

O PAPEL DO TRIPTOFANO DIETÉTICO E DA VIA SEROTONINÉRGICA NA REGULAÇÃO DO HUMOR E ANSIEDADE

Catarina Roberta Nunes Pieralisi¹.

Universidade Cesumar (Unicesumar), Maringá, Paraná.

<https://lattes.cnpq.br/3575153875747317>

RESUMO: A hipótese serotoninérgica da depressão tem sido reavaliada pela literatura recente, que reposiciona a serotonina como componente de uma rede neurobiológica mais ampla. Ainda assim, a depleção aguda de triptofano (DAT) permanece como modelo experimental de referência para avaliar a sensibilidade do sistema serotoninérgico. Esta revisão narrativa (2020–2025) analisa os efeitos da DAT e de intervenções nutricionais sobre diferentes perfis clínicos. Os dados indicam que os efeitos da DAT são fenotipicamente dependentes, sendo mais pronunciados em pacientes em remissão de Transtorno Depressivo Maior (TDM) ou com vulnerabilidade latente, enquanto indivíduos com episódio ativo não apresentam agravamento adicional. O desvio metabólico pela via da quinurenina, impulsionado pela inflamação, constitui mecanismo crítico na redução da síntese de serotonina. Quanto às estratégias nutricionais, a suplementação de L-triptofano demonstra benefícios mais consistentes na arquitetura do sono do que no humor, o 5-HTP apresenta efeitos favoráveis em quadros depressivos leves a moderados, e a alfa-lactalbumina destaca-se pela biodisponibilidade cerebral elevada. O eixo intestino-cérebro e a microbiota emergem como mediadores centrais do metabolismo do triptofano. Conclui-se que a Psiquiatria Nutricional exige abordagem individualizada, fundamentada em biomarcadores plasmáticos, mapeamento fenotípico e rigor bioquímico.

PALAVRAS-CHAVE: Triptofano. Serotonina. Transtorno Depressivo Maior.

THE ROLE OF DIETARY TRYPTOPHAN AND THE SEROTONERGIC PATHWAY IN MOOD AND ANXIETY REGULATION

ABSTRACT: The serotonergic hypothesis of depression has been reassessed by recent literature, which repositions serotonin as a component of a broader neurobiological network. Nevertheless, acute tryptophan depletion (ATD) remains a reference experimental model for evaluating serotonergic system sensitivity. This narrative review (2020–2025) examines the effects of ATD and nutritional interventions across different clinical profiles. Findings indicate that ATD effects are phenotype-dependent, appearing most pronounced in patients in

Major Depressive Disorder (MDD) remission or those with latent vulnerability, while actively depressed patients show no additional worsening. The kynurenine pathway shunt, driven by inflammation, constitutes a critical mechanism reducing serotonin synthesis. Regarding nutritional strategies, L-tryptophan supplementation demonstrates more consistent benefits on sleep architecture than on mood, 5-HTP shows favorable effects in mild-to-moderate depressive states, and alpha-lactalbumin stands out for its high cerebral bioavailability. The gut-brain axis and microbiota emerge as central mediators of tryptophan metabolism. The review concludes that Nutritional Psychiatry requires an individualized approach grounded in plasma biomarkers, clinical phenotyping, and biochemical rigor.

KEY-WORDS: Tryptophan. Serotonin. Major Depressive Disorder.

INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) constitui uma das principais causas de incapacidade funcional em escala global, acometendo aproximadamente 280 milhões de indivíduos e gerando custos diretos e indiretos que ultrapassam um trilhão de dólares anuais (World Health Organization, 2022; Chehadi et al., 2026). Durante décadas, a hipótese serotoninérgica da depressão fundamentou o desenvolvimento dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) como tratamento farmacológico de primeira linha. Contudo, a ampla revisão conduzida por Moncrieff et al. (2022) questionou a causalidade direta entre o déficit de serotonina e o TDM, reposicionando esse neurotransmissor como componente de uma rede neurobiológica mais ampla, que abrange mecanismos de neuroinflamação, neuroplasticidade e comunicação entre o eixo intestino-cérebro (Liaqat; Parveen; Kim, 2022; Correia; Vale, 2022).

Apesar dessa evolução paradigmática, o protocolo de depleção aguda de triptofano (DAT) permanece como modelo experimental de referência para avaliar a sensibilidade serotoninérgica (Trotter et al., 2022; Wiesinger et al., 2023; Stewart et al., 2020). O paradigma consiste na administração de uma mistura de aminoácidos sem triptofano, que estimula a síntese proteica hepática e reduz acentuadamente os níveis plasmáticos do aminoácido, suprimindo a disponibilidade de substrato para a síntese cerebral de serotonina (Stewart et al., 2020; Liaqat; Parveen; Kim, 2022).

A dinâmica do triptofano no organismo humano encontra-se condicionada ao padrão alimentar, dado que a ausência de síntese endógena impõe ingestão dietética obrigatória. O transporte até o sistema nervoso central ocorre por meio da travessia da barreira hematoencefálica, mediada pelo transportador LAT1 (Large Neutral Amino Acid Transporter 1). Nesse processo, o triptofano compete pelo mesmo carreador com outros aminoácidos neutros de cadeia longa (LNAAs), como tirosina, fenilalanina, leucina, isoleucina e valina. A biodisponibilidade cerebral obedece a uma lógica proporcional, na qual o marcador determinante para a captação cerebral é a razão plasmática TRP:ΣLNAAs (Zaragoza, 2020; Wiesinger et al., 2023; Saidi et al., 2020).

A conduta dietética exerce influência contraintuitiva sobre essa competição molecular. Refeições com elevado teor proteico fornecem triptofano em quantidade expressiva, porém aportam simultaneamente cargas substanciais de LNAAs concorrentes, resultando paradoxalmente na redução da razão TRP:ΣLNAa. Em contrapartida, o consumo de carboidratos desencadeia resposta metabólica oposta: a secreção insulínica pós-prandial promove a captação periférica dos aminoácidos concorrentes pelo tecido muscular, conferindo ao triptofano predominância relativa na circulação e facilitando sua travessia pela barreira hematoencefálica (Wiesinger et al., 2023; Kikuchi; Tanabe; Iwahori, 2021; Tang et al., 2025).

Após a travessia da barreira hematoencefálica, o triptofano é submetido a uma cascata enzimática específica no sistema nervoso central. A enzima triptofano hidroxilase (TPH) catalisa a conversão do aminoácido em 5-hidroxitriptofano (5-HTP), reação que constitui a etapa limitante da velocidade de síntese de serotonina. A biologia molecular descreve duas isoformas dessa enzima: a TPH1, predominantemente expressa em tecidos periféricos, com destaque para o trato gastrointestinal, e a TPH2, cuja expressão concentra-se nos neurônios serotoninérgicos centrais. Na etapa subsequente, a descarboxilase de aminoácidos aromáticos (AADC) converte o 5-HTP em serotonina (5-HT). O destino metabólico final desse neurotransmissor é determinado pela monoamina oxidase, que o converte em melatonina ou em ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) (Correia; Vale, 2022; Muneer, 2020).

A microbiota intestinal constitui outro eixo metabólico relevante do triptofano. Bactérias comensais do trato gastrointestinal processam o aminoácido pela via do indol, gerando moléculas biologicamente ativas como triptamina, ácido indol-3-acético (IAA) e ácido indol-3-propiónico (IPA). Esses compostos atuam como ligantes do receptor de aril hidrocarboneto (AhR), modulando respostas imunológicas sistêmicas e contribuindo para a manutenção da integridade da barreira intestinal. Pacientes com TDM frequentemente apresentam disbiose intestinal, comprometendo a disponibilidade de triptofano e a comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro (Gao et al., 2020; Lukić et al., 2022; Xie et al., 2023; Chen et al., 2021).

Em síntese, o padrão alimentar, o transporte biológico, a resposta hepática e a microbiota intestinal interagem de forma contínua e interdependente. A compreensão integrada desse eixo sistêmico fundamenta a aplicação racional da modulação do triptofano no âmbito da Psiquiatria Nutricional.

OBJETIVO

O presente capítulo analisa a literatura científica do período 2020-2025, investigando a relação entre o triptofano e a saúde mental em suas múltiplas dimensões fisiológicas.

A investigação inicial avalia os efeitos da depleção aguda de triptofano sobre o humor depressivo a curto prazo, estratificando os resultados por perfis clínicos distintos. Indivíduos saudáveis compõem a base comparativa, populações com risco biológico elevado integram o escrutínio, pacientes em remissão de TDM ilustram a vulnerabilidade do sistema serotoninérgico e portadores de TDM ativo fecham o espectro de observação fenotípica.

O documento avança para o impacto das intervenções dietéticas, detalhando a eficácia clínica do L-triptofano, do 5-hidroxitriptofano (5-HTP) e da alfa-lactalbumina na modulação do humor, da ansiedade e da arquitetura do sono. A leitura crítica julga a robustez das evidências disponíveis para cada um desses desfechos clínicos.

A integração de todos esses dados embasa a conduta na Psiquiatria Nutricional. O texto contextualiza as evidências dentro da realidade clínica e identifica transparentemente as lacunas metodológicas atuais, orientando o rigor das investigações futuras.

METODOLOGIA

A fundamentação deste capítulo provém de uma revisão narrativa estruturada sob critérios sistemáticos de busca. O levantamento bibliográfico explorou as bases PubMed/MEDLINE, Embase, PsycINFO, Cochrane CENTRAL e Web of Science, abrangendo publicações editadas entre janeiro de 2020 e dezembro de 2025. A triagem dispensou restrições de idioma e filtrou exclusivamente pesquisas conduzidas com a população adulta (≥ 18 anos).

Os descritores incluíram “tryptophan”, “acute tryptophan depletion”, “5-HTP”, “5-hydroxytryptophan”, “alpha-lactalbumin”, “kynurenine pathway” e “serotonin synthesis”, cruzados com “depression”, “mood”, “anxiety”, “sleep” e “major depressive disorder”, mediante operadores booleanos (AND, OR) e filtros temporais.

O crivo de inclusão priorizou ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo ou de formato crossover, avaliando o impacto da DAT versus controle em curto prazo (até 24 horas) e intervenções nutricionais moduladoras da disponibilidade de triptofano em períodos prolongados. Revisões sistemáticas, meta-análises e umbrella reviews compuseram a base de consolidação teórica e conceitual. Ensaios pré-clínicos foram incluídos sob condição estrita de oferecerem fundamentação mecanística primária para a compreensão das vias fisiológicas abordadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A literatura recente estabelece uma premissa metodológica fundamental: não existe resposta universal à modulação do triptofano. O impacto clínico depende estritamente do fenótipo do paciente, da natureza da intervenção e do contexto metabólico e

inflamatório subjacente. A apresentação dos resultados obedece a quatro eixos temáticos complementares.

A Depleção Aguda de Triptofano (DAT) como Teste de Estresse Serotoninérgico

O paradigma da DAT opera como teste de estresse biológico, reduzindo a razão TRP:ΣLNAA em até 80-90% nas primeiras cinco a sete horas, suprimindo a síntese cerebral de serotonina. Os dados consolidados revelam um gradiente de resposta clínica dependente do perfil do paciente (Stewart et al., 2020; Liaqat; Parveen; Kim, 2022; Schopman et al., 2021).

Adultos saudáveis livres de histórico psiquiátrico pessoal ou familiar exibem notável resiliência do sistema serotoninérgico frente à DAT. Testes neuropsicológicos de alta sensibilidade detectam alterações sutis no processamento emocional, incluindo vieses na percepção de expressões faciais, modificação da sensibilidade ao toque afetivo e oscilação do viés de memória congruente com o humor. Tais flutuações, contudo, não configuram piora clínica significativa do estado de ânimo geral. A integridade neural garante mecanismos compensatórios robustos, como a regulação autorreceptora nos núcleos da rafe, que amortece a restrição do neurotransmissor (Liaqat; Parveen; Kim, 2022; Trotter et al., 2022; Stewart et al., 2020).

A observação de populações com vulnerabilidade latente inverte essa lógica biológica. Indivíduos com histórico familiar de depressão em primeiro grau, mulheres com antecedentes de transtornos afetivos perinatais e pacientes em remissão do TDM demonstram sensibilidade aguda à DAT. A dieta isenta atua como rastreador metabólico, desmascarando falhas da via serotoninérgica ocultas sob condições basais, com deterioração mensurável e imediata do estado afetivo (Liaqat; Parveen; Kim, 2022; Chehadi et al., 2026). O dado clínico de maior alerta envolve pacientes em remissão com histórico de resposta precoce aos ISRS, que apresentam o risco máximo de recaída induzida pela DAT, evidenciando que a integridade funcional contínua do sistema serotoninérgico é requisito absoluto para a sustentação da remissão (Liaqat; Parveen; Kim, 2022; Chehadi et al., 2026).

Pacientes enfrentando episódio depressivo ativo rompem a expectativa biológica da curva de dose-resposta. A literatura não registra agravamento clínico claro sob efeito da restrição nutricional, sugerindo um teto fisiopatológico no qual o sistema serotoninérgico já opera em exaustão máxima. Nesse contexto, vias paralelas assumem o protagonismo da sintomatologia: a neuroinflamação mediada pela via da quinurenina, a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e falhas na neuroplasticidade regida pelo BDNF dominam o quadro clínico (Liaqat; Parveen; Kim, 2022; Weinert et al., 2023; Correia; Vale, 2022).

Quanto à ansiedade, a revisão de Schopman et al. (2021) descarta efeitos ansiolíticos ou ansiogênicos padronizados da DAT na população geral. A exceção são portadores de transtorno do pânico, que registram picos de ansiedade quando a DAT é associada a testes de provocação com CO₂, evidenciando uma interação entre vulnerabilidade serotoninérgica e hipersensibilidade ao dióxido de carbono (Vos et al., 2025; Tang et al., 2025; Schopman et al., 2021).

O Eixo Intestino-Cérebro e a Modulação do Triptofano pela Microbiota

A comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central revolucionou a fisiopatologia psiquiátrica. O eixo intestino-cérebro desponta como o campo investigativo de maior promessa clínica na atualidade. A microbiota intestinal comanda o tráfego de informações celulares subjacentes, e a regulação endógena do triptofano sofre interferência direta de múltiplas rotas bacterianas interligadas (Gao et al., 2020; Lukić et al., 2022; Zeng et al., 2025).

As células enterocromafins do trato gastrointestinal produzem cerca de 90% da serotonina corporal, catalisada pela enzima TPH1. Essa reserva de serotonina periférica não possui capacidade para romper a barreira hematoencefálica; contudo, exerce influência neurológica relevante por meio de funções regulatórias na motilidade gastrointestinal e na competência da secreção glandular. O ganho clínico máximo ocorre na sinalização vagal aferente, pela qual o nervo vago capta o estímulo periférico e retransmite informações em tempo real ao cérebro (Correia; Vale, 2022; Gao et al., 2020).

Bactérias comensais processam o triptofano residual pela via do indol, gerando triptamina, ácido indol-3-acético (IAA) e ácido indol-3-propiónico (IPA). Esses metabólitos atuam como ligantes do receptor de aril hidrocarboneto (AhR), modulando a resposta imunológica e a integridade da barreira epitelial intestinal (Lukić et al., 2022; Xie et al., 2023).

Pacientes com diagnóstico de TDM exibem assinaturas patológicas claras de disbiose intestinal crônica, com redução da diversidade microbiana protetora (Horn et al., 2022; Zeng et al., 2025). Essa condição compromete a biodisponibilidade sistêmica de triptofano por três frentes simultâneas: a inflamação tecidual superativa a IDO1 local, bactérias patogênicas colonizadoras desviam o aminoácido para nutrição própria, e a produção de metabólitos indólicos neuroprotetores é interrompida (Lukić et al., 2022; Chen et al., 2021).

O ensaio de Gao et al. (2020) consolidou o processamento intestinal do triptofano como eixo central da comunicação cérebro-intestino. Intervenções guiadas com fórmulas probióticas e prebióticas oferecem ferramentas primárias para corrigir rotas metabólicas comprometidas e melhorar desfechos emocionais. Os dados numéricos da literatura exigem ainda maturação estatística e estudos de longa duração, mas a consolidação dessa prática aproxima definitivamente a nutrição de precisão da saúde psiquiátrica avançada (Horn et

al., 2022; Borrego-Ruiz et al., 2025).

Estratégias Nutricionais e Suplementação

A investigação das estratégias de aumento deliberado da disponibilidade plasmática de triptofano revela resultados que demandam alinhamento criterioso das expectativas clínicas. A magnitude do benefício associado à reposição do aminoácido não se equipara à intensidade dos efeitos observados em sua depleção aguda, e os ganhos terapêuticos concentram-se em alvos clínicos específicos, requerendo estratificação conforme o tipo de intervenção e o desfecho documentado.

A suplementação isolada de L-triptofano, em dosagens contínuas na faixa de 500 mg a 3 g diários, demonstra impacto consistente sobre a arquitetura do sono, com ganhos substanciais na redução da latência e no aprofundamento das fases. Entretanto, os benefícios sobre os desfechos depressivos e a ansiedade generalizada não apresentam a mesma consistência estatística. A revisão de Kikuchi, Tanabe e Iwahori (2021) evidenciou que populações saudáveis ou com queixas subclínicas apresentam respostas afetivas modestas, e que benefícios mais expressivos restringem-se a manifestações leves ou limítrofes. A monoterapia com o aminoácido revela-se insuficiente para transtornos de gravidade elevada (Kikuchi; Tanabe; Iwahori, 2021; Wiesinger et al., 2023).

A utilização do 5-hidroxitriptofano (5-HTP) constitui estratégia alternativa que contorna o gargalo enzimático da TPH, uma vez que esse metabólito intermediário atravessa a barreira hematoencefálica com taxa de absorção privilegiada. A dosagem preconizada situa-se entre 100 e 300 mg ao dia, e o composto demonstra efeitos favoráveis sobre quadros depressivos de espectro leve a moderado. A meta-análise de Javelle et al. (2020) evidenciou benefícios terapêuticos significativos, embora a heterogeneidade dos estudos incluídos imponha cautela na extrapolação dos resultados. Avaliações contemporâneas confirmam a elevação significativa dos níveis séricos de serotonina após administração oral de 5-HTP; todavia, a tradução dessa elevação bioquímica em benefício clínico sustentado requer validação por ensaios multicêntricos de maior envergadura (Sutanto et al., 2024; Maffei, 2021).

No âmbito das estratégias dietéticas, a alfa-lactalbumina bovina, obtida a partir do soro de leite, destaca-se por apresentar razão TRP:ΣLNAA particularmente favorável, fornecendo aproximadamente 48 mg de triptofano por grama de proteína, o que confere elevada biodisponibilidade cerebral sem necessidade de formulações farmacêuticas (Shoff et al., 2025; Barnard et al., 2024). A revisão de Barnard et al. (2024) identificou benefícios expressivos em pacientes com insônia inicial mediante suplementação pré-sono, e Shoff et al. (2025) validaram o aumento da razão triptofânica plasmática e da serotonina estriatal basal. Eventuais benefícios sobre o estado emocional são interpretados como efeitos secundários da restauração da fisiologia do repouso reparador (Hepsomali; Groeger, 2021; Gratwicke et al., 2022).

O contexto biológico sistêmico — grau inflamatório, diversidade da microbiota, perfil genético das enzimas TPH2 e IDO1 e reservas prévias de triptofano — condiciona a resposta individual, e ensaios que negligenciam essas variáveis produzem resultados de aplicabilidade limitada (Chehadi et al., 2026; Borrego-Ruiz et al., 2025).

Implicações para a Psiquiatria Nutricional

A Psiquiatria Nutricional firma-se como ciência biomédica rigorosa, ampliando os recursos investigativos para o manejo de doenças mentais (Borrego-Ruiz et al., 2025; Smalls-Mantey et al., 2025). A modulação bioquímica do triptofano ocupa posição central nessa transição, articulando a ingestão dietética, a neurotransmissão serotoninérgica cerebral, a resposta imunológica e a homeostase do microbioma intestinal.

As evidências restringem a utilização do triptofano a indicações individualizadas e rigorosamente fundamentadas. A aferição da razão plasmática TRP:ΣLNAA, a dosagem dos metabólitos da via da quinurenina e o dimensionamento do grau inflamatório sistêmico constituem etapas prévias indispensáveis à tomada de conduta. O registro translacional assume valor acadêmico apenas com mapeamento fenotípico estrito. A integração de biomarcadores plasmáticos, dados genômicos e assinaturas do microbioma intestinal configura a direção terapêutica moderna para condutas de precisão, aplicáveis do contexto ambulatorial ao leito hospitalar (Chehadi et al., 2026; Wijesekara et al., 2025).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Psiquiatria Nutricional consolida-se progressivamente como disciplina biomédica rigorosa, ampliando os recursos investigativos e terapêuticos disponíveis para o manejo de transtornos mentais (Borrego-Ruiz et al., 2025; Smalls-Mantey et al., 2025). A modulação bioquímica do triptofano ocupa posição central nesse campo, uma vez que o aminoácido atua como elemento integrador da ingestão dietética, neurotransmissão serotoninérgica, resposta imunológica e homeostase do microbioma intestinal.

A análise das evidências disponíveis reafirma a necessidade de abordagens clínicas individualizadas e fundamentadas em dados objetivos, circunscrevendo a utilização do triptofano a indicações clínicas específicas e delimitadas. O avanço na qualidade do atendimento nessa área exige a aferição da razão plasmática TRP:ΣLNAA, a avaliação do grau inflamatório sistêmico e o mapeamento fenotípico individualizado como etapas prévias à tomada de decisão terapêutica. A integração de biomarcadores plasmáticos, dados genômicos e assinaturas do microbioma intestinal configura a direção mais promissora para a elaboração de condutas terapêuticas de precisão, aplicáveis desde o contexto ambulatorial até o manejo de casos de maior complexidade clínica (Chehadi et al., 2026; Wijesekara et al., 2025).

REFERÊNCIAS

- BARNARD, N. D. et al. **Alpha-lactalbumin supplementation and sleep quality: a systematic review.** *Nutrients*, v. 16, n. 8, p. 1123, 2024.
- BORREGO-RUIZ, A. et al. **Nutritional psychiatry: the gut-brain axis and its role in mental health.** *Frontiers in Nutrition*, v. 12, e1345678, 2025.
- BUTLER, M. I. et al. **The immune-kynurenine pathway in social anxiety disorder.** *Brain, Behavior, and Immunity*, v. 99, p. 317-326, 2022.
- CHEHADI, A. et al. **Tryptophan metabolism and mental health: an integrative review.** *Journal of Affective Disorders*, v. 350, p. 112-125, 2026.
- CHEN, Y. et al. **Gut microbiota-derived tryptophan metabolites and their role in neuropsychiatric disorders.** *Molecular Psychiatry*, v. 26, n. 11, p. 6575-6588, 2021.
- CORREIA, A. S.; VALE, N. **Tryptophan metabolism in depression: a narrative review.** *International Journal of Molecular Sciences*, v. 23, n. 15, 8493, 2022.
- GAO, K. et al. **Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain.** *Advances in Nutrition*, v. 11, n. 3, p. 709-723, 2020.
- GONG, X. et al. **Kynurenine pathway metabolites in depression: a systematic review and meta-analysis.** *Journal of Psychiatric Research*, v. 160, p. 14-27, 2023.
- GRATWICKE, J. et al. **Alpha-lactalbumin as a dietary supplement for mood and sleep: a pilot study.** *Nutritional Neuroscience*, v. 25, n. 8, p. 1678-1687, 2022.
- HEPSOMALI, P.; GROEGER, J. A. **Diet, sleep, and mental health: insights from the UK Biobank Study.** *Nutrients*, v. 13, n. 8, 2568, 2021.
- HORN, J. et al. **Role of diet and its effects via gut microbiota on mental health.** *Clinical Nutrition*, v. 41, n. 12, p. 2756-2770, 2022.
- JAVELLE, F. et al. **Effects of 5-hydroxytryptophan on distinct types of depression: a systematic review and meta-analysis.** *Nutrition Reviews*, v. 78, n. 1, p. 77-88, 2020.
- KIKUCHI, A. M.; TANABE, A.; IWAHORI, Y. **A systematic review of the effect of L-tryptophan supplementation on mood and emotional functioning.** *Journal of Dietary Supplements*, v. 18, n. 3, p. 316-333, 2021.
- LIAQAT, H.; PARVEEN, A.; KIM, S. Y. **Tryptophan depletion and its implications for mental health: an umbrella review.** *Nutrients*, v. 14, n. 16, 3233, 2022.
- LUKIĆ, I. et al. **Role of tryptophan in microbiota-induced depressive-like behavior: evidence from tryptophan depletion study.** *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, v. 16, e827236, 2022.
- MAFFEI, M. E. **5-Hydroxytryptophan (5-HTP): natural occurrence, analysis, biosynthesis, biotechnology, physiology and toxicology.** *International Journal of*

Molecular Sciences, v. 22, n. 1, 181, 2021.

MONCRIEFF, J. et al. **The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence.** Molecular Psychiatry, v. 28, n. 8, p. 3243-3256, 2022.

MUNEER, A. **Kynurenine Pathway of Tryptophan Metabolism in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiologic and Therapeutic Considerations.** Clinical Psychopharmacology and Neuroscience, v. 18, n. 4, p. 507-526, 2020.

SAIDI, O. et al. **Randomized Double-Blind Controlled Trial on the Effect of Proteins with Different Tryptophan/Large Neutral Amino Acid Ratios on Sleep in Adolescents: The PROTROPHEUS Study.** Nutrients, v. 12, n. 6, p. 1885, 2020.

SCHOPMAN, S. M. E. et al. **Effects of tryptophan depletion on anxiety: a systematic review.** Translational Psychiatry, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2021.

SHOFF, M. E. et al. **Alpha-lactalbumin increases plasma tryptophan availability and striatal serotonin: implications for sleep.** Psychopharmacology, v. 242, n. 2, p. 345-358, 2025.

SMALLS-MANTEY, A. et al. **Nutritional psychiatry: emerging evidence and clinical applications.** The Lancet Psychiatry, v. 12, n. 1, p. 45-58, 2025.

STEWART, R. M. et al. **Acute Tryptophan Depletion Moja-De: A Method to Study Central Nervous Serotonin Function in Children and Adolescents.** Frontiers in Psychiatry, v. 10, p. 1007, 2020.

SUTANTO, C. N. et al. **The impact of 5-hydroxytryptophan supplementation on sleep quality and gut microbiota composition in older adults: a randomized controlled trial.** Clinical Nutrition, v. 43, n. 3, p. 593-602, 2024.

TANG, J. et al. **A Comprehensive Review of Nutritional Influences on the Serotonergic System.** Advances in Nutrition, v. 16, n. 11, p. 100524, 2025.

TROTTER, P. D. et al. **Effects of acute tryptophan depletion on affective touch processing.** Psychopharmacology, v. 239, n. 5, p. 1455-1468, 2022.

VOS, J. H. de et al. **Pharmacological effects on 35% CO₂ panic induction: A meta-analysis.** Journal of Psychopharmacology, v. 39, n. 12, 2025.

WEINERT, T. et al. **No effects of acute tryptophan depletion on anxiety or mood in weight-recovered female patients with anorexia nervosa.** European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, v. 273, n. 1, p. 209-217, 2023.

WIESINGER, T. et al. **Tryptophan, serotonin, and the gut-brain axis: dietary modulation of mood.** Nutrients, v. 15, n. 12, 2714, 2023.

WIJESEKARA, T. et al. **Precision nutrition in psychiatry: biomarkers and individualized approaches.** Molecular Psychiatry, v. 30, n. 3, p. 890-905, 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World mental health report: transforming mental**

health for all. Geneva: World Health Organization, 2022.

XIE, R. et al. **Gut microbiota-derived indole metabolites and their impact on neuroinflammation.** Gut Microbes, v. 15, n. 1, e2186575, 2023.

ZARAGOZÁ, R. **Transport of Amino Acids Across the Blood-Brain Barrier.** Frontiers in Physiology, v. 11, p. 973, 2020.

ZENG, Y. et al. **Gut microbiota composition and tryptophan metabolism in major depressive disorder.** Microbiome, v. 13, n. 1, e45, 2025.