

REVISÃO

Suplementação de probióticos na modulação intestinal em indivíduos disbióticos com depressão: uma revisão integrativa

Probiotic supplementation in intestinal modulation in dysbiotic bond with depression: a integrative review

Rodrigo Soares Pereira Lima¹, Lôhara S C D Sobreira¹, Danilo Carvalho Oliveira², Adolfo Marcito Campos de Oliveira³, Odara Maria de Sousa Sá⁴

¹Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA), Teresina, PI, Brasil

²Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP/USP), Ribeirão Preto, SP, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

³Escola Municipal de educação Profissional e Saúde Pública Professor Makiguti, São Paulo, SP, Brasil

⁴Universidade Federal de São Paulo, Faculdade de Medicina (UNIFESP) Universidade de São Paulo (USP), SP, Brasil

Recebido em: 29 de fevereiro de 2024; Aceito em: 04 de setembro de 2024.

Correspondência: Danilo Carvalho Oliveira, daniлоfronteiras@gmail.com

Como citar

Lima RSP, Sobreira LSCD, Oliveira DC, Oliveira AMC, Sá OMS. Suplementação de probióticos na modulação intestinal em indivíduos disbióticos com depressão: uma revisão integrativa. Nutr Bras. 2024;23(3):1004-1015. doi:[10.62827/nb.v23i3.3023](https://doi.org/10.62827/nb.v23i3.3023)

Resumo

Introdução: Os probióticos intestinais desempenham um papel importante na comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro. A disbiose intestinal é caracterizada por alterações na atividade e na distribuição da microbiota intestinal, com predomínio de bactérias patogênicas sobre as benéficas. Esse desequilíbrio resulta no aumento da permeabilidade intestinal e na diminuição da seletividade na absorção de toxinas, bactérias, proteínas ou peptídeos, contribuindo para a inflamação local e sistêmica. Embora as interações entre cérebro, intestino e microbioma sejam multifatoriais e ainda não completamente esclarecidas, o sistema vagal atua como um canal de comunicação entre a microbiota e o cérebro. **Objetivo:** Avaliar estudos recentes sobre a suplementação de probióticos na modulação intestinal em pacientes disbióticos com depressão. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com levantamento bibliográfico efetuado no

mês de janeiro de 2020 nas bases de dados eletrônicas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. Após a aplicação dos filtros, foram selecionados 30 artigos, dos quais 25 foram excluídos conforme os critérios de exclusão: leitura de título, resumo e artigo na íntegra. Resultados: Os estudos sugerem que a suplementação de probióticos apresentam impacto positivo na modulação da microbiota intestinal, com resultados promissores para reduzir os sintomas depressivos. Além disso, os psicobióticos, uma classe de probióticos que produz substâncias neuroativas, também mostraram benefícios significativos na modulação do sistema regulador e na resposta ao estresse. *Conclusão:* A utilização de probióticos em indivíduos disbióticos com depressão parece ser uma estratégia eficaz na redução dos sintomas depressivos.

Palavras-chave: Probiótico; microbiota; disbiose e depressão.

Abstract

Introduction: Intestinal probiotics play an important role in bidirectional communication between the intestine and the brain. Intestinal dysbiosis is characterized by changes in the activity and distribution site of the intestinal microbiota, in which pathogenic bacteria predominate over beneficial ones. This imbalance reflects an increase in the permeability of the intestine and a decrease in selectivity in the absorption of toxins, bacteria, proteins or peptides, thus contributing to local and systemic inflammation. Although the interactions of the brain, intestine and microbiome are multifactorial and not yet fully understood, the vagal system functions as a communication channel between the microbiota and the brain. *Objective:* To evaluate recent studies on the supplementation of probiotics in intestinal modulation in dysbiotic patients with depression. *Methods:* An integrative literature review was carried out, the bibliographic survey was carried out in January 2020 in the electronic databases, Virtual Health Library (VHL) and PUBMED. After applying the filters, 30 articles were selected, from which 25 articles were excluded, following the exclusion criteria: reading the title, abstract and full article. Results: The studies suggest that probiotic supplementation has a positive impact on gut microbiota modulation, with promising results for reducing depressive symptoms. Additionally, psychobiotics, a class of probiotics that produce neuroactive substances, also showed significant benefits in modulating the regulatory system and stress response. *Conclusion:* It is concluded that the use of probiotics in depressive dysbiotic individuals becomes an assertive strategy in reducing the symptoms of depression.

Keywords: Probiotic; microbiota; dysbiosis and depression.

Introdução

Todos os mamíferos são habitados por comunidades de microrganismos essenciais para a forma e função normais do hospedeiro. Em termos de composição celular, diversidade genética e capacidade metabólica, o animal hospedeiro deve ser considerado um organismo híbrido multiespécies, composto por células hospedeiras e microbianas

que operam em equilíbrio dinâmico e simbiótico. O consórcio diversificado de bactérias, arqueias, fungos, protozoários, vírus e seus respectivos genomas, encontrado no interior e na superfície do corpo, compreende o microbioma [1].

A definição inicial de probióticos foi proposta em 1965. Posteriormente, a OMS definiu “probiótico”

como microrganismos vivos que demonstram efeitos benéficos à saúde do hospedeiro. De acordo com as descrições da *International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* (ISAPP), o espectro de produtos que podem ser classificados como probióticos inclui não apenas bactérias benéficas, mas também outros tipos de microrganismos. Isso abrange medicamentos e nutrição enteral para a melhoria de doenças, suplementos alimentares para a promoção de benefícios à saúde, fórmulas infantis como leite em pó, e até mesmo a alimentação de animais. A definição atual de um probiótico indica estirpes bacterianas que podem efetivamente promover a saúde humana. Os mecanismos subjacentes que explicam como e por que essas estirpes bacterianas atuam para alcançar esses efeitos estão sendo estudados intensivamente. De modo geral, não é necessário que os probióticos colonizem o órgão alvo, como o intestino. No entanto, pelo menos uma certa quantidade de bactérias vivas precisa alcançar o cólon, onde podem influenciar a ecologia intestinal local, a fisiologia e o metabolismo. Por definição, os probióticos devem ser seguros em animais, resistentes à acidez e aos ácidos biliares, e capazes de aderir e colonizar o intestino [2].

A disbiose intestinal é caracterizada por alterações na atividade e na distribuição da microbiota intestinal, com predomínio de bactérias patogênicas sobre as benéficas. Esse desequilíbrio resulta no aumento da permeabilidade intestinal e na diminuição da seletividade na absorção de toxinas, bactérias, proteínas ou peptídeos, contribuindo para a inflamação local e sistêmica. Entre as causas da disbiose, destacam-se o estresse psicológico e fisiológico, a idade e a alimentação. Esse distúrbio, cada vez mais comum, vem sendo considerado relevante no diagnóstico de várias desordens, como transtornos de humor, incluindo a depressão. [3].

Em particular, foi relatado que os probióticos intestinais desempenham um papel importante na

comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro. Os cientistas estão cada vez mais convencidos de que o vasto conjunto de microbiota em nossos intestinos pode ter um grande impacto em nosso estado mental. Nos últimos anos, os efeitos da microbiota intestinal no sistema imunológico, no desenvolvimento cerebral e no comportamento têm atraído bastante atenção. De fato, a microbiota intestinal pode ativar os sistemas nervoso central e imunológico, incluindo microrganismos comensais e patogênicos no trato gastrointestinal, pois os microrganismos intestinais são capazes de produzir e liberar substâncias neuroativas, como a serotonina e o ácido gama-aminobutírico [4].

De acordo com estudos, o interesse na conexão entre a saúde intestinal e o bem-estar psicológico deu origem ao conceito de Eixo Intestino-Cérebro. Esse eixo é um sistema de comunicação e regulação bidirecional que envolve o cérebro, o sistema nervoso central (SNC) e o ambiente entérico do intestino, incluindo células humanas e microbianas, metabólitos, produtos químicos neuroativos e substratos energéticos. O intestino e o cérebro enviam e recebem informações por meio do sistema nervoso entérico (SNE) através de vias neurais, como o sistema nervoso simpático eferente e o nervo vago aferente, assim como através da corrente sanguínea. O SNE também inerva o trato gastrointestinal (TGI), o pâncreas e a vesícula biliar. Com isso, o intestino e sua microbiota estão diretamente ligados à imunidade, à função endócrina e ao sistema nervoso, além de influenciar a regulação do comportamento humano. Embora as interações entre o cérebro, o intestino e o microbioma sejam multifatoriais e ainda não completamente esclarecidas, o nervo vago funciona como um canal de comunicação essencial entre a microbiota e o cérebro [5].

Foram avaliados estudos recentes sobre a suplementação de probióticos na modulação intestinal em pacientes disbióticos com depressão.

Métodos

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, com levantamento bibliográfico efetuado em janeiro de 2020 nas bases de dados eletrônicas Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed. As estratégias de busca foram adaptadas para cada base de dados, com o objetivo de recuperar o maior número possível de artigos sobre o tema, desenvolvidas a partir dos descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH) e utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” na seguinte equação: (“*intestinal modulation*”) AND (“*probiotic*”) AND (“*depression*”). Após a aplicação dos filtros, foram incluídos ensaios clínicos randomizados e meta-análises de estudos em humanos, publicados entre 2015 e 2020. A pesquisa foi realizada de forma independente pelos autores, que recuperaram publicações em inglês, espanhol ou português. Critérios de inclusão:

homens e mulheres com idade entre 18 e 65 anos, com diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM), capazes de compreender e cumprir os requisitos do estudo. Critérios de exclusão: uso de antidepressivos, histórico de três ou mais episódios de depressão, alergia a leite, fermento ou soja, histórico de dependência de álcool ou outras substâncias nos últimos 6 meses, uso de qualquer tipo de laxante, e uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides durante o estudo. A revisão seguiu rigorosamente as seguintes etapas: formulação da questão norteadora; seleção de artigos com base no ano de publicação e título; seleção dos artigos pelos resumos e, posteriormente, pelo texto completo; extração dos dados dos estudos incluídos; avaliação e interpretação dos resultados; e, por fim, apresentação da revisão do conhecimento produzido.

Quadro 1 – Descritores controlados utilizados na construção da estratégia de busca nas bases BVS e PubMed

Base de Dados	Estratégia de Busca
BVS	1 Pesquisa 39 ARTIGOS: probiotic AND dysbiosis AND depression (instance:"regional"). 2 Pesquisa 9 artigos: intestinal modulation AND prebiotic AND depression (instance:"regional") AND (fulltext:(“1”) AND OR “Trato Gastrointestinal”)) AND (instance:"regional");
PubMed	1 Pesquisa 1544 artigos: intestines"[MeSH Terms] OR “intestines”[All Fields] OR “intestinal”[All Fields]) AND modulation [All Fields] AND 2 Pesquisa 12 artigos ((“intestines”[MeSH Terms] OR “intestines”[All Fields] OR “intestinal”[All Fields]) AND modulation[All Fields] AND AND (Review[ptyp] AND “loattrfree full text”[sb] AND “2014/08/30”[PDat] : “2019/08/28”[PDat])

A busca totalizou 4.373 produções e após a aplicação dos filtros, foram selecionados 30 artigos dos quais foram excluídos 5 pelo título e após leitura do resumo 3 artigos. Desse modo, 22 artigos compuseram a amostra e foram analisados na íntegra. A figura 1 (Prisma Flow) descreve o percurso realizado para seleção dos estudos, segundo base consultada.

Conforme os descritores utilizados na pesquisa, identificou-se na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) 4 artigos e no PubMed 9 artigos. Abaixo segue a estratégia de busca após a aplicação dos filtros Fluxograma (Prisma Flow) 01.

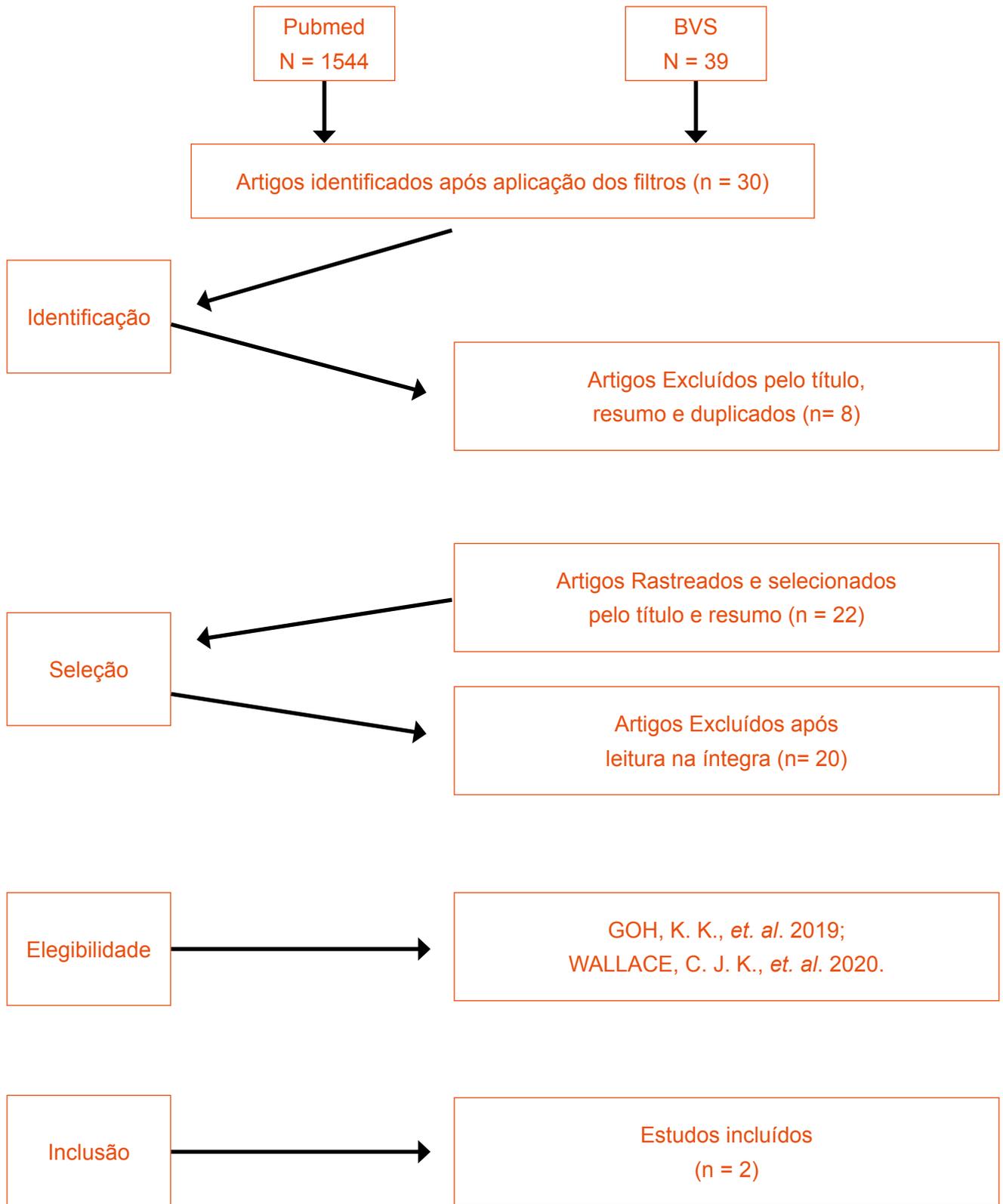


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos (Prisma Flow)

Fonte: OLIVEIRA, 2019 adaptação de Moher, Liberati, Tetzlaff e Altman (2008).

Resultados

A extração dos dados foi realizada com o auxílio de um guia que coleta de dados, além dos resultados mais relevantes. As produções continha informações sobre autores, ano de publicação, base de dados selecionadas foram organizadas em quadros de acordo com as variáveis, amostra, objetivos principais, procedimentos e instrumentos de coleta de dados, além dos resultados mais relevantes. As produções selecionadas foram organizadas em quadros de acordo com as variáveis identificadas.

Quadro 1. Síntese das produções incluídas na revisão integrativa sobre a suplementação de probióticos na modulação intestinal em indivíduos disbióticos com depressão, organizada de acordo com autor/ano de publicação, título, periódico, base de dados e objetivo

Autor/ ano de publicação	Título	Periódico	Banco de dados	Objetivo
WALLACE, C. J. K., et al. 2020	The effects of probiotics on symptoms of depression: Protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial	Neuropsychobiology	Pubmed	Fornecer a primeira evidência de probióticos que melhoram os sintomas de depressão em pacientes deprimidos sem tratamento prévio
GOH, K. K., et al. 2019	Effect of probiotics on depressive symptoms: A meta-analysis of human studies	Psychiatry Research	Pubmed	Realizar uma meta-análise atualizada e avaliar os efeitos dos probióticos nos sintomas depressivos

A extração dos dados incluiu informações sobre os procedimentos de coleta, abrangendo ensaios clínicos randomizados e meta-análises, bem como os principais resultados e as conclusões dos estudos.

Quadro 2 - Síntese das produções incluídas na revisão integrativa sobre a suplementação de probióticos na modulação intestinal em indivíduos disbióticos com depressão, organizada de acordo com o procedimento de coleta de dados, resultados e conclusão

Procedimentos de coleta de dados	Resultados	Conclusão
<p>Ensaios clínicos randomizados, identificados através da triagem de múltiplos bancos de dados e literatura cinza, foram incluídos na metanálise. A meta-análise foi realizada usando o software Review Manager 5.3, usando um modelo de efeitos fixos.</p>	<p>A meta-análise mostrou que os probióticos diminuíram significativamente o escore da escala de depressão (MD (transtorno depressivo) = -0,30, IC 95% (-0,51–0,09), p = 0,005) nos sujeitos. Os probióticos afetaram tanto a população saudável (MD = -0,25, IC 95% (-0,47–0,03), p = 0,03) quanto os pacientes com transtorno depressivo maior (MDD) (MD = -0,73, IC 95% (- 1,37-0,09), p = 0,03). Os probióticos tiveram efeito na população com menos de 60 anos (MD = -0,43, IC 95% (-0,72–0,13), p = 0,005), enquanto não teve efeito em pessoas com mais de 65 anos (MD = -0,18, 95% IC (-0,47-0,11), p = 0,22). Esta é a primeira revisão sistemática e metanálise com o objetivo de determinar o efeito dos probióticos na depressão.</p>	<p>Os probióticos estavam associados a uma redução significativa da depressão, ressaltando a necessidade de pesquisas adicionais sobre essa potencial estratégia preventiva para a depressão.</p>
<p>Os artigos foram selecionados em bases de dados Bireme, Scielo e Pubmed, foram pesquisados eletronicamente usando as Palavras-chave: nutrição e ansiedade, transtorno de ansiedade, disbiose, psicobióticos, eixo intestino-cérebro, para estudos publicados até junho de 2017. As listas de referência de artigos relevantes foram pesquisadas manualmente. Também foram utilizados livros.</p>	<p>Psicobióticos produzem benefícios para a saúde em pacientes que sofrem de doenças psiquiátricas. Como uma classe de probióticos, essas bactérias são capazes de produzir substâncias neuroativas, como o ácido gama-aminobutírico e a serotonina, que atuam no eixo intestino-cérebro.</p>	<p>Os Psicobióticos se mostraram eficazes na modulação do sistema regulador. Esses achados podem apontar o caminho para novas estratégias em controlar a expressão gênica de probióticos por meio de intervenções dietéticas ou manipulação de microbiomas.</p>

Para a seleção da amostra definiu-se critérios de artigos indexados de 2014 a 2019, publicados em periódicos nacionais e internacionais, disponibilizados na íntegra em língua portuguesa e inglesa. A coleta de dados foi realizada na base Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Lilacs, Scielo, PubMed, e Google Acadêmico, utilizando os seguintes descritores: Disbiose; Depressão; Consumo Alimentar. A busca resultou em 23 artigos após utilização dos critérios de inclusão e exclusão; restaram 6 artigos para análise, interpretação e discussão.

Observou-se que nos estudos analisados pode-se perceber que há uma correlação entre disbiose e depressão. De modo que o envolvimento entre nutrientes e a depressão tem um papel fundamental na gênese da depressão

Conclui-se que a deficiência ou carência de nutrientes em decorrência dos distúrbios da microbiota leva a diminuição de serotonina, e consequentemente a quadros depressivos. A alimentação saudável torna-se primordial para o equilíbrio da flora intestinal e para o tratamento da depressão.

Realizamos uma meta-análise atualizada e avaliamos os efeitos dos probióticos nos sintomas depressivos. Uma busca sistemática de seis bancos de dados foi realizada, e os resultados foram relatados de acordo com Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis, com o protocolo definido a priori registrado no PROSPERO (CRD42018107426). No total, 19 ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados e controlados por placebo com um total de 1901 participantes foram incluídos na síntese qualitativa.

Os participantes tratados com probióticos mostraram melhora significativamente maior nos sintomas depressivos do que aqueles que receberam placebo. A população clínica foi estratificada por diagnóstico clínico em pacientes com transtorno depressivo maior (TDM) e aqueles com outras condições clínicas. O efeito benéfico dos probióticos sobre os sintomas depressivos foi significativo em pacientes com TDM, mas não naqueles com outras condições clínicas e na população em geral. Além disso, várias cepas de probióticos foram mais eficazes na redução dos sintomas depressivos.

Em conclusão, alterar o eixo intestino-cérebro com probióticos pode ser uma abordagem para melhorar a gravidade da depressão. É essencial verificar a eficácia de combinações específicas ou cepas de probióticos para sintomas depressivos, por meio da realização de estudos com amostra maior no futuro.

Participantes com diagnóstico de depressão irão consumir oralmente um suplemento probiótico contendo *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* ou placebo uma vez ao dia. Os participantes serão submetidos a avaliações que medem os resultados clínicos usando uma bateria de escalas clínicas validadas e questionários. A arquitetura e a qualidade dos dados serão medidas por meio da polissonografia. Os dados de neuroimagem serão coletados por meio de ressonância magnética para examinar as alterações neurofisiológicas funcionais e estruturais. Os dados moleculares serão coletados de amostras de sangue, fezes e urina para examinar os níveis de citocinas e explorar genes e proteínas potenciais que podem prever resultados na depressão.

Esperamos que os resultados se reproduzam e expandam os dados piloto, demonstrando que os probióticos podem ser eficazes no alívio dos sintomas de depressão e para encontrar biomarcadores que irão prever esses resultados.

As descobertas deste estudo irão adicionar ao crescente corpo de pesquisas neste campo emergente, que eventualmente pode fornecer evidências de que os probióticos têm um papel no alívio dos sintomas da depressão.

Discussão

Nos estudos analisados, observou-se um consenso quanto ao uso de probióticos e à diminuição dos sintomas da depressão. Dessa forma, a utilização de probióticos pode se tornar uma alternativa viável para o tratamento da disbiose, associada à melhora dos sintomas depressivos. Nesse sentido, o estudo de Huang, Wang e Hu [4] revelou que os probióticos diminuíram significativamente os escores da escala de depressão.

Por outro lado, Furtado, Silva e Walfall [5] afirmam que probióticos específicos, chamados psicobióticos, favorecem a homeostase intestinal, promovendo a simbiose, o que resulta em melhora do quadro inflamatório e na resposta ao estresse físico e psicológico. Esses psicobióticos produzem benefícios para a saúde de pacientes com doenças psiquiátricas, mostrando-se eficazes no tratamento de transtornos de ansiedade. Os mesmos autores também recomendam, além do uso de psicobióticos, a redução do estresse, o uso controlado de antibióticos e o consumo de uma dieta nutricionalmente equilibrada, rica em fibras e pobre em gorduras saturadas e carboidratos refinados. O consumo de fibras promove o aumento de bactérias benéficas e inibe a proliferação de bactérias nocivas, ajudando a manter o equilíbrio entre saúde e doença.

Saraiva, Carvalho e Landim [6] corroboram com o estudo anterior, constatando que os nutrientes desempenham um papel fundamental na preservação da microbiota, indicando que o cuidado com a alimentação gera benefícios para o organismo como um todo, inclusive em casos de depressão e disbiose. Na meta-análise realizada

por Goh, K. K., et al. [7], foi constatado que alterar o eixo intestino-cérebro com probióticos pode ser uma abordagem para melhorar a gravidade da depressão. No entanto, é essencial verificar a eficácia de combinações específicas ou cepas de probióticos para sintomas depressivos, realizando mais estudos com amostras maiores. Wallace, C. J. K., et al. [8] buscam resultados que demonstrem a eficácia dos probióticos no alívio dos sintomas de depressão, além de identificar biomarcadores que possam prever esses resultados.

Observa-se que o uso de probióticos no tratamento da depressão parece ser uma estratégia promissora. No entanto, embora esse tema seja de grande relevância para a sociedade, verificou-se que ainda há poucos estudos relacionados à depressão e à disbiose, especialmente no que diz respeito à suplementação de probióticos em indivíduos disbióticos com depressão. Os estudos já realizados fornecem informações relevantes sobre a contribuição da microbiota intestinal para o equilíbrio do organismo como um todo e indicam caminhos promissores para a aplicação de novos métodos no tratamento da depressão.

As limitações desta revisão incluem a falta de uniformidade no tamanho da amostra e na distribuição populacional entre os estudos incluídos, o que pode afetar a validade e a generalização dos resultados. O desenho dos estudos variou entre os artigos analisados, o que pode influenciar os resultados, especialmente porque esses estudos envolveram participantes com diferentes diagnósticos, microbiomas variados, diferentes modos de administração e durações de tratamento diversas.

Conclusão

A utilização de probióticos em indivíduos disbióticos com depressão mostra-se uma estratégia promissora para a diminuição dos sintomas depressivos. No entanto, essa abordagem deve ser associada a um estilo de vida saudável. Adotar hábitos de vida saudáveis, como a inclusão de alimentos in natura, frutas, verduras e legumes, que são fontes de fibras e alimentos probióticos, pode trazer benefícios para a saúde e o bem-estar físico e emocional.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse de qualquer natureza.

Fontes de financiamento

Financiamento próprio.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Lima RSP, Sá OMS; Coleta de dados: Lima RSP, Sá OMS; Análise e interpretação dos dados: Lima RSP, Sá OMS; Análise estatística: Lima RSP, Sá OMS; Redação do manuscrito: Lima RSP, Sá OMS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Oliveira DC, Sobreira LSCD, Oliveira AMC, Sá OMS.

Referências

1. BARKO, P. C., et. al. (jan-fev de 2018). O microbioma gastrointestinal: uma revisão. *Journal Veterinary Internal Medicine*, 9-25. doi:10.1111 / jvim.14875
2. TSAI, Y.-L., et. al. (2019). Probióticos, prebióticos e melhoria de doenças. *Journal Biomedical Science*, 26-38.
3. SARAIVA, F. R.; CARVALHO, L. M; LANDIM, L. A. (2019). Depressão e disbiose. *Nutrição Brasil*, 175-181.
4. HUANG, R; WANG, K; HU, J. (2016). Efeito dos probióticos na depressão: uma revisão sistemática e metaanálise. *Nutrients*, 483.
5. FURTADO, C. d. C; SILVA, A. L.; WALFALL, A. M. (2018). Psicobióticos: uma ferramenta para o tratamento no transtorno da ansiedade e depressão. *Revista UNILUS Ensino e Pesquisa*, 137-151.
6. SARAIVA, F. R.; CARVALHO, L. M; LANDIM, L. A. (2019). Depressão e disbiose. *Nutrição Brasil*, 175-181.
7. GOH K. K.; et. al. (2019). Efeito dos probióticos nos sintomas depressivos: uma meta-análise de estudos em humanos. *Psychiatry Research*, 282. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112568>
8. WALLACE, C. J. K.; et. al. (2020, 1º de janeiro). Os efeitos dos probióticos nos sintomas de depressão: protocolo para um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo. *Neuropsicobiologia*. S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000496406>
9. BEYEA, S. C.; NICOLL, L. H. (1998). Writing an integrative review. *AORN journal*, 67(4),
10. SANTOS, C. M. da Costa; PIMENTA, C. A. de Mattos; NOBRE, M. R. C. (2007). A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 15(3).

11. MOHER, D.; ALTMAN, D. G.; LIBERATI, A.; TETZLAFF, J. (2011). PRISMA statement. *Epidemiology*, 22(1), 128.



Este artigo de acesso aberto é distribuído nos termos da Licença de Atribuição Creative Commons (CC BY 4.0), que permite o uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o trabalho original seja devidamente citado.