the microbiota-gut-brain axis represents a promising field for complementary approaches in mental health, although further studies with greater methodological standardization and robust clinical design are still necessary to establish more precise therapeutic protocols.

Keywords: depression; probiotics; gut microbiota; mental health.

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, o microbioma intestinal passou a ocupar posição de destaque nas pesquisas biomédicas devido à sua influência sobre diferentes sistemas fisiológicos e à sua associação com diversas condições clínicas. Evidências indicam que a composição da microbiota intestinal interfere na homeostase metabólica, imunológica e neuroendócrina, influenciando processos inflamatórios e mecanismos relacionados à saúde mental (Cryan *et al.*, 2019).

Nesse contexto, probióticos e prebióticos têm sido amplamente estudados por sua capacidade de modular a microbiota intestinal e produzir benefícios à saúde. Segundo a Organização Mundial de Gastroenterologia (2023), probióticos são microrganismos vivos que, administrados em quantidades adequadas, promovem benefícios ao hospedeiro, enquanto prebióticos correspondem a substratos seletivamente utilizados por microrganismos benéficos. Compostos como inulina,

frutooligossacarídeos e galactooligossacarídeos apresentam papel relevante nesse processo, favorecendo o equilíbrio microbiano intestinal (Gibson *et al.*, 2017).

A partir desse avanço conceitual, destaca-se o termo psicobióticos, utilizado para designar probióticos e prebióticos capazes de atuar sobre a saúde mental por meio da modulação do eixo intestino-cérebro. Esses compostos influenciam neurotransmissores, mediadores inflamatórios e vias neuroendócrinas relacionadas ao comportamento emocional e cognitivo (Kadosh *et al.*, 2021; Cryan *et al.*, 2019).

Entre os transtornos mentais de maior impacto global, a depressão destaca-se por sua elevada prevalência e pelos prejuízos funcionais que provoca. Conforme o manual *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, caracteriza-se por humor deprimido, perda de interesse, alterações cognitivas e sofrimento clinicamente significativo (American Psychiatric Association, 2014). Estima-se que milhões de pessoas convivam com sintomas depressivos no mundo, o que reforça sua relevância como problema de saúde pública (World Health Organization, 2025).

Embora os antidepressivos constituam o tratamento convencional, limitações como recorrência dos sintomas, efeitos adversos e baixa adesão terapêutica impulsionam a busca por abordagens complementares (Malhi *et al.*, 2021). Nesse cenário, estudos recentes têm demonstrado associação entre alterações da microbiota intestinal e sintomas depressivos, evidenciando o papel do eixo intestino-cérebro como sistema bidirecional de comunicação entre trato gastrointestinal e sistema nervoso central (Cussotto *et al.*, 2025).

Alterações nesse equilíbrio microbiano podem aumentar a permeabilidade intestinal, favorecer inflamação sistêmica e interferir na síntese de neurotransmissores como serotonina, dopamina e ácido gama-aminobutírico (GABA), diretamente relacionados à regulação do humor (Zhou *et al.*, 2025). Meta-análises recentes demonstram melhora significativa dos sintomas depressivos em indivíduos submetidos à suplementação com probióticos, prebióticos e simbióticos, em comparação ao placebo (Liu *et al.*, 2023).

Diante disso, a modulação da microbiota intestinal emerge como estratégia complementar promissora no manejo dos sintomas depressivos. Assim, este estudo teve como objetivo investigar a influência dos probióticos na modulação da depressão por meio de revisão integrativa da literatura, analisando os principais mecanismos biológicos envolvidos e as evidências científicas disponíveis sobre seu potencial terapêutico.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Depressão: aspectos conceituais e fisiopatológicos

A depressão constitui um dos principais transtornos mentais da atualidade, caracterizando-se por alteração persistente do humor, redução do interesse ou prazer em atividades anteriormente significativas e comprometimento funcional em diferentes dimensões da vida cotidiana. Trata-se de uma condição multifatorial, resultante da interação entre fatores biológicos, genéticos, psicológicos, ambientais e sociais, cuja manifestação clínica pode variar em intensidade, duração e recorrência (Minayo; Miranda; Telhado, 2021).

Segundo dados da *World Health Organization* (2017), aproximadamente 320 milhões de pessoas no mundo convivem com sintomas depressivos, correspondendo a cerca de 4,4% da população global. No Brasil, a prevalência é particularmente expressiva, com aproximadamente 5,8% da população acometida, posicionando o país entre aqueles com maiores índices mundiais de depressão (*World Health Organization*, 2017). Esse cenário reforça a relevância do transtorno como problema de saúde pública, em razão de seu impacto direto sobre a qualidade de vida, a produtividade e as relações sociais.

Do ponto de vista conceitual, os transtornos depressivos correspondem a alterações persistentes do estado emocional que afetam o pensamento, o comportamento e a capacidade funcional do indivíduo. Os sintomas mais frequentes incluem humor deprimido, anedonia, fadiga, desesperança, sentimento de culpa, dificuldade de concentração, alterações no sono, no apetite e na libido, podendo ocorrer de forma contínua ou em episódios recorrentes (Del Porto, 1999; James, 2020).

No plano neurobiológico, a fisiopatologia da depressão está associada, classicamente, à desregulação de neurotransmissores monoaminérgicos, especialmente serotonina, noradrenalina e dopamina. A redução da disponibilidade dessas substâncias interfere diretamente nos mecanismos de regulação do humor, da motivação, do prazer e da resposta ao estresse, constituindo uma das bases neuroquímicas tradicionalmente relacionadas ao transtorno (Viana *et al.*, 2024).

Entretanto, evidências mais recentes demonstram que a depressão não pode ser compreendida apenas como desequilíbrio monoaminérgico, mas como uma condição complexa que envolve alterações estruturais, funcionais e eletrofisiológicas em diferentes regiões cerebrais. Estudos indicam que o Transtorno Depressivo Maior está relacionado a modificações na excitabilidade neuronal, na conectividade funcional e na dinâmica de circuitos corticais e subcorticais, especialmente em áreas ligadas à regulação emocional, cognição e recompensa (Drevets; Savitz; Trimble, 2008).

Entre as principais estruturas envolvidas, destaca-se o hipocampo, cuja redução volumétrica e diminuição da neurogênese estão associadas à menor expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e à hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A amígdala, por sua vez, frequentemente apresenta hiperatividade, o que favorece maior sensibilidade a estímulos negativos e intensificação de emoções como tristeza e culpa. Já o córtex pré-frontal apresenta redução de atividade metabólica e funcional, comprometendo o controle emocional, o julgamento e o planejamento cognitivo (Pittenger; Duman, 2008).

Outro circuito amplamente relacionado à depressão é o sistema mesocorticolímbico, composto pela área tegmentar ventral, núcleo accumbens e córtex pré-frontal medial. Esse sistema desempenha papel central na motivação, na recompensa e na experiência de prazer. Alterações nesse circuito, particularmente a redução da atividade dopaminérgica, estão associadas à anedonia e à perda de interesse por atividades prazerosas, sintomas frequentemente observados em quadros depressivos (Drevets; Savitz; Trimble, 2008; Nestler; Carlezon, 2006).

Além das alterações neuroanatômicas e neuroquímicas, a depressão também está relacionada a processos inflamatórios sistêmicos. O aumento de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas e fator de necrose tumoral alfa, tem sido associado à modulação negativa de neurotransmissores, à redução da neuroplasticidade e ao agravamento dos sintomas depressivos. Paralelamente, a hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, frequentemente observada em situações de estresse crônico, contribui para o aumento sustentado do cortisol, fator que também interfere negativamente na plasticidade cerebral e na regulação emocional (Drevets; Savitz; Trimble, 2008).

Dessa forma, a fisiopatologia da depressão revela-se multifatorial e dinâmica, envolvendo desequilíbrios neuroquímicos, alterações estruturais cerebrais, processos

inflamatórios e comprometimento dos mecanismos de neuroplasticidade (World Health Organization, 2025). Essa complexidade explica tanto a heterogeneidade clínica do transtorno quanto a necessidade de abordagens terapêuticas complementares, capazes de atuar em múltiplos mecanismos biológicos envolvidos na doença.

2.2 Microbiota intestinal e equilíbrio fisiológico

A microbiota intestinal corresponde ao conjunto de microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal humano, formado predominantemente por bactérias, mas também por arqueias, fungos, vírus e outros microrganismos que coexistem em equilíbrio dinâmico com o hospedeiro. Esse ecossistema é considerado um dos mais complexos do organismo humano, reunindo trilhões de microrganismos cuja atividade metabólica exerce influência direta sobre funções digestivas, imunológicas, endócrinas e metabólicas (Sender; Fuchs; Milo, 2016).

A colonização intestinal inicia-se logo após o nascimento e sofre influência de fatores como tipo de parto, aleitamento materno, uso de antibióticos, ambiente e introdução alimentar. Durante os primeiros anos de vida, a composição microbiana apresenta menor complexidade, tornando-se progressivamente mais diversificada até atingir relativa estabilidade na vida adulta. Na senescência, entretanto, essa diversidade tende a diminuir, podendo comprometer mecanismos fisiológicos de proteção e homeostase (Milani *et al.*, 2017).

Do ponto de vista funcional, a microbiota intestinal participa ativamente da digestão de componentes não absorvidos pelo intestino delgado, especialmente fibras alimentares, promovendo sua fermentação e originando metabólitos bioativos, entre eles os ácidos graxos de cadeia curta, como acetato, propionato e butirato. Esses compostos exercem papel essencial na manutenção da integridade da mucosa intestinal, no fornecimento energético aos colonócitos e na modulação de processos inflamatórios locais e sistêmicos (Koh *et al.*, 2016).

Além de sua função metabólica, a microbiota exerce importante papel imunológico. A interação contínua entre microrganismos intestinais e células do sistema imune intestinal contribui para o amadurecimento imunológico e para a

manutenção da tolerância imunológica, evitando respostas inflamatórias exacerbadas frente a antígenos alimentares ou microrganismos comensais (Belkaid; Hand, 2014). Essa relação simbiótica também fortalece a barreira epitelial intestinal, reduzindo a translocação bacteriana e protegendo o organismo contra agentes patogênicos.

A composição da microbiota intestinal é fortemente influenciada pelos hábitos alimentares. Dietas ricas em fibras, frutas, vegetais e grãos integrais favorecem o crescimento de bactérias benéficas, especialmente espécies do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, associadas à produção de metabólitos protetores e à modulação anti-inflamatória. Em contrapartida, padrões alimentares ricos em gorduras saturadas, açúcares refinados e alimentos ultraprocessados estão relacionados à redução da diversidade microbiana e ao aumento de espécies potencialmente pró-inflamatórias (Zmora; Suez; Elinav, 2019).

Em condições fisiológicas, predomina um equilíbrio entre diferentes grupos microbianos, no qual bactérias pertencentes principalmente aos filos Firmicutes e Bacteroidetes desempenham papel central na estabilidade intestinal. Alterações persistentes nessa composição podem comprometer funções metabólicas e imunológicas, favorecendo estados de desequilíbrio conhecidos como disbiose intestinal (Lynch; Pedersen, 2016).

A manutenção desse equilíbrio depende também de fatores externos, como uso racional de antimicrobianos, prática regular de atividade física, sono adequado e exposição reduzida ao estresse crônico, uma vez que esses elementos influenciam diretamente a diversidade e a estabilidade microbiana intestinal (Valdes *et al.*, 2018).

Outro aspecto relevante da microbiota intestinal é sua capacidade de sintetizar substâncias biologicamente ativas, incluindo vitaminas, aminoácidos e neurotransmissores ou seus precursores. Parte significativa da serotonina periférica, por exemplo, está relacionada à atividade intestinal e à interação entre microbiota e células enteroendócrinas, demonstrando que o intestino exerce funções que ultrapassam o metabolismo digestivo e alcançam processos regulatórios sistêmicos (Yano *et al.*, 2015).

Dessa forma, a microbiota intestinal desempenha papel central na manutenção do equilíbrio fisiológico do organismo, atuando como componente funcional integrado aos sistemas metabólico, imunológico e neuroendócrino. A preservação de sua diversidade e estabilidade constitui elemento fundamental para a saúde global e

representa base importante para a compreensão de alterações associadas a diferentes condições clínicas, incluindo transtornos neuropsiquiátricos.

2.3 Eixo intestino-cérebro

A relação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central tem despertado crescente interesse científico nas últimas décadas, especialmente diante das evidências de que alterações na composição microbiana intestinal podem influenciar diretamente processos neurobiológicos envolvidos em transtornos psiquiátricos, como a depressão. Nesse contexto, o eixo intestino-cérebro constitui um sistema bidirecional de comunicação capaz de integrar sinais neurais, imunológicos, endócrinos e metabólicos, permitindo que alterações intestinais repercutam no funcionamento cerebral e, inversamente, que estímulos centrais interfiram na fisiologia gastrointestinal (Moreira *et al.*, 2023).

A microbiota intestinal corresponde ao conjunto de microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal e desempenham funções essenciais à homeostase do organismo. Sua atuação envolve a digestão de nutrientes, a modulação do sistema imunológico, a proteção contra agentes patogênicos e a produção de metabólitos biologicamente ativos. Além disso, esses microrganismos exercem influência significativa sobre mecanismos inflamatórios e metabólicos que repercutem na saúde mental. Alterações qualitativas ou quantitativas dessa comunidade microbiana, caracterizadas como disbiose, têm sido associadas ao desenvolvimento de diversas condições patológicas, incluindo obesidade, diabetes, câncer e transtornos neuropsiquiátricos (Borrego-Ruiz; Borrego, 2024).

O eixo intestino-cérebro opera por meio de uma rede complexa de comunicação entre o sistema nervoso central, o sistema nervoso entérico e o trato gastrointestinal. Essa interação ocorre principalmente através do nervo vago, de mediadores endócrinos, como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e de citocinas inflamatórias produzidas em resposta a alterações da microbiota. Trata-se de um sistema dinâmico, sensível a fatores ambientais, alimentares, emocionais e imunológicos, cuja estabilidade é fundamental para o adequado funcionamento fisiológico do organismo (Kasarello; Cudnoch-Jedrzejewska; Czarzasta, 2023; Dicks, 2024).

A compreensão desse eixo reforça a ideia de que o organismo humano funciona como um superorganismo biológico, no qual o genoma humano interage continuamente com uma vasta comunidade microbiana. Nessa perspectiva, a saúde não depende apenas dos processos celulares humanos isoladamente, mas também do equilíbrio funcional entre hospedeiro e microbiota, especialmente no que se refere à regulação neuroimunológica e metabólica (Mayer *et al.*, 2014).

Entre os principais mecanismos envolvidos nessa interação destaca-se a produção de metabólitos microbianos capazes de atuar no sistema nervoso central. A microbiota intestinal participa, por exemplo, do metabolismo do triptofano precursor da serotonina e da síntese de ácidos graxos de cadeia curta, substâncias que influenciam diretamente a integridade da barreira intestinal, a modulação inflamatória e a neurotransmissão. Quando ocorre desregulação desses metabólitos, observa-se aumento da permeabilidade intestinal, ativação inflamatória sistêmica e alterações neuroquímicas associadas ao agravamento dos sintomas depressivos (Zhang *et al.*, 2022).

Dessa forma, a investigação do eixo intestino-cérebro tem ampliado a compreensão da depressão para além dos mecanismos exclusivamente centrais, demonstrando que processos periféricos, especialmente intestinais, participam ativamente da fisiopatologia dos transtornos do humor. Essa abordagem abre espaço para novas estratégias terapêuticas baseadas na modulação da microbiota intestinal como complemento às intervenções convencionais em saúde mental

2.4 Probióticos e prebióticos: definição e mecanismos de ação

Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, promovem benefícios à saúde do hospedeiro, especialmente por contribuírem para a homeostase intestinal, o equilíbrio da microbiota e a modulação de respostas imunológicas e metabólicas (*World Health Organization; International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics*). Embora não exista dose universalmente estabelecida, a literatura indica uso frequente entre 10^8 e 10^{11} unidades formadoras de colônia, variando conforme a linhagem utilizada, a via de administração e o objetivo terapêutico (Hill *et al.*, 2023).

O interesse científico pelos probióticos remonta aos estudos de Élie Metchnikoff, que associou o consumo de leite fermentado à longevidade de

populações búlgaras, inaugurando a ideia de que determinados microrganismos poderiam exercer efeitos protetores sobre o intestino (Metchnikoff, 1907). Atualmente, para que um microrganismo seja classificado como probiótico, exige-se que apresente segurança, estabilidade durante o processamento, resistência ao ambiente gastrointestinal, capacidade de adesão ao epitélio intestinal e potencial de modular positivamente o sistema imune (Costa; Rosa, 2010).

Entre os principais gêneros utilizados destacam-se *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, amplamente empregados em produtos lácteos fermentados, como iogurtes e bebidas lácteas funcionais, devido à sua capacidade de competir com patógenos, produzir bacteriocinas, estimular a secreção de mucina e fortalecer a barreira intestinal (Hill *et al.*, 2023). Além disso, probióticos ativam macrófagos, aumentam a produção de IgA secretória, modulam citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- β , e contribuem para a produção de ácidos graxos de cadeia curta, essenciais à integridade epitelial intestinal (Rashidi *et al.*, 2021).

Esses efeitos também repercutem fora do trato gastrointestinal. Estudos mostram que determinadas cepas probióticas influenciam o eixo intestino-cérebro, reduzindo mediadores inflamatórios, modulando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e interferindo na produção de neurotransmissores como GABA, serotonina e dopamina, com potencial impacto sobre transtornos neuropsiquiátricos (Wang *et al.*, 2023).

Os prebióticos, por sua vez, são substratos não digeríveis seletivamente fermentados pela microbiota intestinal, capazes de estimular o crescimento e a atividade de bactérias benéficas, especialmente bifidobactérias e lactobacilos (Gibson *et al.*, 2017). Diferentemente dos probióticos, não contêm microrganismos vivos, mas servem como fonte nutricional para a microbiota intestinal, favorecendo alterações metabólicas positivas.

Entre os prebióticos mais estudados destacam-se a inulina, os frutooligossacarídeos (FOS) e os galactooligossacarídeos (GOS), associados ao aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta, melhora da absorção mineral, redução do tempo de trânsito intestinal e modulação imunológica (Hill *et al.*, 2023). Além disso, podem reduzir citocinas inflamatórias, como IL-8, e contribuir para a integridade da mucosa intestinal (Zhang *et al.*, 2022).

A associação entre probióticos e prebióticos - denominado simbiótico - potencializa a modulação da microbiota intestinal e tem sido investigada em diferentes

condições clínicas, incluindo constipação, síndrome do intestino irritável, dislipidemias e processos inflamatórios sistêmicos (Felipe *et al.*, 2014).

No contexto regulatório brasileiro, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária disciplina o uso de probióticos em alimentos por meio da Resolução RDC nº 241/2018, que exige comprovação científica de segurança e benefício à saúde para cada linhagem microbiana.

Em síntese, probióticos e prebióticos exercem papel relevante na manutenção da homeostase intestinal, atuando de forma complementar na modulação da microbiota, na integridade da barreira epitelial e na regulação de respostas imunológicas e metabólicas. Seus efeitos extrapolam o trato gastrointestinal, alcançando mecanismos sistêmicos que incluem a modulação inflamatória e a comunicação com o sistema nervoso central. Nesse contexto, o consumo adequado desses componentes alimentares apresenta potencial preventivo e terapêutico em diferentes condições clínicas, reforçando sua importância na promoção da saúde intestinal e geral.

2.5 Psicobióticos e sua relação com a saúde mental

O avanço das pesquisas sobre o eixo intestino-cérebro contribuiu para o surgimento do conceito de psicobióticos, definido como uma classe específica de probióticos capaz de produzir benefícios psiquiátricos e neurológicos por meio da interação entre microbiota intestinal e sistema nervoso central. O termo foi introduzido por Cryan e Dinan (2013), que descreveram os psicobióticos como microrganismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, exercem efeitos positivos sobre indivíduos acometidos por transtornos psiquiátricos.

Diferentemente dos probióticos convencionais, cuja principal finalidade está relacionada ao equilíbrio da microbiota intestinal e à saúde gastrointestinal, os psicobióticos apresentam atuação direcionada também à modulação neuroquímica e neuroimunológica. Embora ambos compartilhem mecanismos biológicos semelhantes, os psicobióticos distinguem-se pela capacidade de influenciar neurotransmissores, vias inflamatórias, resposta ao estresse e funções cognitivas e emocionais (Sarkar *et al.*, 2016).

Entre as cepas mais estudadas na literatura destacam-se espécies dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, especialmente *Lactobacillus rhamnosus*,

Lactobacillus helveticus, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium breve*. Estudos experimentais demonstraram que essas cepas podem interferir na produção e regulação de neurotransmissores como ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina e dopamina, substâncias diretamente relacionadas à regulação do humor, ansiedade e resposta emocional (Wall *et al.*, 2014).

A atuação dos psicobióticos sobre o GABA representa um dos mecanismos mais investigados atualmente. Em estudo conduzido por Bravo *et al.* (2011), verificaram-se que a administração de *Lactobacillus rhamnosus* em modelos animais promoveu alterações na expressão de receptores gabaérgicos em regiões cerebrais relacionadas ao controle emocional, além de reduzir comportamentos associados à ansiedade e ao estresse. Os autores observaram ainda que tais efeitos estavam associados à integridade do nervo vago, reforçando a importância da comunicação bidirecional entre intestino e cérebro.

Além da modulação gabaérgica, os psicobióticos também influenciam o metabolismo do triptofano e a produção de serotonina. A microbiota intestinal participa ativamente da síntese de metabólitos capazes de interferir na disponibilidade desse neurotransmissor, considerado fundamental para a estabilidade emocional e para a fisiopatologia da depressão (Agus; Planchais; Sokol, 2018). Paralelamente, evidências indicam que determinadas bactérias intestinais podem atuar sobre vias dopaminérgicas envolvidas nos mecanismos de recompensa, motivação e prazer, aspectos frequentemente comprometidos em transtornos depressivos (Strandwitz, 2018).

Outro mecanismo relevante corresponde à modulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), principal sistema neuroendócrino relacionado à resposta ao estresse. Outro mecanismo relevante corresponde à modulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), principal sistema neuroendócrino relacionado à resposta ao estresse. Além da regulação neuroendócrina, os psicobióticos também podem atuar na modulação de citocinas pró-inflamatórias e na redução de processos inflamatórios sistêmicos associados à fisiopatologia da depressão.

Alterações nesse eixo estão frequentemente associadas ao desenvolvimento de ansiedade e depressão. Estudos demonstram que os psicobióticos podem reduzir níveis de cortisol, modular mediadores inflamatórios e restaurar parcialmente a resposta fisiológica ao estresse crônico (Foster; Neufeld, 2013).

A relação entre psicobióticos, ansiedade e depressão tem sido amplamente investigada em pesquisas clínicas e experimentais. Revisões sistemáticas recentes apontam que a suplementação com determinadas cepas probióticas pode contribuir para redução de sintomas ansiosos e depressivos, especialmente quando associada a estratégias complementares de tratamento (Nikolova *et al.*, 2021).

Embora os mecanismos ainda não estejam completamente esclarecidos, as evidências atuais sugerem que a modulação da microbiota intestinal representa uma abordagem promissora no contexto da saúde mental, sobretudo pela interação entre neurotransmissão, inflamação sistêmica e regulação neuroendócrina. Apesar dos resultados promissores, a literatura ainda apresenta heterogeneidade metodológica significativa quanto às cepas utilizadas, doses administradas, duração das intervenções e perfis clínicos avaliados, o que limita a generalização dos achados e demonstra que o campo ainda se encontra em consolidação científica.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e com abordagem qualitativa conduzida por etapas metodológicas compreendendo a definição do tema e da questão norteadora “Quais são as evidências científicas disponíveis sobre a influência do uso de probióticos na modulação dos sintomas da depressão por meio do eixo intestino-cérebro?”, e do estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, busca sistematizada na literatura, seleção dos estudos, extração dos dados, análise crítica e síntese dos resultados.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed e *ScienceDirect*, por serem bases amplamente reconhecidas na área biomédica e nutricional e por concentrarem estudos clínicos relevantes sobre microbiota intestinal. Foram incluídos artigos publicados entre 2020 e 2026, nos idiomas português e inglês, considerando a atualização científica recente sobre o tema. Utilizaram-se descritores controlados e termos livres combinados com operadores booleanos: em inglês, “probiotic” AND “depression” AND “gut-brain axis”; em português, “probióticos” AND “depressão” AND “eixo intestino-cérebro”.

Como critérios de inclusão, selecionaram-se estudos originais com delineamento experimental, especialmente ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e estudos controlados, que investigassem a suplementação com

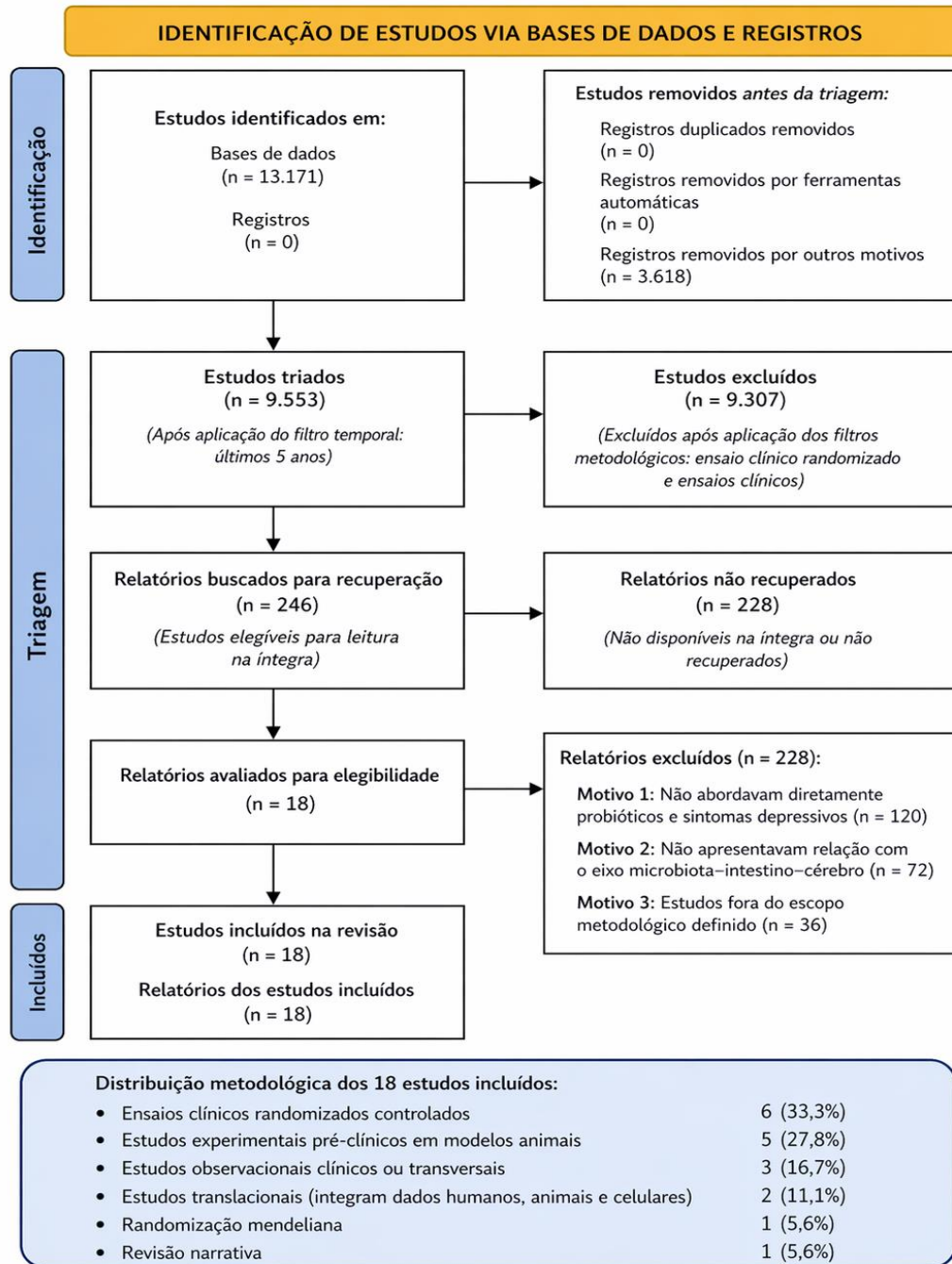
probióticos em indivíduos com sintomas depressivos ou em modelos clínicos relacionados à saúde mental, avaliando desfechos associados à modulação do humor, inflamação sistêmica, microbiota intestinal ou biomarcadores do eixo intestino-cérebro.

Foram excluídos editoriais, relatos de caso, cartas ao editor, estudos sem texto completo disponível, pesquisas com intervenções exclusivamente baseadas em prebióticos ou simbióticos sem análise isolada do efeito probiótico, além de estudos cujo foco principal não estivesse relacionado à depressão ou aos mecanismos neurobiológicos envolvidos.

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas. Inicialmente, realizou-se leitura dos títulos e resumos para verificação da aderência ao tema e aos critérios previamente estabelecidos. Em seguida, os artigos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura integral, sendo excluídos aqueles que não respondiam adequadamente à questão norteadora.

Para organização da seleção, adotaram-se princípios de transparência metodológica recomendados pelo protocolo PRISMA Statement (2020), especialmente quanto à identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos.

Figura 01 – Fluxograma PRISMA 2020 adaptado ao processo de seleção dos estudos



Fonte: Elaborado pela autora, com base no PRISMA Statement 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

A análise dos artigos selecionados foi conduzida de forma qualitativa e interpretativa, considerando: autoria, ano de publicação, população estudada, tipo de probiótico utilizado, duração da intervenção, principais biomarcadores avaliados e efeitos observados sobre sintomas depressivos. Posteriormente, os achados foram organizados em categorias temáticas, permitindo identificar os principais mecanismos fisiológicos associados à ação dos probióticos sobre o eixo intestino-cérebro.

A opção pela revisão integrativa justifica-se pela possibilidade de reunir evidências recentes de diferentes desenhos clínicos e experimentais, favorecendo uma compreensão crítica e atualizada acerca do potencial terapêutico dos probióticos como estratégia complementar no manejo da depressão.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa permitiu a análise de 18 estudos científicos, selecionados conforme os critérios de elegibilidade previamente estabelecidos, com o objetivo de investigar a influência de probióticos e outras intervenções moduladoras da microbiota intestinal sobre sintomas depressivos e mecanismos biológicos associados ao eixo microbiota-intestino-cérebro.

No que se refere ao delineamento metodológico, observou-se predominância de ensaios clínicos randomizados controlados, que corresponderam a 33,3% dos estudos incluídos (n=6), representando a categoria metodológica mais frequente entre os artigos analisados. Em seguida, identificaram-se estudos experimentais pré-clínicos em modelos animais, equivalentes a 27,8% (n=5), nos quais foram empregados protocolos de estresse induzido para avaliação de alterações comportamentais, inflamatórias e neurobiológicas. Os estudos observacionais clínicos ou transversais corresponderam a 16,7% (n=3), enquanto os estudos translacionais, que integraram dados humanos, modelos animais e experimentação celular, representaram 11,1% (n=2). Também foram incluídos um estudo baseado em randomização mendeliana (5,6%) e uma revisão narrativa (5,6%). Essa distribuição metodológica demonstra que o campo tem sido investigado sob perspectivas complementares, articulando evidências clínicas, experimentais e mecanísticas.

Quanto à população estudada, os artigos incluíram pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior, indivíduos com sintomas depressivos moderados, adolescentes, idosos saudáveis e pacientes com comorbidades gastrointestinais, especialmente síndrome do intestino irritável associada à depressão. Nos estudos experimentais, predominaram modelos animais, principalmente camundongos e ratos submetidos a protocolos de estresse crônico imprevisível leve ou outras formas de indução experimental de comportamento depressivo. Além disso, foram identificadas investigações que utilizaram dados genéticos populacionais relacionados à

composição da microbiota intestinal, obtidos por meio de bancos de dados genômicos amplos, com o objetivo de examinar associações causais entre perfis microbianos, alterações estruturais cerebrais e susceptibilidade a sintomas depressivos.

Em relação às intervenções investigadas, observou-se predominância de formulações probióticas contendo cepas específicas dos gêneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Limosilactobacillus* e combinações multicepas. Paralelamente, alguns estudos avaliaram prebióticos, compostos vegetais bioativos, antioxidantes intestinais, transplante fecal e interações metabólicas envolvendo microbiota intestinal e creatina. Em parte dos estudos observacionais e genéticos, não houve intervenção terapêutica direta, sendo analisadas exclusivamente associações entre composição microbiana intestinal e variáveis clínicas relacionadas à depressão.

Os desfechos analisados também apresentaram ampla diversidade, incluindo escalas clínicas de sintomas depressivos, parâmetros inflamatórios sistêmicos, biomarcadores metabólicos, diversidade e composição da microbiota intestinal, neuroimagem funcional, expressão de fatores neurotróficos e indicadores de integridade da barreira intestinal. Essa pluralidade de desfechos reflete a natureza multifatorial do eixo microbiota-intestino-cérebro e evidencia a multiplicidade de mecanismos atualmente investigados para compreender a influência da microbiota sobre o funcionamento neuropsiquiátrico.

No recorte temporal adotado, verificou-se predominância de publicações recentes, especialmente entre os anos de 2025 e 2026, o que demonstra crescimento expressivo da produção científica sobre o tema e progressiva consolidação desse campo de investigação.

Quadro 01: Caracterização Complementar dos estudos incluídos sobre a influência dos probióticos na modulação dos sintomas depressivos

| Estudo | Tipo de estudo | População/modelo | Intervenção | Desfechos avaliados |
|----------------------------|----------------------|---|--|---|
| Jiang et al. (2026) | Estudo transversal | 92 adolescentes com transtorno depressivo maior | Sem intervenção | Inflamação, permeabilidade intestinal e barreira hematoencefálica |
| Lu et al. (2026) | Estudo translacional | Humanos, animais e células | <i>Bifidobacterium pseudolongum</i> + creatina | Metabolismo energético e sintomas depressivos |

| Estudo | Tipo de estudo | População/modelo | Intervenção | Desfechos avaliados |
|-------------------------------------|--|---|---------------------------------------|---|
| Severance et al. (2025) | Estudo observacional clínico | Pacientes com depressão maior | Sem intervenção | Diversidade microbiana e metabolômica |
| Zhang et al. (2025) | Randomização mendeliana | Dados de GWAS | Sem intervenção | Estrutura cerebral e causalidade microbiota-cérebro |
| Malik et al. (2025) | Experimental pré-clínico | Ratos submetidos a estresse | <i>Bacillus coagulans</i> BCP92™ | Comportamento depressivo, neurotransmissores e inflamação |
| Zhou et al. (2025) | Experimental pré-clínico | Ratos sob estresse crônico | Extrato de chá de jasmim | Inflamação, BDNF e microbiota |
| Du et al. (2025) | Clínico observacional | Pacientes com depressão e síndrome do intestino irritável | Sem intervenção | Microbiota intestinal e metabolômica sérica |
| Edebol Carlman et al. (2025) | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego | Idosos saudáveis | Probiótico encapsulado | Humor, ansiedade, cognição e neuroimagem |
| Chen et al. (2025) | Experimental pré-clínico | Camundongos sob estresse crônico | Inulina | Ansiedade, depressão, inflamação e microbiota |
| Veibäck et al. (2025) | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego | Pacientes com TDM | <i>Limosilactobacillus reuteri</i> | Sintomas depressivos e metabolômica fecal |
| Meyyappan et al. (2025) | Ensaio clínico fase 2 | Episódio depressivo maior | MET-2 | Escala clínica e segurança |
| Manoel et al. (2025) | Revisão narrativa | Literatura científica | Não aplicável | Relação microbiota-depressão |
| Zhang et al. (2024) | Experimental translacional | Camundongos e coorte humana | Transplante fecal | Metabólitos intestinais e comportamento |
| Ikeda et al. (2023) | Experimental pré-clínico | Modelo animal | siSMAPo | Estresse oxidativo intestinal e comportamento |
| Baião et al. (2023) | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego | Indivíduos com depressão moderada | Probiótico multiespécies | Humor e processamento emocional |
| Tian et al. (2022) | Ensaio clínico randomizado | Pacientes com transtorno depressivo maior | <i>Bifidobacterium breve</i> CCFM1025 | Escala depressiva e metabolismo do triptofano |
| Schaub et al. (2022) | Ensaio clínico randomizado | Episódio depressivo atual | Probiótico multicepas | HAM-D, microbiota e neuroimagem |

| Estudo | Tipo de estudo | População/modelo | Intervenção | Desfechos avaliados |
|----------------------------|--|-------------------------|---|--|
| Zhang <i>et al.</i> (2021) | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego | Depressão e constipação | <i>Lacticaseibacillus paracasei</i> Shirota | Inflamação, microbiota e sintomas clínicos |

Fonte: Elaborada pelas autoras (2026).

Dessa forma, a caracterização dos estudos incluídos evidencia que a produção científica recente sobre microbiota intestinal e depressão tem se desenvolvido por meio de abordagens metodológicas diversificadas, envolvendo diferentes populações, intervenções e desfechos analíticos. Essa pluralidade de delineamentos amplia a compreensão do eixo microbiota-intestino-cérebro, ao mesmo tempo em que impõe cautela na comparação direta entre os achados, especialmente diante da variabilidade entre cepas probióticas, protocolos de administração e parâmetros clínicos utilizados. A partir dessa base metodológica, torna-se possível examinar, de forma mais específica, os principais resultados encontrados nos estudos selecionados e suas implicações para a compreensão do potencial terapêutico das intervenções microbiota-moduladoras sobre os sintomas depressivos.

Os resultados favoráveis identificados nos estudos analisados indicam que as intervenções com potencial modulador da microbiota intestinal apresentam efeitos positivos principalmente sobre sintomas depressivos, marcadores inflamatórios, metabolismo neuroquímico e organização funcional da microbiota intestinal, ainda que a intensidade desses efeitos varie conforme o tipo de intervenção, a cepa empregada, o perfil clínico da população e o delineamento metodológico adotado. De modo geral, observa-se que os achados mais consistentes emergem quando há associação entre melhora clínica e demonstração simultânea de alterações biológicas mensuráveis, o que fortalece a plausibilidade mecanista da atuação do eixo microbiota-intestino-cérebro.

Quadro 02: Principais resultados favoráveis encontrados nos estudos analisados

| Estudo | Intervenção / Modelo | Principais resultados favoráveis | Mecanismo sugerido |
|--------------------------------|--|--|---|
| Tian <i>et al.</i> (2022) | Bifidobacterium breve CCFM1025 | Redução significativa das escalas HDRS-24 e MADRS | Modulação do metabolismo do triptofano e serotonina |
| Schaub <i>et al.</i> (2022) | Probiótico multicepas | Redução mais acentuada da HAM-D, preservação da diversidade microbiana e alterações em neuroimagem funcional | Modulação do eixo microbiota-intestino-cérebro e reorganização microbiana |
| Baião <i>et al.</i> (2023) | Probiótico multiespécies | Melhora do humor e do processamento emocional | Modulação de mecanismos cognitivo-afetivos |
| Ikeda, Saigo e Nagasaki (2023) | siSMAPo | Redução de espécies reativas de oxigênio intestinais, melhora comportamental e manutenção de BDNF cerebral | Preservação da barreira intestinal e redução do estresse oxidativo |
| Zhang <i>et al.</i> (2024) | Transplante fecal / Clostridium scindens | Efeito protetor sobre comportamento depressivo | Produção de metabólitos bacterianos neuroativos |
| Malik <i>et al.</i> (2025) | Bacillus coagulans BCP92™ | Redução de inflamação, melhora comportamental e modulação de neurotransmissores | Redução de citocinas pró-inflamatórias e modulação neuroquímica |
| Zhou <i>et al.</i> (2025) | Extrato de chá de jasmim | Aumento de BDNF, melhora comportamental e reorganização da microbiota intestinal | Redução inflamatória e estímulo à neuroplasticidade |
| Chen <i>et al.</i> (2025) | Inulina | Melhora de ansiedade e depressão em modelo animal | Modulação metabólica intestinal dependente do horário de administração |
| Veibäck <i>et al.</i> (2025) | Limosilactobacillus reuteri | Boa tolerabilidade e alterações metabólicas fecais, sem superioridade estatística robusta sobre placebo | Modulação metabólica intestinal |
| Meyyappan <i>et al.</i> (2025) | MET-2 | Segurança clínica e melhora parcial de sintomas depressivos | Reorganização da microbiota intestinal |
| Lu <i>et al.</i> (2026) | Bifidobacterium pseudolongum + creatina | Melhora de sintomas depressivos e reorganização do metabolismo energético cerebral | Modulação da bioenergética neuronal |
| Jiang <i>et al.</i> (2026) | Estudo transversal em adolescentes com TDM | Associação entre depressão, inflamação, permeabilidade intestinal e disfunção da barreira hematoencefálica | Ativação inflamatória sistêmica e disfunção intestinal |
| Severance <i>et al.</i> (2025) | Estudo observacional clínico | Alterações na diversidade microbiana e metabólica em pacientes com depressão maior | Disbiose intestinal e alterações metabólicas |

| | | | |
|-------------------------------------|---|---|--|
| Du <i>et al.</i> (2025) | Pacientes com depressão e síndrome do intestino irritável | Associação entre alterações microbianas intestinais e perfil metabólico sérico | Interação intestino-metabolismo-neuroinflamação |
| Zhang <i>et al.</i> (2025) | Randomização mendeliana com dados de GWAS | Associação causal entre microbiota intestinal, estrutura cerebral e suscetibilidade à depressão | Relação genética entre microbiota e neuroestrutura |
| Edebol Carlman <i>et al.</i> (2025) | Probiótico encapsulado em idosos saudáveis | Melhora de humor, ansiedade e alterações em neuroimagem funcional | Modulação neurocomportamental e neurofuncional |

Fonte: Elaborada pelas autoras (2026).

Entre os ensaios clínicos analisados, Tian *et al.* (2022) apresentam um dos resultados mais consistentes em termos de relevância clínica e coerência mecanística. A suplementação com *Bifidobacterium breve* CCFM1025 promoveu redução estatisticamente significativa em duas escalas amplamente validadas para depressão, HDRS-24 e MADRS, acompanhada de alterações metabólicas relacionadas ao triptofano e à serotonina. A relevância desse achado reside no fato de que não se observou apenas melhora sintomática isolada, mas uma associação entre resposta clínica e modulação bioquímica, o que reduz a probabilidade de interpretação exclusivamente circunstancial do efeito observado. Além disso, por envolver um probiótico de cepa bem definida, o estudo contribui para o avanço da discussão sobre especificidade terapêutica, uma vez que parte importante da literatura ainda trata probióticos como categoria homogênea, desconsiderando que efeitos fisiológicos dependem diretamente da cepa administrada.

Resultados igualmente relevantes foram descritos por Schaub *et al.* (2022), cuja intervenção multicepas produziu redução mais acentuada da escala HAM-D em pacientes com episódio depressivo atual. Contudo, o diferencial desse estudo está no fato de que a melhora clínica foi acompanhada por preservação da diversidade microbiana intestinal e por alterações observadas em neuroimagem funcional, particularmente em regiões cerebrais relacionadas ao processamento emocional. Sob perspectiva crítica, esse achado possui elevado valor científico porque articula simultaneamente resposta clínica, biomarcadores periféricos e evidência neurofuncional, algo ainda pouco frequente nos estudos da área. Ainda assim, permanece a limitação inerente ao curto tempo de intervenção, que restringe conclusões sobre manutenção de efeito a longo prazo.

No estudo de Baião *et al.* (2023), embora a magnitude clínica global tenha sido mais discreta, os efeitos positivos sobre humor e processamento emocional merecem destaque por sugerirem que intervenções microbiota-moduladoras podem inicialmente repercutir em dimensões cognitivas intermediárias antes de produzir alterações mais robustas em escalas depressivas clássicas. Esse tipo de resultado é metodologicamente importante porque indica que parte dos efeitos probióticos pode não ser plenamente capturada por instrumentos tradicionais de avaliação clínica, especialmente em quadros moderados ou em populações com menor gravidade basal.

Entre os estudos experimentais, os resultados mostraram-se ainda mais convergentes. Malik *et al.* (2025) demonstraram que *Bacillus coagulans* BCP92™ reduziu significativamente comportamento depressivo em ratos submetidos a estresse, associado à redução de citocinas inflamatórias e modulação de neurotransmissores centrais. O aspecto mais robusto desse estudo reside na convergência entre alterações comportamentais e bioquímicas, reforçando a hipótese de que o efeito antidepressivo mediado pela microbiota está fortemente vinculado ao controle inflamatório sistêmico. Ainda assim, a transposição desses resultados para humanos exige cautela, uma vez que modelos animais de estresse reproduzem apenas parcialmente a complexidade clínica do transtorno depressivo maior.

Em Zhou *et al.* (2025), os efeitos favoráveis foram particularmente expressivos pela associação entre melhora comportamental, aumento da expressão de BDNF e reorganização da microbiota intestinal. O aumento de BDNF representa um dos achados biologicamente mais relevantes dentre os estudos analisados, pois esse fator neurotrófico está diretamente relacionado à plasticidade neuronal e à neurogênese hipocampal, elementos centrais na resposta antidepressiva. Entretanto, por utilizar extrato vegetal e não probiótico isolado, o estudo amplia a compreensão do campo, mas também exige cautela na atribuição direta do efeito exclusivamente à microbiota.

O estudo translacional de Lu *et al.* (2026) ocupa posição de destaque entre os resultados favoráveis por integrar evidências em humanos, animais e modelos celulares. A associação entre *Bifidobacterium pseudolongum* e creatina produziu melhora de sintomas depressivos acompanhada de reorganização do metabolismo energético cerebral, especialmente em vias relacionadas à bioenergética mitocondrial. Esse achado é particularmente relevante porque desloca parcialmente o debate além da inflamação clássica, sugerindo que o eixo microbiota-intestino-cérebro também

pode atuar por meio de vias metabólicas energéticas até então menos exploradas na psiquiatria nutricional.

Em Zhang *et al.* (2024), a identificação de efeito protetor associado à colonização por *Clostridium scindens* reforça que determinadas espécies bacterianas específicas podem exercer papel funcional relevante na modulação do comportamento depressivo. Do ponto de vista científico, trata-se de evidência importante porque reduz a visão generalista da microbiota e aponta para a necessidade de compreender funções bacterianas específicas, em vez de apenas mensurar diversidade global.

Por sua vez, Ikeda, Saigo e Nagasaki (2023) demonstraram que a redução de espécies reativas de oxigênio intestinais e a preservação da barreira intestinal foram acompanhadas de melhora comportamental e manutenção de BDNF cerebral. Ainda que não se trate de probiótico clássico, o estudo contribui para ampliar a compreensão de que a integridade intestinal parece atuar como condição biológica upstream para regulação neurocomportamental.

De forma geral, os melhores resultados observados concentram-se nos estudos que conseguiram demonstrar simultaneamente três dimensões: resposta clínica mensurável, alteração biológica objetiva e coerência fisiopatológica. Esse padrão fortalece a interpretação de que o potencial terapêutico das intervenções microbiota-moduladoras é biologicamente plausível. Contudo, sob análise crítica, ainda não se pode afirmar que tais benefícios configurem efeito antidepressivo universal, pois a heterogeneidade entre cepas, doses, tempo de administração e perfis clínicos impede generalizações amplas. Assim, os resultados favoráveis sustentam a relevância científica do eixo microbiota-intestino-cérebro, mas ainda apontam para um campo em consolidação, no qual a precisão da intervenção parece ser tão importante quanto a própria intervenção em si.

A análise dos estudos incluídos evidencia que os resultados favoráveis mais consistentes se concentram em intervenções capazes de produzir, simultaneamente, melhora clínica mensurável, modulação de biomarcadores biológicos e reorganização de parâmetros microbiológicos, o que confere maior robustez interpretativa aos achados. Ainda que os delineamentos metodológicos sejam heterogêneos e os protocolos de intervenção variem substancialmente entre os estudos, observa-se convergência em torno de quatro eixos centrais: redução de sintomas depressivos, atenuação de processos inflamatórios, modulação de vias metabólicas relacionadas

à neurotransmissão e alterações favoráveis na composição ou funcionalidade da microbiota intestinal. Essa convergência é particularmente relevante porque sugere que os efeitos observados não se restringem a manifestações clínicas isoladas, mas se articulam com mecanismos fisiopatológicos atualmente reconhecidos na literatura como participantes do transtorno depressivo.

Entre os estudos clínicos analisados, Tian *et al.* (2022) apresentam uma das evidências mais consistentes de benefício terapêutico direto. A suplementação com *Bifidobacterium breve* CCFM1025 resultou em redução estatisticamente significativa nas escalas HDRS-24 e MADRS, instrumentos amplamente utilizados para mensuração da intensidade de sintomas depressivos em pesquisa clínica. A relevância desse achado reside no fato de que a melhora sintomática foi acompanhada por alterações metabólicas relacionadas ao triptofano, aminoácido precursor da serotonina, indicando que a intervenção não apenas coincidiu com melhora clínica, mas se associou a modificações bioquímicas compatíveis com mecanismos neuropsiquiátricos reconhecidos. Sob perspectiva crítica, trata-se de um estudo particularmente importante porque reúne dois elementos raramente presentes de forma simultânea em ensaios desse campo: efeito clínico objetivo e coerência metabólica demonstrável.

Em Schaub *et al.* (2022), a administração de probiótico multicepas como adjuvante terapêutico também produziu resultado favorável relevante, com redução mais acentuada da escala HAM-D em comparação ao grupo placebo. Entretanto, o aspecto metodologicamente mais robusto desse estudo não se limita ao desfecho clínico: os autores demonstraram preservação da diversidade microbiana intestinal e alterações em neuroimagem funcional em regiões cerebrais relacionadas ao processamento emocional. Esse dado amplia significativamente o valor interpretativo do estudo, pois estabelece uma ponte entre fenômenos periféricos e alterações centrais, sugerindo que a intervenção pode repercutir em circuitos neurais implicados na fisiopatologia depressiva. Ainda assim, a curta duração da intervenção impõe cautela quanto à persistência dos efeitos observados.

No estudo de Baião *et al.* (2023), os resultados favoráveis mostraram-se particularmente relevantes no domínio emocional. Embora os efeitos sobre cognição tenham sido menos homogêneos, observou-se melhora consistente no humor e no processamento emocional após administração de probiótico multiespécies. Esse tipo de achado merece atenção porque sugere que parte dos benefícios microbiota-

moduladores pode manifestar-se inicialmente em dimensões emocionais intermediárias, nem sempre captadas integralmente por escalas clínicas globais. Em termos metodológicos, esse resultado reforça a necessidade de utilização de instrumentos mais sensíveis à modulação cognitivo-afetiva em futuras investigações clínicas.

Nos estudos experimentais, os resultados positivos mostraram-se ainda mais convergentes. Malik *et al.* (2025) demonstraram que *Bacillus coagulans* BCP92™ reduziu comportamentos depressivos em modelo animal submetido a estresse, simultaneamente à diminuição de citocinas pró-inflamatórias e modulação de neurotransmissores centrais. O valor científico desse estudo está na coerência interna entre comportamento, inflamação e neurotransmissão, três dimensões centrais da fisiopatologia depressiva contemporânea. Contudo, como em todo modelo animal, permanece a limitação de extrapolação para a complexidade clínica humana.

Em Zhou *et al.* (2025), os efeitos favoráveis foram particularmente expressivos pela associação entre melhora comportamental, aumento da expressão de BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) e reorganização da microbiota intestinal. O aumento de BDNF representa um dos achados biologicamente mais relevantes entre os estudos analisados, pois esse fator neurotrófico está diretamente relacionado à plasticidade neuronal, à neurogênese hipocampal e à resposta antidepressiva. A associação simultânea entre redução inflamatória, modulação microbiana e aumento de BDNF confere elevada plausibilidade biológica ao resultado encontrado.

O estudo de Lu *et al.* (2026) merece destaque especial por apresentar delineamento translacional, integrando humanos, animais e células em uma mesma investigação. A combinação entre *Bifidobacterium pseudolongum* e creatina promoveu melhora dos sintomas depressivos associada à reorganização do metabolismo energético cerebral. Trata-se de achado particularmente relevante porque amplia o entendimento do eixo microbiota-intestino-cérebro para além dos mecanismos inflamatórios clássicos, sugerindo participação de vias bioenergéticas neuronais como componente adicional da resposta antidepressiva mediada pela microbiota.

Em Zhang *et al.* (2024), a demonstração de efeito protetor associado à colonização por *Clostridium scindens* reforça a importância de espécies bacterianas específicas na regulação do comportamento depressivo. Sob perspectiva crítica, esse estudo contribui para deslocar o debate de uma visão genérica da microbiota para

uma abordagem funcional mais refinada, na qual determinados microrganismos podem exercer papel fisiológico específico na produção de metabólitos neuroativos.

Por sua vez, Ikeda, Saigo e Nagasaki (2023) demonstraram que a redução de espécies reativas de oxigênio intestinais, associada à preservação da barreira intestinal, foi acompanhada de melhora comportamental e manutenção de BDNF cerebral. Embora não se trate de probiótico clássico, o estudo reforça um ponto central emergente na literatura recente: a integridade intestinal parece constituir elemento upstream relevante na modulação neurocomportamental.

De forma complementar, Chen *et al.* (2025) mostraram que a administração de inulina produziu melhora de ansiedade e depressão em modelo animal, sendo particularmente relevante o achado de que o horário de administração influenciou os efeitos metabólicos e comportamentais observados. Esse resultado sugere que, além da substância utilizada, fatores cronobiológicos podem interferir na resposta intestinal e neurocomportamental, aspecto ainda pouco explorado na literatura clínica.

Considerados em conjunto, os melhores resultados concentram-se nos estudos que conseguiram demonstrar associação simultânea entre resposta clínica ou comportamental, alteração biológica mensurável e coerência fisiopatológica. Essa tríade confere maior robustez científica aos achados favoráveis e sustenta a hipótese de que intervenções microbiota-moduladoras possuem potencial terapêutico biologicamente plausível no contexto da depressão. Contudo, sob análise crítica, permanece evidente que a heterogeneidade entre cepas, doses, duração de tratamento, perfis clínicos e desfechos avaliados ainda impede generalizações amplas, indicando que o campo se encontra em fase de consolidação, com necessidade de refinamento metodológico para definição de estratégias terapêuticas mais precisas.

A leitura integrada dos estudos selecionados demonstra que a relação entre microbiota intestinal e sintomas depressivos não pode ser interpretada de forma linear nem reduzida à simples presença ou ausência de resposta clínica após suplementação probiótica. O conjunto das evidências indica que os efeitos observados dependem de uma interação complexa entre tipo de intervenção, cepa ou composto utilizado, estado fisiopatológico do hospedeiro, duração da exposição, variáveis metabólicas individuais e perfil inflamatório basal, o que explica, em grande medida, a heterogeneidade dos resultados encontrados na literatura recente.

Um dos aspectos mais relevantes identificados na análise conjunta é que os estudos com resultados mais robustos tendem a compartilhar uma característica metodológica comum: a demonstração simultânea de efeitos clínicos ou comportamentais acompanhados por alterações biológicas objetivamente mensuráveis. Nos estudos em que houve melhora em escalas depressivas, como em Tian *et al.* (2022) e Schaub *et al.* (2022), os efeitos favoráveis não apareceram isoladamente, mas foram acompanhados por modificações metabólicas, preservação da diversidade microbiana intestinal ou alterações em neuroimagem funcional. Esse padrão sugere que a relevância clínica das intervenções microbiota-moduladoras aumenta quando os desfechos subjetivos encontram correspondência em marcadores fisiológicos compatíveis com os mecanismos atualmente atribuídos ao eixo microbiota-intestino-cérebro.

Sob essa perspectiva, a inflamação sistêmica de baixo grau emerge como um dos mecanismos mais consistentemente associados aos achados favoráveis. Em diferentes estudos experimentais e translacionais, a redução de citocinas pró-inflamatórias foi acompanhada de melhora comportamental ou redução de sintomas depressivos, como observado em Malik *et al.* (2025) e Zhou *et al.* (2025). Tal convergência reforça a hipótese de que parte do efeito antidepressivo potencialmente associado à microbiota intestinal decorre da capacidade de determinadas intervenções em atenuar processos inflamatórios periféricos capazes de repercutir sobre o sistema nervoso central. Essa interpretação encontra respaldo no entendimento contemporâneo de que a depressão, em parcela significativa dos pacientes, envolve componentes inflamatórios capazes de alterar neurotransmissão, plasticidade neuronal e atividade neuroendócrina.

Outro eixo fortemente presente nos estudos analisados refere-se ao metabolismo de neurotransmissores e metabólitos bioativos. O estudo de Tian *et al.* (2022) mostrou modulação do metabolismo do triptofano, enquanto Lu *et al.* (2026) demonstraram reorganização do metabolismo energético cerebral associada ao uso de *Bifidobacterium pseudolongum* combinado à creatina. Esses achados são particularmente relevantes porque ampliam a compreensão do eixo intestino-cérebro para além da inflamação clássica, indicando que a microbiota intestinal pode interferir em vias bioquímicas centrais diretamente relacionadas à síntese de neurotransmissores e ao metabolismo energético neuronal. Sob análise crítica, esse

aspecto representa um avanço importante no campo, pois desloca o foco exclusivamente inflamatório para uma abordagem metabólica mais abrangente.

A reorganização da microbiota intestinal também aparece como elemento recorrente nos estudos favoráveis, embora com diferentes níveis de profundidade analítica. Em alguns casos, a melhora clínica foi acompanhada por aumento da diversidade bacteriana ou por maior presença relativa de determinados gêneros considerados metabolicamente benéficos, como observado em Schaub *et al.* (2022). Em outros, a relevância esteve associada à identificação de espécies específicas, como *Clostridium scindens*, cujo efeito protetor foi demonstrado por Zhang *et al.* (2024). Esse conjunto de achados sugere que a simples noção de diversidade microbiana pode ser insuficiente para explicar os efeitos observados, sendo cada vez mais necessário compreender funções metabólicas específicas desempenhadas por determinadas bactérias.

Entretanto, a análise integrada também evidencia que a presença de mecanismos biologicamente plausíveis não se traduz automaticamente em superioridade clínica uniforme. Estudos recentes como Veibäck *et al.* (2025) e Meyyappan *et al.* (2025) demonstraram ausência de superioridade estatística robusta em relação ao placebo, mesmo quando houve boa tolerabilidade e segurança das intervenções. Esse dado é metodologicamente relevante porque indica que a plausibilidade biológica isolada não garante magnitude clínica suficiente para consolidar recomendação terapêutica ampla. Em outras palavras, a existência de mecanismo não implica necessariamente efeito clínico universal.

Outro aspecto importante refere-se à diferença entre resultados obtidos em modelos animais e em populações humanas. Nos estudos pré-clínicos, os efeitos positivos mostraram-se mais frequentes e biologicamente consistentes, especialmente no controle inflamatório, na elevação de BDNF e na melhora comportamental. Contudo, quando transpostos para ensaios clínicos, esses efeitos tornam-se mais variáveis. Isso decorre, em parte, da própria complexidade clínica da depressão humana, que envolve múltiplos determinantes biopsicossociais não reproduzíveis integralmente em modelos experimentais. Também merece destaque o fato de que os melhores resultados clínicos tendem a ocorrer em contextos nos quais a intervenção é administrada como estratégia adjuvante, e não como substituição terapêutica isolada. Isso sugere que, no estado atual da evidência, probióticos e intervenções microbiota-moduladoras parecem ter maior potencial como

componentes complementares de abordagens integradas em saúde mental, especialmente em pacientes com alterações inflamatórias, gastrointestinais ou metabólicas associadas.

A heterogeneidade metodológica permanece, contudo, como principal fator limitante da consolidação do campo. Há variação expressiva entre cepas utilizadas, doses administradas, duração dos protocolos, critérios diagnósticos, escalas empregadas e biomarcadores analisados. Além disso, muitos estudos utilizam amostras reduzidas e períodos curtos de acompanhamento, o que dificulta inferências sobre manutenção de efeito, resposta sustentada e aplicabilidade clínica ampliada.

Diante desse conjunto de evidências, a análise integrada permite afirmar que a literatura atual sustenta de forma consistente a relevância biológica do eixo microbiota-intestino-cérebro na fisiopatologia da depressão. Contudo, a tradução terapêutica desses achados ainda exige refinamento metodológico, padronização de intervenções e melhor definição dos perfis clínicos que apresentam maior probabilidade de resposta. Em termos científicos, o campo encontra-se em transição: já ultrapassou a fase de mera plausibilidade teórica, mas ainda não alcançou maturidade suficiente para generalizações clínicas universais. Esse cenário reforça a necessidade de futuras investigações capazes de articular precisão microbiológica, critérios clínicos rigorosos e acompanhamento longitudinal mais robusto.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa permitiu concluir que probióticos e outras intervenções moduladoras da microbiota intestinal exercem influência potencial sobre sintomas depressivos, especialmente quando associados à modulação de mecanismos biológicos relacionados ao eixo microbiota-intestino-cérebro. Os estudos analisados demonstraram que parte dessas intervenções esteve relacionada à redução de processos inflamatórios sistêmicos, à regulação do metabolismo do triptofano, ao aumento de fatores neurotróficos e a alterações na composição da microbiota intestinal, evidenciando que a microbiota participa de vias biologicamente relevantes para a fisiopatologia da depressão.

Quanto aos efeitos clínicos, observou-se que os resultados mais favoráveis ocorreram em estudos nos quais houve associação entre melhora sintomática e alterações biológicas mensuráveis. Entretanto, os achados não foram uniformes entre os diferentes delineamentos, em razão da heterogeneidade metodológica observada quanto às cepas utilizadas, duração das intervenções, perfil dos participantes e instrumentos de avaliação empregados.

Também se verificou que os resultados mais consistentes foram observados em modelos experimentais e em intervenções adjuvantes, enquanto nos ensaios clínicos em humanos parte dos estudos não demonstrou superioridade estatística robusta em relação ao placebo. Esses achados indicam que a resposta às intervenções pode depender de características individuais do hospedeiro, como perfil inflamatório, presença de disbiose e condições metabólicas específicas.

Dessa forma, conclui-se que a modulação da microbiota intestinal representa estratégia complementar promissora na abordagem dos sintomas depressivos, embora ainda sejam necessários estudos com maior padronização metodológica para definição mais precisa de sua aplicabilidade clínica.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- AGUS, A.; PLANCHAIS, J.; SOKOL, H. Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. **Cell Host & Microbe**, v. 23, n. 6, p. 716-724, 2018.
- BAIÃO, R.; CAPITÃO, L. P.; HIGGINS, C.; BROWNING, M.; HARMER, C. J.; BURNET, P. W. J. Multispecies probiotic administration reduces emotional salience and improves mood in subjects with moderate depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Psychological Medicine**, v. 53, n. 8, p. 3437-3447, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1017/S003329172100550X>.
- BELKAID, Y.; HAND, T. W. **Role of the microbiota in immunity and inflammation**. *Cell*, v. 157, n. 1, p. 121-141, 2014.
- BORREGO-RUIZ, A.; BORREGO, J. J. An updated overview on the relationship between human gut microbiome dysbiosis and psychiatric and psychological disorders. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 128, p. 110861, 2024. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2023.110861. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37690584/>. Acesso em: 7 abr. 2026.
- BRAVO, J. A.; FORSYTHE, P.; CHEW, M. V.; ESCARAVAGE, E.; SAVIGNAC, H. M.; DINAN, T. G.; BEINENSTOCK, J.; CRYAN, J. F. **Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve**. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 108, n. 38, p. 16050-16055, 2011.
- CHEN, P.; CHEN, F.; HOU, T.; HU, X.; SHEN, S. S.; LI, C. M.; LI, K. Administration timing modifies anxiolytic and antidepressant effects of inulin via the microbiota-gut-brain axis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 288, p. 138698, 2025.
- COSTA, N. M. B.; ROSA, C. O. B. **Alimentos funcionais: componentes bioativos e efeitos fisiológicos**. Rio de Janeiro: Rubio, 2010.
- CRYAN, J. F.; O'RIORDAN, K. J.; COWAN, C. S. M.; SANDHU, K. V.; BASTIAANSEN, T. F. S.; BOEHME, M.; CODAGNONE, M. G. The microbiota-gut-brain axis. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 4, p. 1877-2013, 2019.
- CUSSOTTO, S.; COLLE, R.; VOICAN, C. S.; CIOCAN, D. M.; BOTTEMANN, Y. P.; DAVID, D. J.; CASSARD, A. M.; PERLEMUTER, G.; CORRUBLE, E. The gut microbiota is altered in antidepressant-free depressed patients and is associated with depression severity. **Journal of Neurochemistry**, v. 169, n. 7, p. e70173, 2025. DOI: 10.1111/jnc.70173. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jnc.70173>. Acesso em: 6 abr. 2026.
- DA COSTA, D. P. P. **Microbiota intestinal e disbiose em idade pediátrica: o que esperar no plano fisiológico?** 2019. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2019.

DEL PORTO, J. A. Conceito e diagnóstico. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, p. 6-11, 1999. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500003>. Acesso em: 8 abr. 2026.

DICKS, L. M. T. Our mental health is determined by an intrinsic interplay between the central nervous system, enteric nerves, and gut microbiota. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 1, p. 38, 2024. DOI:

<https://doi.org/10.3390/ijms25010038>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/1/38>. Acesso em: 7 abr. 2026.

DINAN, T. G.; STILLING, R. M.; STANTON, C.; CRYAN, J. F. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. **Journal of Psychiatric Research**, v. 63, p. 1-9, 2015.

DREVETS, W. C.; SAVITZ, J.; TRIMBLE, M. **The subgenual anterior cingulate cortex in mood disorders**. *CNS Spectrums*, 2008.

EDEBOL CARLMAN, H. M. T.; RODE, J.; KONIG, J.; HUTCHINSON, A.; THUNBERG, P.; PERSSON, J.; BRUMMER, R. **Microencapsulation differentially impacts probiotic effects on brain structure and function in an ageing population: a randomized controlled trial**. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2025.

FELIPE, M. R.; KRIEGER, A. P.; FILHO, A. W.; MALAQUIAS, P. S. Efeito do simbiótico na função gastrointestinal e perfil lipídico de idosos. **Nutrire**, São Paulo, v. 39, n. 1, p. 84-98, abr. 2014.

FOSTER, J. A.; MCVEY NEUFELD, K.-A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. **Trends in Neurosciences**, v. 36, n. 5, p. 305-312, 2013.

GIBSON, G.; HUTKINS, R.; SANDERS, M. E.; PRESCOTT, S. L.; REIMER, R. A.; SALMINEN, S. J.; SCOTT, K.; STANTON, C.; SWANSON, K. L.; CANI, P. D.; VERBEKE, K.; REID, G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, p. 491, 2017. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.75.

HIKOSAKA, O. **The habenula: from stress evasion to value-based decision-making**. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 11, n. 7, p. 503-513, 2010.

HILL, C.; GUARNER, F.; REID, G.; GIBSON, G. R.; MERENSTEIN, D. J.; POT, B.; MORELLI, L.; CANANI, R. B.; FLINT, H. J.; SALMINEN, S.; CALDER, F. C.; SANDERS, M. E. Declaração de consenso da Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos sobre o escopo e o uso apropriado do termo probiótico. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, p. 506-514, 2023.

IKEDA, Y.; SAIGO, N.; NAGASAKI, Y. Direct evidence for the involvement of intestinal reactive oxygen species in the progression of depression via the gut-brain axis. **European Journal of Pharmacology**, v. 939, p. 175402, 2023.

JAMES, M. R.; FLOWER, R.; HENDERSON, G.; LOKE, Y. K.; MACEWAN, D.; RANG, H. P. **Rang & Dale: farmacologia**. 9. ed. Rio de Janeiro: GEN, 2020.

JIANG, W.; ZHANG, Z.; YAJUAN, F.; ZHOU, L.; WANG, R.; HU, T.; WU, J.; HASHIMOTO, K.; GAO, C.; MA, X.; GAO, F. Differences between sexes in inflammation and gut-brain barrier dysfunction in adolescent depression: implications for predicting non-suicidal self-injury. **Journal of Affective Disorders**, v. 405, p. 121561, 2026. DOI: 10.1016/j.jad.2026.121561.

KADOSH, C.; BASSO, M.; KNYTL, P.; JOHNSTONE, N.; LAU, J. Y. F.; GIBSON, R. G. Translational Psychiatry. **Translational Psychiatry**, v. 11, p. 352, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01422-7>.

KASARELLO, K.; CUDNOCH-JEDRZEJEWSKA, A.; CZARZASTA, K. Communication of gut microbiota and brain via immune and neuroendocrine signaling. **Frontiers in Microbiology**, v. 14, p. 1118529, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1118529>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36760508/>. Acesso em: 7 abr. 2026.

KOH, A.; DE VADDER, F.; KOVARCHEVA-DATCHARY, P.; BACKHED, F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. **Cell**, v. 165, n. 6, p. 1332-1345, 2016.

LING, Z.; LIU, X.; CHENG, Y.; YAN, X.; WU, S. Gut microbiota and aging. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 13, p. 3509-3534, 2020. DOI: 10.1080/10408398.2020.1867054.

LIU, L.; WANG, H. Y.; CHEN, X.; ZHANG, H.; XIE, P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. **eBioMedicine**, v. 90, p. 104527, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104527>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36963238/>. Acesso em: 26 mar. 2026.

LOCKE, A. B.; KIRST, N.; SHULTZ, C. G. Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. **American Family Physician**, v. 91, n. 9, p. 617-624, 2015. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/0501/p617.html>. Acesso em: 16 mar. 2026.

LU, C. L.; REN, J.; YUESHIYUAN, L.; LIAN, X. Y.; GUO, T. J.; CHEN, L. Y.; MO, H.; JUNHO, F.; WU, G.; YE, W. Q.; WEN, V. Y.; SOL, H.; HE, Y.; ZHAO, J.; CAO, X. Gut microbiota alleviates depression by remodeling energy metabolism of the gut-brain axis. **Cell Metabolism**, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2026.03.002>.

LYNCH, S. V.; PEDERSEN, O. The human intestinal microbiome in health and disease. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 24, p. 2369-2379, 2016.

MALHI, G. S.; BELL, E.; BASSET, D.; BOYCE, F.; BRYANT, R.; HAZELL, F.; HOPWOOD, M.; LYNDON, B.; MULDER, R.; PORTER, R.; SINGH, A. B.; MURRAY, G. Diretrizes de prática clínica de 2020 do Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists para transtornos de humor. **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, 2021.

MALIK, A.; SHAIKH, S. S.; VYAS, K.; SHARMA, A.; PATEL, S. S.; MALEK, F. Investigating the role of *Bacillus coagulans* BCP92™ (MTCC 25460) in modulating depression-like behavior: unraveling the microbiome-gut-brain axis. **Behavioural Brain Research**, v. 495, p. 115776, 2025. DOI: 10.1016/j.bbr.2025.115776.

MANOEL, M. N.; REIS, C. V.; POLIMENO, A. C. S.; DE OLIVEIRA, D. A. Serotonina produzida no sistema gastrointestinal: relação entre depressão, hábitos saudáveis e boa microbiota. **Ciências Humanas e Ciências da Saúde**, 2025. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.18057131>.

MAYER, E. A.; KNIGHT, R.; MAZMANIAN, S. K.; CRYAN, J. F.; TILLISCH, K. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 46, p. 15490-15496, 2014.

METCHNIKOFF, É. **The prolongation of life: optimistic studies**. Londres: William Heinemann, 1907.

MEYYAPPAN, A. C.; SGARBOSSA, C.; VAZQUEZ, G.; BOLD, D. J.; MULLER, D. J.; MILEV, R. Safety and efficacy of microbial ecosystem therapeutic-2 in people with major depression: a phase 2, double-blind, placebo-controlled study. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 70, n. 11, p. 816-823, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1177/07067437251328270>.

MILANI, C.; DURANTI, S.; BOTTACINI, F.; CASEY, E.; TURRONI, F.; MAHONY, J.; BELZER, C.; PALACIO, S. D.; MONTES, S. A.; MANCATELLI, L.; LUGLI, G. A.; RODRÍGUEZ, J. M.; BODE, L.; DE VOS, W.; GUEIMONDE, M.; MARGOLLES, A.; SINDEREN, D. V.; VENTURA, M. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 81, n. 4, e00036-17, 2017.

MINAYO, M. S.; MIRANDA, I.; TELHADO, R. S. Uma revisão sistemática dos efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: uma terapia alternativa? **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 9, p. 4087-4099, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1590/1413-81232021269.21342020>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/dKmhqRf3P5d9gGfHgVnPjYR/>. Acesso em: 7 abr. 2026.

MOREIRA, N. R. F.; TECCHIO, J. V. S.; CALDERARI, M. R. C. M.; BARBOZA, K. R. M.; DA COSTA, C. R. M.; FAVACHO, M. C. C. A ligação entre o intestino e a depressão: uma revisão sistemática dos mecanismos envolvidos no eixo intestino-cérebro. **Revista Ibero-Americana de Humanidades**, Ciências e Educação, São Paulo, v. 9, n. 5, p. 2475-2487, 2023.

NESTLER, E. J.; CARLEZON, W. A. Jr. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. **Biological Psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 1151-1159, 2006.

NIKOLOVA, V.; ZAIDI, S. Y.; YOUNG, A. H.; CLEARE, A. J.; STONE, J. M. Gut feeling: randomized controlled trials of probiotics for the treatment of clinical depression: systematic review and meta-analysis. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 11, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE GASTROENTEROLOGIA. **Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia: probióticos e prebióticos**. Disponível em: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-portuguese-FINAL.pdf>. Acesso em: 8 abr. 2026.

PITTENGER, C.; DUMAN, R. S. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, n. 1, p. 88-109, 2008.

PRISMA STATEMENT. **Diagrama de fluxo PRISMA**. 2020. Disponível em: <https://www.prisma-statement.org/prisma-2020-flow-diagram>. Acesso em: 22 abr. 2026.

RASHIDI, K.; RAZI, B.; DARAND, M.; DEHGHANI, A. Effect of probiotic fermented dairy products on incidence of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Nutrition Journal**, v. 20, 2021. DOI: 10.1186/s12937-021-00718-0.

SARKAR, A.; LEHTO, S. M.; HARTY, S.; DINAN, T. G.; CRYAN, J. F.; BURNET, P. W. J. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. **Trends in Neurosciences**, v. 39, n. 11, p. 763-781, 2016.

SCHAUB, A. C.; SCHNEIDER, E.; CASTELLANOS, J. F.; SCHUWEINFURTH, N.; KETTELHACK, C.; PK, B. J.; YAMANBAEVA, G.; MAHLMANN, L.; BRAND, S.; BEGLINDER, C.; BORGWART, S.; SCHMIDT, A.; LANG, U. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed patients: a randomized controlled trial. **Translational Psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 227, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01977-z>.

SENDER, R.; FUCHS, S.; MILO, R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. **PLoS Biology**, v. 14, n. 8, e1002533, 2016.

SEVERANCE, E. G.; PRANDOVSKY, E.; LIU, H.; SPLAN, V. W.; DICKERSON, F. B.; YOLKEN, R. H. Alterations in gut microbiota diversity, composition and metabolomic potential in patients with major depressive disorder and recent suicide attempt. **Brain, Behavior, and Immunity - Health**, v. 48, p. 101081, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2025.101081>.

STRANDWITZ, P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. **Brain Research**, v. 1693, p. 128-133, 2018.

TIAN, P.; CHEN, Y.; ZHU, H.; WANG, L. Y.; QIAN, X.; ZOU, R.; ZHAO, J.; ZHANG, H.; QIAN, L.; WANG, Q.; WANG, G.; CHEN, W. Bifidobacterium breve CCFM1025 attenuates major depression disorder via regulating gut microbiome and tryptophan metabolism: a randomized clinical trial. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 100, p. 233-241, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.11.023>.

VALDES, A. M.; WALTER, J.; SEGAL, E.; SPECTOR, T. D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. **BMJ**, v. 361, k2179, 2018.

VEIBÄCK, G. S.; LINDAHL, J.; SINESON, K.; TJERNBERG, J.; STAHL, D.; LANDBERG, R.; ASP, M.; KJELLBERG, A.; FALKNAS, F.; SJORBERG, K.; LAVEBRATT, C.; WOLKOWITZ, O. M.; LINDQUVIST, D. Probiotic supplementation for inflammatory depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 129, p. 348-358, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2025.06.002>.

VIANA, A. G.; COSTA, E. S.; CHAGAS, G. G.; CORREIA, R. H.; FILHA, A. J. A. B. Influência do envelhecimento no metabolismo dos farmacoterápicos utilizados em tratamento da depressão em idosos. **Revista Foco**, v. 17, n. 6, e5299, p. 1-15, 2024.

WALL, R.; CRYAN, J. F.; ROSS, R. P.; FITZGERALD, G. F.; DINAN, T. G.; STANTON, C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 817, p. 221-239, 2014.

WANG, H.; LEE, I. S.; BRAUN, C.; ENCK, P. Effect of probiotics on central nervous system functions in animals and humans: a systematic review. **Journal of Neurogastroenterology and Motility**, v. 22, p. 589, 2016. DOI: 10.5056/jnm16018.

WANG, J.; ZHU, N.; SU, X.; GAO, Y.; YANG, R. Gut-microbiota-derived metabolites maintain gut and systemic immune homeostasis. **Cells**, v. 12, n. 5, p. 793, 2023. DOI: 10.3390/cells12050793.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION. **Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia: probióticos e prebióticos: versão portuguesa**. [S. l.], 2023. Disponível em:

<https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-portuguese>. Acesso em: 26 mar. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depression and other common mental disorders: global health estimates**. Geneva: World Health Organization, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/W>. Acesso em: 11 abr. 2026.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Depressive disorder (depression): fact sheet**. Geneva: World Health Organization, 2025. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 26 mar. 2026.

YANO, J. M.; YU, K.; DONALDSON, G. P.; SHASTRI, G. G.; ANN, P.; MA, L.; NAGLER, C. R.; ISMAGILOV, R. F.; MAZMANIAN, S. K.; HSIAO, E. Y. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. **Cell**, v. 161, n. 2, p. 264-276, 2015.

YANO, J. M.; YU, K.; MAZMANIAN, S. K.; HSIAO, E. Y. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. **Cell**, v. 161, p. 264-276, 2015. Disponível em: <https://sarkis.caltech.edu/documents/5032/1-s2.0-S0092867415002482-main.pdf>. Acesso em: 8 abr. 2026.

ZHANG, G.; PENG, N.; WANG, B.; LUO, B. The role of gut microbiota in modulating brain structure and psychiatric disorders: a Mendelian randomization study. **NeuroImage**, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2025.120984>.

ZHANG, H.; CHEN, Y.; WANG, Z.; XIE, G.; LIU, M.; YUAN, B.; CHAI, H.; WANG, W.; CHENG, P. Implications of gut microbiota in neurodegenerative diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 785644, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.785644.

ZHANG, X.; CHEN, S.; ZHANG, M.; REN, F.; LI, Y.; LIU, N.; ZHANG, Y.; ZHANG, Z.; WANG, R. Effects of fermented milk containing *Lacticaseibacillus paracasei* strain Shirota on constipation in patients with depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2238, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13072238>.

ZHANG, Y.; HONG, J.; GAO, Y.; LIANG, L. The effects of synbiotics surpass prebiotics in improving inflammatory biomarkers in children and adults: a systematic review, meta-analysis, and meta-evidence of data from 5207 participants in 90 randomized controlled trials. **Pharmacological Research**, v. 218, 2025. DOI: 10.1016/j.phrs.2025.107832.

ZHANG, Y. *et al.* A gut microbiota-brain metabolic axis modulated by Gpr35 regulates depression-like behaviors. **Cell Host & Microbe**, v. 32, n. 2, p. 227-243.e6, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.12.009>.

ZHENG, Y.; BONFILI, L.; WEI, T.; ELEUTERI, A. M. Understanding the gut-brain axis and its therapeutic implications for neurodegenerative disorders. **Nutrients**, v. 15, n. 21, p. 4631, 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15214631>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37960284/>. Acesso em: 7 abr. 2026.

ZHOU, F.; ZHU, F. Y.; TU, H.; CHEN, T. T. The microbiota-gut-brain axis in depression: the potential pathophysiological mechanisms and microbiota combined antidepressant effect. **Nutrients**, v. 14, n. 10, p. 2081, 2022. DOI: [10.3390/nu14102081](https://doi.org/10.3390/nu14102081). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35631224/>. Acesso em: 26 mar. 2026.

ZHOU, X.; WANG, S.; WANG, X. H.; CHEN, X. R.; ZHOU, P.; MA, K.; ZHANG, P. Jasmine tea extract prevents chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behaviors through modulation of the microbiota-gut-brain axis. **Food Research International**, v. 209, p. 116214, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2025.116214>.

ZHOU, X. Y.; WANG, S.; WANG, X. H.; CHEN, X. R.; ZHOU, P.; MA, K.; ZHANG, P. Mechanisms of the effect of gut microbes on depression through the microbiota-gut-brain axis. **Frontiers in Nutrition**, v. 12, 2025. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40843192/>. Acesso em: 26 mar. 2026.

ZMORA, N.; SUEZ, J.; ELINAV, E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 16, p. 35-56, 2019.