

Os efeitos dos probióticos no tratamento da depressão: Uma revisão integrativa

The effects of probiotics in the treatment of depression: An integrative review

DOI:10.34119/bjhrv6n2-287

Recebimento dos originais: 24/03/2023

Aceitação para publicação: 25/04/2023

Vilker Santos Resende

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso

Endereço: Av. São João, 563, Cavalhada 1, Cáceres - MT

E-mail: vilker.resende@unemat.br

Marcos Araújo Chaves Júnior

Especialista em Dermatopatologia

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso

Endereço: Av. São João, 563, Cavalhada 1, Cáceres - MT

E-mail: marcos.araujo@unemat.br

Gabriella Gomes Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso

Endereço: Av. São João, 563, Cavalhada 1, Cáceres - MT

E-mail: gabriella.gomes@unemat.br

Guilherme Nascimento Bezerra

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso

Endereço: Av. São João, 563, Cavalhada 1, Cáceres - MT

E-mail: guilherme.bezerra@unemat.br

Maria Luiza Lorejan Ferreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso

Endereço: Av. São João, 563, Cavalhada 1, Cáceres - MT

E-mail: maria.ferreira@unemat.br

Mateus de Souza Cirino

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso

Endereço: Av. São João, 563, Cavalhada 1, Cáceres - MT

E-mail: mateus.souza1@unemat.br

Matheus Furlan Chaves

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso

Endereço: Av. São João, 563, Cavalhada 1, Cáceres - MT

E-mail: matheus.furlan@unemat.br

Thaianne Cavalcante Sérvio

Doutora em Ciências da Reabilitação

Instituição: Universidade do Estado de Mato Grosso

Endereço: Av. São João, 563, Cavalhada 1, Cáceres - MT

E-mail: thaianne.servio@unemat.br

RESUMO

A depressão é uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo. Cerca de um terço dos pacientes não responde às terapias convencionais. Há uma comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central (SNC) e o intestino, a qual é conhecida por eixo cérebro-intestino. Evidências indicam que um dos fatores que auxiliam a boa comunicação entre o intestino e o cérebro seja a microbiota em eubiose, ou seja, em equilíbrio. Os probióticos têm a capacidade de modular benéficamente a microbiota intestinal e, por isso, apresentam-se como uma possível alternativa terapêutica para amenizar os sintomas depressivos. Esta revisão teve como objetivo analisar a eficácia do uso de probióticos no tratamento da depressão. Utilizou-se a base de dados Pubmed, para uma busca de ensaios clínicos randomizados duplo/triplo cego controlados por placebo, na qual foram encontrados 24 artigos no período de 2018 a 2022, dos quais apenas 9 foram selecionados após a triagem orientada pelos critérios de inclusão e exclusão. Observou-se que a administração de probióticos mitiga os sintomas depressivos, por meio da diminuição das citocinas inflamatórias e da restauração do equilíbrio da microbiota intestinal. Não houve consenso sobre a adequada dosagem, a duração do tratamento e as cepas mais eficazes. Isso evidencia a necessidade de mais estudos sobre esse assunto.

Palavras-chave: probióticos, depressão, tratamento.

ABSTRACT

Depression is one of the leading causes of disability worldwide. About one-third of patients do not respond to conventional therapies. There is bidirectional communication between the central nervous system (CNS) and the gut, which is known as the brain-gut axis. Evidence indicates that one of the factors that help good communication between the intestine and the brain is the microbiota in eubiosis, that is, in balance. Probiotics have the ability to beneficially modulate the intestinal microbiota and, therefore, are presented as a possible therapeutic alternative to alleviate depressive symptoms. This review aimed to analyze the effectiveness of using probiotics in the treatment of depression. The Pubmed database was used for a research for randomized double/triple blind placebo-controlled clinical trials, in which 24 articles were found from 2018 to 2022, of which only 9 were selected after screening guided by the criteria of inclusion and exclusion. It was observed that the administration of probiotics mitigates depressive symptoms by reducing inflammatory cytokines and restoring the balance of the intestinal microbiota. There was no consensus on adequate dosage, duration of treatment and the most effective strains. This highlights the need for further studies on this subject.

Keywords: probiotics, depression, treatment.

1 INTRODUÇÃO

A depressão é um distúrbio psiquiátrico que afeta a parte física, mental e ambiental de uma pessoa¹. Afetou mais de 300 milhões de pessoas ao redor do mundo, de acordo com um levantamento divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2017². O Brasil está entre os cinco países com maiores taxas de depressão a nível mundial, com cerca de 11,5 milhões de casos³.

Os sintomas mais característicos são alteração do humor, tristeza acentuada, variações do afeto, alterações no sono e no apetite, de modo que isso comprometa a realização das atividades diárias. É uma doença de elevada morbidade e que pode levar o indivíduo ao suicídio se for de moderada ou grave intensidade caso ocorra de forma duradoura^{2,1}.

Há uma comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central (SNC) e o intestino, a qual é conhecida por eixo cérebro-intestino e é realizada pelo sistema nervoso autônomo (SNA), sistema nervoso entérico (SNE), sistema endócrino e imunológico, o que revela a importância de as funções intestinais estarem em bom funcionamento para o adequado desempenho emocional e cognitivo do cérebro².

A teoria da depressão dos macrófagos, proposta em 1991 por Smith, afirma que desequilíbrios imunológicos e inflamatórios seriam os principais responsáveis por causar e manter a depressão, sendo o intestino o responsável pela ativação do sistema imune⁴.

A microbiota humana, cuja composição abrange quase 100 trilhões de microrganismos, é imprescindível para a regulação do trato gastrointestinal (TGI) e a manutenção da integridade da parede intestinal⁴. A flora intestinal, devido a estreita relação entre cérebro e intestino, pode ser alterada por fatores emocionais².

O desequilíbrio da microbiota intestinal, fato conhecido como disbiose, leva ao aumento da liberação de toxinas, do quadro inflamatório e da permeabilidade do epitélio intestinal. A permeabilidade aumentada desse epitélio facilita a entrada de patógenos, os quais amplificam um estado inflamatório cujas características são semelhantes às encontradas em pessoas com depressão².

A terapêutica convencional da depressão envolve medidas farmacológicas e psicológicas, as quais buscam mitigar os sintomas. Todavia, esses tratamentos mostram-se ineficazes para cerca de um terço dos pacientes, o que evidencia a necessidade do surgimento de novas formas de tratamento para essa doença⁵.

Os probióticos são, por definição, “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro”. Eles têm a capacidade de modular benéficamente a microbiota intestinal². Diante disso, apresentam-se

como uma possível alternativa terapêutica para melhorar os sintomas de distúrbios psiquiátricos, como a depressão³.

Diante disso, surge o questionamento se o uso de probióticos pode amenizar os sintomas depressivos. Este trabalho tem como objetivo analisar a eficácia do uso de probióticos no tratamento da depressão.

2 METODOLOGIA

Realizou-se uma busca integrativa e informatizada na base de dados Pubmed. A estratégia de busca utilizada foi a pesquisa de artigos utilizando os descritores em ciências da saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH). Os descritores e os operadores booleanos foram combinados da seguinte maneira: ("probiotics") AND ("depression").

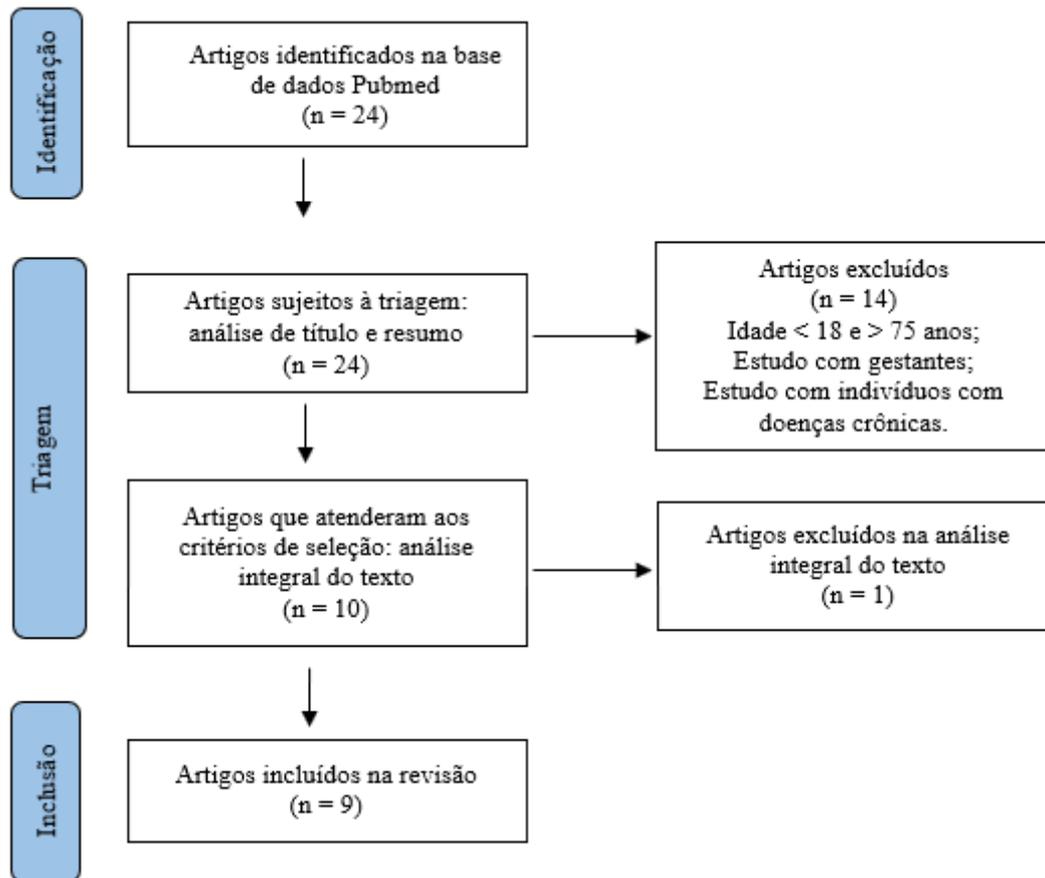
Os critérios de inclusão foram: trabalhos publicados entre os anos de 2018 e 2022, artigos escritos nos idiomas inglês, espanhol e português, ensaios em humanos, estudos do tipo ensaio clínico e teste controlado e aleatório que avaliaram indivíduos entre as faixas etárias de 18 a 75 anos.

Os critérios de exclusão foram: estudos em gestantes e em indivíduos com doenças crônicas preexistentes.

3 RESULTADOS

De início, como mostrado na Figura 1, foram encontrados 24 artigos, dos quais 14 foram excluídos devido aos critérios de exclusão, permanecendo 10 deles para a análise integral do texto. Assim, ao fim da triagem, selecionou-se 9 artigos para a revisão.

Figura 1 – Fluxograma do processo de busca e seleção dos artigos



Fonte: autoral, com base na metodologia aplicada na pesquisa.

Dessa forma, esta revisão analisou 9 estudos, cujas características foram expostas no Quadro 1, que analisaram a eficácia de intervenções no tratamento da depressão em indivíduos de 18 a 75 anos e em ambos os sexos. Oito (88,9%) dos trabalhos selecionados tratam de ensaios clínicos duplo-cegos randomizados, controlados por placebo. Somente um (11,1%) dos artigos consiste num estudo randomizado triplo-cego, controlado por placebo. As intervenções basearam-se na administração de probióticos que envolviam uma ou mais cepas de bactérias benéficas para o organismo humano. Os principais gêneros de microrganismos administrados foram Lactobacilos (L.) e Bifidobacterias (B.), mas também houve o uso de Streptococcus (S.) As doses variaram de 1×10^9 UFC até 9×10^{11} UFC. O período de intervenção dos estudos variou entre quatro e 12 semanas. A menor amostra de indivíduos randomizados foi de 47 e a maior foi de 122. Todos os ensaios utilizaram escalas para avaliar os sintomas de depressão nos pacientes. Nove estudos foram analisados com um total de 658 indivíduos randomizados e todos mostraram eficácia na redução dos sintomas depressivos.

Quadro 1 – características dos ensaios clínicos selecionados

Autores, ano	Características da amostra	Amostra	Desenho do estudo	Duração	Espécies de bactérias e dose diária	Escalas/marcadores sanguíneos	Resultados
Kazemi et al., 2019	Indivíduos com depressão leve a moderada entre 18 e 50 anos	81	Duplo-cego, randomizado controlado por placebo	8 semanas	Um sachê de 5 g (10 x 10 ⁹ UFC): contém <i>L. helveticus</i> R0052 e <i>B. longum</i> R0175 liofilizados	BDI-II / Relação quinurenina/triptofano	Houve uma diminuição significativa no escore BDI-II. Houve uma redução expressiva na relação quinurenina/triptofano.
Sacarello et al., 2020	Indivíduos com depressão leve a moderada entre 18 e 60 anos	90	Duplo-cego, randomizado controlado por placebo	6 semanas	Um Comprimido oral contendo SAME 200 mg e <i>L. plantarum</i> HEAL9 (1 x 10 ⁹ UFC)	Z-SDS	Houve uma redução dos sintomas de depressão subliminares ou leves a moderados após 2 semanas.
Reiter et al., 2020	Indivíduos com depressão leve a grave entre 18 e 75 anos	61	Duplo-cego, randomizado controlado por placebo	4 semanas	(3 g, 7,5 x 10 ⁹ UFC): <i>L. casei</i> W56, <i>L. acidophilus</i> W22, <i>L. paracasei</i> W20, <i>B. lactis</i> W51, <i>L. salivarius</i> W24, <i>L. lactis</i> W19, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. plantarum</i> W62, <i>B. bifidum</i> W23 + Biotina (B7)	IL-6, TNF-alfa, NFKB1	Houve uma diminuição dos níveis de expressão gênica de IL-6.
Chahwan et al., 2019	Indivíduos depressivos com 18 anos ou mais	71	Triplo-cego, randomizado controlado por placebo	8 semanas	Dois sachês com 2g (2,5 x 10 ⁹ UFC / g): <i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W37, <i>L. brevis</i> W63, <i>L. casei</i> W56, <i>L. salivarius</i> W24, <i>L. lactis</i> W19 e <i>L. lactis</i> W58	MINI, BDI-II, DASS-21, BAI e LEIDS-R	Os participantes do subgrupo leve/moderado que receberam probióticos relataram pontuações de reatividade cognitiva mais baixas após a intervenção.
Lee et al., 2021	Indivíduos com sintomas subclínicos de depressão entre 19 e 65 anos	122	Duplo-cego, randomizado controlado por placebo	8 semanas	Duas cápsulas de 500mg de NVP-1704 (2,0 x 10 ⁹ UFC para <i>L. reuteri</i> NK33 e 0,5 x 10 ⁹ UFC para <i>B. adolescentis</i> NK98)	BDI-II / IL-6, TNF-alfa	Ambos os grupos melhoraram os sintomas depressivos. Houve uma redução significativa nos níveis séricos de IL-6.
Reininghaus et al., 2020	Indivíduos depressivos de 18 e 75 anos	61	Duplo-cego, randomizado controlado por placebo	4 semanas	(3 g, 7,5 x 10 ⁹ UFC): <i>B. bifidum</i> W23, <i>B. lactis</i> W51, <i>B. lactis</i> W52, <i>L. acidophilus</i> W22, <i>L. casei</i> W56, <i>L. paracasei</i> W20, <i>L. plantarum</i> W62, <i>L. salivarius</i> W24 e <i>L. lactis</i> W19. + 125 mg de D-Biotina (vitamina B7) 30 mg de rabo de cavalo comum, 30 mg de colágeno de peixe e 30 mg de queratina	HAM-D 21, BDI-II, SCL-90	Ambos os grupos melhoraram os sintomas depressivos. Não houve diferença significativa nas mudanças entre o grupo de probióticos e placebo em nenhuma das escalas psiquiátricas.
Rudzki et al., 2019	Indivíduos com diagnóstico de transtorno depressivo maior	60	Duplo-cego, randomizado controlado por placebo	8 semanas	Duas cápsulas (10 x 10 ⁹ UFC) de <i>L. Plantarum</i> 299v	HAM-D 17, SCL-90, PSS-10, APT / Triptofano, quinurenina	Houve uma melhora no Teste de Atenção e Percepção. Houve uma diminuição significativa na concentração de quinurenina.

Schaub et al., 2022	Indivíduos depressivos com 18 anos ou mais	47	Duplo-cego, randomizado controlado por placebo	4 semanas	($9,0 \times 10^{11}$ UFC): <i>S. thermophilus</i> NCIMB 30438, <i>B. breve</i> NCIMB 30441, <i>B. longum</i> NCIMB 30435, <i>B. infantis</i> NCIMB 30436, <i>L. acidophilus</i> NCIMB 30442, <i>L. plantarum</i> NCIMB 30437, <i>L. paracasei</i> NCIMB 30439, <i>L. delbrueckii subsp. Bulgaricus</i> NCIMB 30440	HAM-D, BDI,	Houve uma diminuição significativa dos sintomas ao longo do tempo nos escores BDI e HAM-D.
Ullah et al., 2022	Indivíduos com depressão subliminar e depressão leve a moderada entre 18 e 65 anos	65	Duplo-cego, randomizado controlado por placebo	12 semanas	As doses diárias de cada ingrediente foram de 200 mg para SAME e 3×10^9 UFC para fermentos lácticos ($2,7 \times 10^9$ UFC para <i>L. helveticus</i> Rosell®-52 e $0,3 \times 10^9$ UFC para <i>B. longum</i> Rosell®-175)	HAM-D, PHQ-9 / Cortisol, Adrenalina	Os indivíduos recrutados mudaram em média de depressão leve para ausência de sintomas de depressão como resultado da ingestão do suplemento alimentar.

Fonte: autoral, com base nas referências consultadas para a revisão integrativa.

Legenda: APT – Attention and Perception Test (Teste de Atenção e Percepção); BAI - Beck Anxiety Inventory (Inventário de Ansiedade de Beck); BDI-II - Beck Depression Inventory-II (Inventário de Depressão de Beck-II); DASS-21 - Depression and Anxiety Stress Scale-21 (Escala de Ansiedade e Estresse de Depressão - 21 itens); HAM-D 17 - Hamilton Depression Rating Scale-17 (Escala de depressão de Hamilton com 17 itens); HAM-D 21 - Hamilton Depression Rating Scale-21 (Escala de depressão de Hamilton com 21 itens); LEIDS-R - Leiden Index of Depression Sensitivity-Revised (Depressão de Leiden Revisado); MINI - Mini International Neuropsychiatric Interview (Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional); PHQ-9 - Patient Health Questionnaire-9 (Questionário sobre a Saúde do Paciente com 9 itens); PSS-10 - Perceived Stress Scale-10 (Escala de Percepção de Estresse-10); SCL-90 Symptom Checklist-90 (Escala de avaliação de sintomas-90); Z-SDS - Zung Self-Rating Depression Scale (Escala Zung de Autoavaliação da Depressão).

4 DISCUSSÃO

Os principais achados obtidos foram a redução dos sintomas depressivos, diminuição dos níveis de expressão gênica de IL-6, aumento da expressão do gene IL-17, diminuição na concentração de quinurenina e na relação quinurenina/triptofano.

A intervenção de Saccarello *et al.*⁶ mostrou que a suplementação probiótica é capaz de reduzir significativamente os sintomas depressivos em adultos com sintomas de depressão subliminares ou leves a moderados. De maneira semelhante, o ensaio de Chahwan *et al.*⁵ relatou um efeito significativo em um marcador de vulnerabilidade da depressão no subgrupo de gravidade de depressão leve/moderada.

A liberação de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina pró-inflamatória IL-6, tem elevada relevância para a gênese da depressão, visto que essas citocinas atravessariam a barreira hematoencefálica e reduziriam a sinalização de neurotransmissores. Nesse sentido, alguns ensaios^{7,8} constataram que suas intervenções causaram a diminuição dos níveis de expressão gênica de IL-6, o que pode ser responsável pela redução dos sintomas depressivos apresentados nesses estudos.

Vale lembrar que o desequilíbrio da microbiota intestinal, fato conhecido como disbiose e caracterizado pela diminuição das cepas comensais de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e por uma maior proliferação de micróbios intestinais patogênicos, leva ao aumento da liberação de toxinas, do quadro inflamatório e da permeabilidade do epitélio intestinal. A permeabilidade aumentada desse epitélio facilita a entrada de patógenos, os quais amplificam um estado inflamatório cujas características são semelhantes às encontradas em pessoas com depressão⁹. Dessa forma, a ação anti-inflamatória, devido à redução de IL-6, ressaltada em Lee *et al.*⁷ e Reiter *et al.*⁸, pode ter sido provocada pela administração de cepas de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, as quais foram usadas nas respectivas intervenções desses estudos.

Já foi atestado em estudos anteriores que a microbiota intestinal de indivíduos depressivos tem uma maior quantidade de Proteobacteria, que induz o aumento da permeabilidade intestinal, em relação a pessoas saudáveis⁷. Já as cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* diminuem o estresse e auxiliam na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), cujas funções englobam a regulação da permeabilidade da barreira hematocefálica e da integridade da barreira intestinal. No ensaio de Lee *et al.*⁷, houve uma diminuição da população de Proteobacteria e aumento de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, sugerindo a possibilidade de que os probióticos possam restaurar o equilíbrio da flora intestinal, amenizando os sintomas depressivos. Já no estudo de Schaub *et al.*¹⁰, foi relatado que no grupo em que os

probióticos foram usados aumentou-se a abundância de cepas de *Lactobacillus*, evidenciando o potencial dessa suplementação em manter enterotipos benéficos à saúde.

A barreira intestinal tem papel fundamental na fisiopatologia da depressão, haja vista que ela impede a passagem de agentes microbianos que poderiam desencadear processos inflamatórios, alterando o funcionamento adequado do eixo cérebro-intestino^{11,8}. No estudo de Reininghaus *et al.*¹¹, foi descrito um aumento da expressão do gene da IL-17. Essa interleucina é importante para manter a integridade da barreira da mucosa intestinal, posto que é ela que regula as proteínas que compõem as junções apertadas, que limitam a permeabilidade excessiva da barreira. O aumento de IL-17 evidenciado nesse ensaio¹¹, portanto, pode elencar mais uma ação dos probióticos que pode contribuir benéficamente para o tratamento da depressão.

O microbioma intestinal interfere direta e indiretamente na depressão através do metabolismo do triptofano. Interfere indiretamente, reduzindo a atividade das enzimas que degradam o triptofano na via da quinurenina, aumentando sua disponibilidade e, conseqüentemente, a produção de serotonina, algo que é benéfico, visto que esse hormônio está relacionado com o bem-estar. Já diretamente, algumas bactérias da microbiota podem aumentar a disponibilidade do triptofano, por meio de enzimas como a triptofano sintase, ao passo que outras, pela ação da enzima triptofanase, degradam esse aminoácido¹². Nesse aspecto, a expressiva redução da relação quinurenina/triptofano, relatada no estudo de Kazemi *et al.*¹² no grupo em que foi administrado probióticos, pode ter influenciado na queda da escala de depressão desse mesmo grupo.

Citocinas pró-inflamatórias diminuem a síntese de serotonina, devido a amplificação da enzima indoleamina-2,3-dioxigenase, a qual degrada o triptofano em quinurenina¹³. Assim, o resultado encontrado no ensaio de Rudzki *et al.*¹³, no qual houve uma diminuição significativa na concentração de quinurenina em pacientes deprimidos após a intervenção com bactérias probióticas *Lactobacillus Plantarum 299v*, pode estar relacionado com a melhora do desempenho cognitivo também identificado no mesmo estudo.

Essa revisão apresenta algumas limitações devido às diferentes características dos ensaios clínicos selecionados. Houve variação no tipo de cepas usadas, na dose adequada de cada intervenção e na duração do tratamento. Além disso, as amostras foram diferentes, utilizando grupos muito heterogêneos.

5 CONCLUSÃO

A análise dos estudos evidenciou um potencial promissor do uso de probióticos no tratamento da depressão. Nesse aspecto, foi constatado que a administração probiótica reduz o

perfil inflamatório dos indivíduos depressivos, regula positivamente a via de síntese da serotonina e modula benéficamente a microbiota intestinal. Contudo, não houve um consenso sobre a dosagem adequada, bem como as melhores cepas a serem utilizadas e a duração do tratamento, evidenciando a necessidade da realização de mais estudos sobre essa temática.

REFERÊNCIAS

1. Lelis K de CG, Brito RVNE, Pinho S de, Pinho L de. Sintomas de depressão, ansiedade e uso de medicamentos em universitários. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental* [Internet]. 2020;(23):9–14. Available from: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1647-21602020000100002
2. Marese ACM, Ficagna EJ, Parizotto RA, Linartevichi VF. Principais mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a patogênese da depressão. *fag journal of health (fjh)* [Internet]. 2019 Oct 20;1(3):232–9. Available from: <https://fjh.fag.edu.br/index.php/fjh/article/download/40/109/>
3. Minayo M de S, Miranda I, Telhado RS. Revisão sistemática sobre os efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: terapêutica alternativa? *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2021 Sep 27;26:4087–99. Available from: <https://www.scielo.org/article/csc/2021.v26n9/4087-4099/>
4. Karakula-Juchnowicz H, Rog J, Juchnowicz D, Łoniewski I, Skonieczna-Żydecka K, Krukow P, et al. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol. *Nutrition Journal*. 2019 Aug 31;18(1).
5. Chahwan B, Kwan S, Isik A, van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: A randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*. 2019 Jun;253:317–26.
6. Saccarello A, Montarsolo P, Massardo I, Picciotto R, Pedemonte A, Castagnaro R, et al. Oral Administration of S-Adenosylmethionine (SAMe) and Lactobacillus Plantarum HEAL9 Improves the Mild-To-Moderate Symptoms of Depression. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. 2020 Jun 25;22(4).
7. Lee HJ, Hong JK, Kim J-K, Kim D-H, Jang SW, Han S-W, et al. Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2021 Jul 30;13(8):2660.
8. Reiter A, Bengesser SA, Hauschild A-C, Birkl-Töglhofer A-M, Fellendorf FT, Platzer M, et al. Interleukin-6 Gene Expression Changes after a 4-Week Intake of a Multispecies Probiotic in Major Depressive Disorder—Preliminary Results of the PROVIT Study. *Nutrients* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Dec 9];12(9):2575. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2575/htm>
9. Ullah H, Di Minno A, Esposito C, El-Seedi HR, Khalifa SAM, Baldi A, et al. Efficacy of a food supplement based on S-adenosyl methionine and probiotic strains in subjects with subthreshold depression and mild-to-moderate depression: A monocentric, randomized, cross-over, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Dec;156:113930.
10. Schaub A-C, Schneider E, Vazquez-Castellanos JF, Schweinfurth N, Kettelhack C, Doll JPK, et al. Clinical, gut microbial and neural effects of a probiotic add-on therapy in depressed

patients: a randomized controlled trial. *Translational Psychiatry* [Internet]. 2022 Jun 3 [cited 2022 Aug 16];12(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-022-01977-z>

11. Reininghaus EZ, Platzer M, Kohlhammer-Dohr A, Hamm C, Mörkl S, Bengesser SA, et al. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression—A Randomized Controlled Trial. *Nutrients* [Internet]. 2020 Nov 8 [cited 2021 Feb 3];12(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7695208/>

12. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition*. 2019 Apr;38(2):522–8.

13. Rudzki L, Ostrowska L, Pawlak D, Małus A, Pawlak K, Waszkiewicz N, et al. Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*. 2019 Feb;100:213–22.