

PROBIÓTICOS COMO ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA ANSIEDADE E DEPRESSÃO

Naomi Caldas de Souza Santos¹;

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.

<https://orcid.org/0009-0008-5501-3534>

Sthefane Silva Santos²;

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.

<https://orcid.org/0000-0001-5985-7218>

Daniele Brustolim³;

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.

<https://orcid.org/0000-0002-2001-0244>

Cristiane Flora Villarreal⁴;

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.

<https://orcid.org/0000-0002-0113-7864>

Max Denisson Maurício Viana⁵.

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia.

<https://orcid.org/0000-0002-1650-4460>

RESUMO: Os transtornos mentais comuns, como depressão e ansiedade, têm registrado um aumento na prevalência mundial, especialmente após a pandemia da COVID-19. Apesar da heterogenicidade dos sintomas, estas condições apresentam confluências sobre as bases biológicas, principalmente, no que se refere ao desequilíbrio nos níveis de serotonina. Para ambos os transtornos, os tratamentos convencionais são limitados por respostas variáveis e efeitos adversos, o que reflete a busca por novas terapêuticas. A modulação da microbiota é uma estratégia promissora para o controle de depressão e ansiedade, pois é capaz de modular os parâmetros e mediadores envolvidos na fisiopatologia dessas condições, como neuroinflamação e modulação neuroendócrina. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo é explorar e descrever estudos recentes que apontam os probióticos como uma abordagem terapêutica inovadora no tratamento da ansiedade e depressão. Trata-se de uma revisão narrativa, retrospectiva, exploratória e qualitativa, baseada na pesquisa de artigos científicos nas bases de dados: PubMed, SciELO e Mendeley, estabelecendo critérios de seleção da amostra. Após filtro de seleção, foram selecionados 40 artigos. Diversas

evidências científicas têm a análise desses estudos reforça o potencial de probióticos na modulação de transtornos de humor, provavelmente pela regulação da microbiota intestinal. Em modelos pré-clínicos de ansiedade e depressão, cepas probióticas, com destaque para os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, demonstraram melhores perfis de atividade. Os efeitos foram associados à modulação de citocinas, neurotransmissores, a níveis hormonais como cortisol e de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, em inglês), que desempenha papel crucial na neuroplasticidade. Os ensaios clínicos também reforçam e apoiam os efeitos terapêuticos dos probióticos na ansiedade e depressão. Os baixos níveis de indução de efeitos adversos, dependência ou tolerância ressaltam o bom perfil de segurança e configuram a suplementação probiótica como uma estratégia tolerável, eficaz e de grande interesse terapêutico, comercial e industrial. Essas descobertas ampliam as perspectivas para o manejo da ansiedade e depressão, destacando a importância da microbiota e dos probióticos como estratégias terapêuticas promissoras, com importante potencial tecnológico para geração de produtos.

PALAVRAS-CHAVE: Probioticoterapia. Ansiolítico. Antidepressivo. *Lactobacillus*. *Bifidobacterium*.

PROBIOTICS AS THERAPEUTIC STRATEGIES FOR ANXIETY AND DEPRESSION

ABSTRACT: Common mental disorders, such as depression and anxiety, have seen an increase in global prevalence, especially after the COVID-19 pandemic. Despite the heterogeneity of symptoms, these conditions share common biological bases, primarily concerning the imbalance in serotonin levels. For both disorders, conventional treatments are limited by variable responses and adverse effects, reflecting the need for new therapies. Modulating the microbiota is a promising strategy for managing depression and anxiety, as it can influence the parameters and mediators involved in the pathophysiology of these conditions, such as neuroinflammation and neuroendocrine modulation. In this context, the objective of the present study is to explore and describe recent studies that point to probiotics as an innovative therapeutic approach in the treatment of anxiety and depression. This is a narrative, retrospective, exploratory, and qualitative review based on the research of scientific articles in databases such as PubMed, SciELO, and Mendeley, establishing sample selection criteria. After the selection filter, 40 articles were chosen. The analysis of these studies reinforces the potential of probiotics in modulating mood disorders, likely through the regulation of the gut microbiota. In preclinical models of anxiety and depression, probiotic strains, especially from the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*, have shown better activity profiles. The effects were associated with the modulation of cytokines, neurotransmitters, hormone levels such as cortisol, and neurotrophic factors like brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which plays a crucial role in neuroplasticity. Clinical trials also support the therapeutic effects of probiotics on anxiety and depression. The low

levels of adverse effects, dependence, or tolerance highlight the good safety profile and position probiotic supplementation as a tolerable, effective strategy of great therapeutic, commercial, and industrial interest. These findings expand the prospects for managing anxiety and depression, highlighting the importance of the microbiota and probiotics as promising therapeutic strategies with significant technological potential for product development.

KEY-WORDS: Probiotic Therapy. Anxiolytic. Antidepressant. *Lactobacillus*. *Bifidobacterium*.

INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais comuns incluem uma série de condições clínicas prevalentes, caracterizadas por sintomas emocionais, cognitivos, comportamentais e físicos que prejudicam a capacidade funcional diária dos indivíduos (Kim; Ryu; Chibanda, 2023). A prevalência mundial de condições psiquiátricas tem aumentado progressivamente nas últimas décadas, afetando aproximadamente 1 bilhão de pessoas globalmente (World Health Organization, 2022). Segundo o mesmo estudo, os casos de depressão e ansiedade, os mais comuns, aumentaram mais de 25% no período pós-pandemia de COVID-19, um cenário semelhante ao observado no Brasil.

A depressão é uma condição psiquiátrica frequentemente associada à ansiedade, ambos sendo transtornos neuropsiquiátricos heterogêneos. Estudos indicam que as bases biológicas desses transtornos estão relacionadas a alterações nas aminas biogênicas, especialmente na atividade da serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) (Smith et al., 2021; Sugiyama et al., 2022; Song et al., 2022). A 5-HT é um neurotransmissor responsável por modular diferentes funções no sistema nervoso central (SNC), como regulação do humor, do sono e controle comportamental (Song et al., 2022). Disfunções nos níveis de 5-HT estão frequentemente associadas a sintomas desses transtornos, uma vez que a serotonina modula circuitos neuronais em regiões chave como o córtex pré-frontal, a amígdala e o hipocampo (Sugiyama et al., 2022). Além disso, a serotonina influencia a neuroplasticidade, essencial para a adaptação e mudança cerebral, fatores críticos na recuperação de estados depressivos (Liwinski et al., 2023).

Os tratamentos atuais para a ansiedade e depressão são baseados nos mecanismos subjacentes à origem dessas condições. A terapia farmacológica aumenta a concentração de neurotransmissores específicos, como 5-HT, na fenda sináptica, por meio da inibição da sua metabolização, bloqueio de recaptção neuronal ou atuação em autorreceptores pré-sinápticos (Tian et al., 2020). Como principais representantes de primeira linha, destacam-se os inibidores seletivos da recaptção da serotonina. No entanto, apenas um terço dos pacientes se adaptam ou respondem ao tratamento. Além disso, o tratamento com fármacos desta classe normalmente se demonstra eficaz após uma latência de 2 a 4 semanas, além de ser associado a efeitos adversos limitantes como insônia, alterações psicomotoras, tremores, entre outros (Chang; Wei; Hashimoto, 2022).

Devido a essas limitações, há uma demanda emergente por agentes eficazes e bem tolerados visando o manejo da ansiedade e depressão. Uma estratégia que vem sendo considerada promissora recentemente é o uso de probióticos, dado o potencial modulador da microbiota intestinal (MI) em vias neuroimunes envolvidas na patogênese da ansiedade e depressão (Song et al., 2022).

A MI e seus metabólitos podem influenciar o metabolismo de compostos neuroativos no hospedeiro. Estudos têm demonstrado que a administração de certos microrganismos vivos pode proporcionar benefícios à saúde mental (Mazziota et al., 2023). Estas bactérias foram definidas como psicobióticas, que são organismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde em pacientes com doenças psiquiátricas ou neurológicas (Sharma et al., 2021). O potencial efeito terapêutico das cepas de probióticos, principalmente dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, já foi demonstrado em ensaios pré-clínicos e clínicos na redução de comportamentos relacionados à ansiedade e depressão (Silva et al., 2021; Walden et al. 2023; Ma et al., 2023).

Diante das evidências do envolvimento da MI na modulação dos transtornos de humor e o uso promissor de probióticos para esta finalidade, o presente capítulo revisou estudos recentes que fornecem as bases científicas e evidências clínicas para essa aplicação terapêutica.

REFERENCIAL TEÓRICO

Depressão é um transtorno caracterizado por sentimentos de tristeza persistentes e perda de interesse em atividades anteriormente prazerosas (Marx et al., 2023). Muitas vezes, apresenta-se concomitante à ansiedade, que é uma condição associada a sentimentos de fracasso, tensão e preocupação excessiva (Javaid et al., 2023). No entanto, o tratamento destas condições se configura com um importante desafio, visto que os ansiolíticos e antidepressivos convencionais apresentam limitação de eficácia terapêutica e induzem muitas reações adversas (Kumar et al., 2023). Assim, a busca por terapias complementares é emergente.

A utilização de microrganismos capazes de modular a MI tem ganhado visibilidade pela promoção de diversos benefícios à saúde. A MI e o cérebro estão intimamente interligados pelo eixo microbiota-intestino-cérebro, que envolve uma comunicação bidirecional, correlacionados ainda com vias imunoendócrinas. Nos últimos anos, evidências crescentes sugerem que o eixo microbiota-intestino-cérebro desempenha um papel fundamental na regulação das funções cerebrais, particularmente relacionadas aos transtornos afetivos (Song et al., 2022).

As principais influências da MI sobre os transtornos mentais são associadas à homeostasia imune e modulação neuroendócrina. A interação da microbiota com células imunológicas pode afetar a produção de citocinas, interleucinas e outros mediadores

inflamatórios, resultando na redução da neuroinflamação. Ainda, a MI é capaz de modular a liberação de neurotransmissores, como 5-HT, e a expressão de receptores de ácido γ -aminobutírico (GABA), além de influenciar na atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) (Du et al., 2020).

Contextualizando tais interações no âmbito da ansiedade e depressão, a neuroinflamação envolve a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas (IL)-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)- α , em regiões cerebrais, as quais são capazes de inibir a liberação de 5-HT e aumentar a liberação de glutamato, importante neurotransmissor excitatório (Mayer et al., 2021; Reyes-Martínez et al., 2023). Essa inibição da liberação de serotonina está diretamente relacionada à depressão, pois a deficiência de 5-HT é um dos principais fatores na etiologia deste transtorno.

O aumento na liberação de glutamato, por sua vez, pode levar à excitotoxicidade e a danos neuronais, agravando ainda mais os sintomas depressivos. Ensaios clínicos demonstraram que pacientes com transtornos psiquiátricos possuem baixos níveis de bactérias com potencial anti-inflamatório (Liu et al., 2020; Mason et al., 2020). A falta dessas bactérias pode exacerbar a neuroinflamação, contribuindo para a perpetuação da depressão e ansiedade ao influenciar negativamente a homeostase dos neurotransmissores e a saúde neuronal.

A neuroinflamação é um fator crucial na fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos. Ela pode desviar a via de biossíntese da 5-HT, ativando a via quinurenina, o que contribui para a deficiência de serotonina (5-HT). A liberação excessiva de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, pode resultar na hiperatividade do eixo HPA, levando ao aumento da liberação de cortisol. Pacientes com transtornos depressivos e/ou de ansiedade apresentam níveis aumentados de cortisol quando expostos a estímulos estressantes, indicando a desregulação do eixo HPA (Correia e Vale, 2022; Vinkers et al., 2021). Além disso, a hiperatividade do eixo HPA está associada à expressão reduzida do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), importante para a neuroplasticidade. A regulação positiva da expressão de BDNF e a normalização dos níveis de cortisol são mecanismos pelos quais a MI pode exercer ações terapêuticas (Freimer et al., 2022).

As alterações nos níveis de neurotransmissores também desempenham um papel significativo nos transtornos psiquiátricos. A deficiência de 5-HT é considerada o principal fator no desenvolvimento de depressão e ansiedade, devido à sua função reguladora do humor (Smith, 2021). Tratamentos que aumentam os níveis de 5-HT podem ter efeitos terapêuticos nessas condições. Uma maneira de aumentar esses níveis é através da biossíntese pelo triptofano, um aminoácido obtido na dieta, considerado um fator-chave no mecanismo de ação de determinadas cepas probióticas nesses transtornos (Correia e Vale, 2022; Tian et al., 2020).

Além da 5-HT, a MI pode aumentar a expressão dos receptores de GABA no sistema nervoso central (SNC). O GABA é um neurotransmissor inibitório essencial em processos-chave alterados em transtornos psiquiátricos, como neuroplasticidade, processamento sensorial, reatividade ao estresse, memória e atenção (Liwinski et al., 2023). Alguns tipos de cepas probióticas, como aquelas pertencentes aos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, são capazes de produzir GABA diretamente (Yunes et al., 2020) ou alterar a expressão de receptores de GABA no cérebro, contribuindo para efeitos ansiolíticos e antidepressivos (Díez-Gutiérrez et al., 2020).

Nesse sentido, a redução da neuroinflamação, modulação endócrina e neural são parâmetros chave no tratamento dos transtornos psiquiátricos, e são mecanismos associados à MI, o que justifica a utilização de probióticos como estratégia terapêutica eficaz. Historicamente, a utilização terapêutica de bactérias foi realizada pela primeira vez em 1910. O gênero *Lactobacillus* foi utilizado para tratar sintomas melancólicos relacionados à constipação no âmbito hospitalar. Quase um século depois, a administração de psicobióticos no tratamento de depressão e ansiedade foi sugerida pela primeira vez por pesquisadores da Universidade de Toronto (Logan e Katzman, 2005). Desde então, as pesquisas no emprego de probióticos para os transtornos psiquiátricos são crescentes.

Em estudos pré-clínicos, a avaliação do potencial efeito dos probióticos sobre a ansiedade e depressão é possível pela utilização dos modelos psicofarmacológicos. Ma et al. (2023) demonstraram que a administração de um *pool* de cepas probióticas, em camundongos, reduz comportamento tipo depressivo e semelhante à ansiedade. A administração de suplemento fermentado contendo 2×10^8 UFC de *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium lactis*, *Streptococcus thermophilus* e *Lactobacillus acidophilus* reduz o tempo de imobilidade no teste de suspensão pela cauda e aumenta o tempo de permanência no braço aberto no teste de labirinto em cruz elevado, relacionados, respectivamente, à melhora de comportamentos tipo depressivo e de ansiedade. Tais efeitos foram associados ao aumento da expressão de BDNF no hipocampo.

Barros-Santos et al. (2020) conduziram um estudo com camundongos tratados com a cepa *Lactobacillus plantarum* Lp 286 (10^9 UFC), por 30 dias, e observaram a reversão de comportamentos tipo depressivo no teste de nado forçado, pela redução do tempo de imobilidade. Em contrapartida, com apenas duas semanas de tratamento, Yunes et al. (2020) também observaram a redução do comportamento tipo depressivo em camundongos tratados com *Lactobacillus plantarum* (10^8 UFC) e *Bifidobacterium adolescentis* (10^7 UFC), obtendo efeito com eficácia semelhante a do antidepressivo fluoxetina. Os efeitos dos probióticos foram associados ao aumento dos níveis de GABA no cérebro.

Em outro estudo, ratos foram tratados com uma formulação contendo uma associação de *Bifidobacterium coagulans*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium breve* e *Bifidobacterium infantis* (10^9 UFC). Após 6 semanas, foi observada a redução do comportamento semelhante à ansiedade e tipo

depressivo nos testes de nado forçado, preferência por água com açúcar, labirinto em cruz elevado e campo aberto. A redução destes comportamentos foi correlacionada com elevação dos níveis de 5-HT no hipocampo e córtex frontal subsequente ao triptofano, além do aumento da expressão de BDNF e redução dos níveis de TNF- α no hipocampo (Dandekar et al., 2022).

Aygun e colaboradores (2022) também demonstraram em estudo com ratos tratados com associação de *Lactobacillus plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. casei*, *Bifidobacterium longum*, *B. breve* e *B. infantis* na dose de $1,2 \times 10^{10}$ UFC, por 30 dias, uma redução de comportamentos semelhantes à ansiedade e a depressão nos testes de campo aberto e nado forçado. Os resultados foram relacionados com a diminuição dos níveis de TNF- α , IL-6 e óxido nítrico no hipocampo, outro importante marcador da neuroinflamação.

Achados positivos também já foram demonstrados em ensaios clínicos, os quais geralmente são avaliados por questionários validados para monitoramento e caracterização da severidade do quadro de ansiedade e depressão (Cerqueira et al., 2021). No estudo de Lee et al. (2021), envolvendo 122 pacientes com transtornos depressivos e de ansiedade, foi observada redução da gravidade dessas condições e melhora da qualidade do sono após oito semanas de tratamento com a associação de *Lactobacillus reuteri* e *Bifidobacterium adolescentis* (10^9 UFC) em comparação ao grupo tratado com placebo. A avaliação foi realizada pelos questionários Inventário de Depressão de Beck (BDI-II) e Inventário de Ansiedade de Beck (BAI).

Semelhantemente, Walden et al. (2023) conduziram um ensaio clínico envolvendo 70 indivíduos com transtornos de humor. Os resultados demonstraram que houve redução da ansiedade, depressão, estresse e aumento nas concentrações plasmáticas de 5-HT no grupo que recebeu probiótico contendo uma associação de *Limosilactobacillus fermentum*, *Lactocaseibacillus rhamnosus*, *Lactiplantibacillus plantarum* e *Bifidobacterium longum* a 1×10^9 UFC por 6 semanas, em comparação ao grupo tratado com placebo.

Em uma pesquisa conduzida por Zhu e colaboradores (2023) envolvendo 60 estudantes ansiosos e depressivos, foi demonstrado que houve redução da ansiedade, depressão e sintomas de insônia, avaliados pelas Escalas de Ansiedade de Hamilton (HAMA-14), de Avaliação de Depressão de Hamilton (HDRS-17) e de Insônia de Atenas (AIS-8), após a administração de *Lactobacillus plantarum* a $1,5 \times 10^{10}$ UFC por 3 semanas.

Uma formulação contendo *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* a 10×10^9 UFC, também foi associada a efeitos antidepressivos em um ensaio clínico. Heidarzadeh-Rad et al. (2020) demonstraram que a administração de probióticos em pacientes diagnosticados com depressão, por 8 meses, em comparação aos pacientes que ingeriram placebo, reduz os escores de depressão de acordo com o BDI-II concomitante à redução dos níveis de BDNF sérico.

Chong et al. (2019) seguiram por uma linha diferente dos demais estudos e conduziram um ensaio clínico com pacientes estressados nos quais avaliaram ansiedade e depressão. Foram administradas cepas de *Lactobacillus plantarum* DR7 por 12 semanas ou cápsulas placebo. Utilizando a escala de depressão, ansiedade e estresse (DASS-42), foi observada a redução significativa dos escores para ansiedade e estresse, mas não para depressão. Além disso, o probiótico foi capaz de reduzir os níveis séricos de cortisol e de TNF- α , além de aumentar os níveis de 5-HT e a expressão do receptor de triptofano no plasma.

Em conjunto, os estudos em modelos experimentais pré-clínicos e ensaios clínicos analisados no presente trabalho fornecem evidências dos efeitos terapêuticos dos probióticos na ansiedade e depressão. Os mecanismos envolvidos incluem redução da neuroinflamação e da hiperativação do eixo HPA, além da modulação de neurotransmissores como 5HT e GABA, que compreendem vias envolvidas na patogênese da ansiedade e depressão. Essas propriedades terapêuticas dos probióticos podem ser relevantes no gerenciamento clínico dos transtornos de humor, porque os fármacos atuais causam efeitos adversos frequentes e nem sempre promovem melhora dos sintomas, comprometendo a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, vale ressaltar que os mecanismos subjacentes dos probióticos exigem estudos mais aprofundados para serem totalmente compreendidos, considerando a variedade de espécies de microorganismos, cepas e especificidades posológicas e de mecanismos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa, retrospectiva, exploratória e qualitativa, baseada na pesquisa bibliográfica de artigos científicos em bases de dados *online*, com o intuito de realizar os objetivos propostos. As buscas foram realizadas nas bases de dados: PubMed, SciELO e Mendeley, utilizando os descritores: “anxiety”, “depression”, “probiotics” e “microbiota” pareados do modo descrito, entre os meses de janeiro a junho de 2024. Os trabalhos foram selecionados seguindo critérios pré-estabelecidos e, posteriormente, os resultados foram compilados, organizados e analisados.

Foram incluídos no estudo artigos de livre acesso, completos, publicados entre os anos de 2005 e 2023, redigidos nas línguas portuguesa e inglesa e que fossem pertinentes ao tema, assim, excluindo aqueles que não abrangem tais critérios. Em seguida, foram analisados os títulos e resumos dos artigos com intuito de averiguar se os mesmos estavam conforme os objetivos e critérios de seleção do estudo. Em caso de inconsistências, o artigo foi lido completamente para determinação e inclusão na revisão. Ao final, 40 artigos foram selecionados.

CONCLUSÃO

De acordo com os estudos analisados, os psicobióticos possuem propriedades terapêuticas evidenciadas na modulação de transtornos de humor, ampliando as estratégias para pacientes psiquiátricos, além de oferecerem importante segurança no uso prolongado por via oral e poucos efeitos adversos. Como suplementos nutricionais ou medicamentos, os probióticos também podem ajudar a reduzir o estigma social associado ao uso de medicamentos psicotrópicos. Embora haja avanços na compreensão dos mecanismos de ação e eficácia dos probióticos, ainda existem lacunas a saber sobre os regimes posológicos e melhores cepas para cada tipo de tratamento e condição. Estudos adicionais permitirão a padronização de diretrizes e protocolos terapêuticos que poderão beneficiar pacientes com ansiedade e depressão, bem como contribuir para a inovação tecnológica e geração de produtos e ampliar as estratégias de tratamento no manejo de ambas condições.

DECLARAÇÃO DE INTERESSES

Nós, autores deste trabalho, declaramos que não possuímos conflitos de interesses de ordem financeira, comercial, política, acadêmica e pessoal.

REFERÊNCIAS

AYGUN, Hatice et al. Probiotic supplementation alleviates absence seizures and anxiety-and depression-like behavior in WAG/Rij rat by increasing neurotrophic factors and decreasing proinflammatory cytokines. **Epilepsy & Behavior**, v. 128, p. 108588, 2022.

BARROS-SANTOS, Thaísa et al. Effects of chronic treatment with new strains of *Lactobacillus plantarum* on cognitive, anxiety-and depressive-like behaviors in male mice. **PLoS One**, v. 15, n. 6, p. e0234037, 2020.

BEN OTHMAN, Rym et al. A clinical trial about effects of prebiotic and probiotic supplementation on weight loss, psychological profile and metabolic parameters in obese subjects. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism**, v. 6, n. 2, p. e402, 2023.

CERQUEIRA, Ingrid Caroline da Silva et al. APLICABILIDADE DE FORMULÁRIOS PARA O MONITORAMENTO DE PACIENTES COM TRANSTORNOS MENTAIS NA FARMÁCIA CLÍNICA. **BIOFARM-Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 4, p. 1094-1113, 2021.

CHANG, Lijia; WEI, Yan; HASHIMOTO, Kenji. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. **Brain Research Bulletin**, v. 182, p. 44-56, 2022.

CHONG, H. X. et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. **Beneficial microbes**, v. 10, n. 4, p. 355-373, 2019.

CHULUCK, Jonas Bruno Giménez et al. A influência da microbiota intestinal na saúde humana: uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 4, p. 16308- 16322, 2023.

CORREIA, Ana Salomé; VALE, Nuno. Tryptophan metabolism in depression: a narrative review with a focus on serotonin and kynurenine pathways. **International journal of molecular sciences**, v. 23, n. 15, p. 8493, 2022.

DANDEKAR, Manoj P. et al. Multi-strain probiotic formulation reverses maternal separation and chronic unpredictable mild stress-generated anxiety-and depression-like phenotypes by modulating gut microbiome–brain activity in rats. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 13, n. 13, p. 1948-1965, 2022.

DIEZ-GUTIÉRREZ, Lucía et al. Gamma-aminobutyric acid and probiotics: Multiple health benefits and their future in the global functional food and nutraceuticals market. **Journal of Functional Foods**, v. 64, p. 103669, 2020.

DU, Yu et al. Crosstalk between the microbiota-gut-brain axis and depression. **Heliyon**, v. 6, n. 6, 2020.

FREIMER, Daniel et al. The gut microbiota, HPA axis, and brain in adolescent-onset depression: Probiotics as a novel treatment. **Brain, Behavior, & Immunity-Health**, v. 26, p. 100541, 2022.

GAO, Kan et al. Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain. **Advances in Nutrition**, v. 11, n. 3, p. 709-723, 2020.

HEIDARZADEH-RAD, Nazanin et al. Effects of a psychobiotic supplement on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressive patients: a post hoc analysis of a randomized clinical trial. **Journal of neurogastroenterology and motility**, v. 26, n. 4, p. 486, 2020.

JVAID, Syed Fahad et al. Epidemiology of anxiety disorders: global burden and sociodemographic associations. **Middle East Current Psychiatry**, v. 30, n. 1, p. 44, 2023.

KIM, Jongtae; RYU, Namgil; CHIBANDA, Dixon. Effectiveness of single-session therapy for adult common mental disorders: a systematic review. **BMC psychology**, v. 11, n. 1, p. 373, 2023.

KUMAR, Akash et al. Gut microbiota in anxiety and depression: unveiling the relationships and management options. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 4, p. 565, 2023.

LEE, Hyuk Joo 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**, v. 13, n. 8, p. 2660, 2021.

LIU, Richard T. et al. Reductions in anti-inflammatory gut bacteria are associated with depression in a sample of young adults. **Brain, behavior, and immunity**, v. 88, p. 308-324,

2020.

LIWINSKI, Timur et al. Exploring the Therapeutic Potential of Gamma-Aminobutyric Acid in Stress and Depressive Disorders through the Gut–Brain Axis. **Biomedicines**, v. 11, n. 12, p. 3128, 2023.

LOGAN, Alan C.; KATZMAN, Martin. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. **Medical hypotheses**, v. 64, n. 3, p. 533-538, 2005.

MA, Xiaoyang et al. Lactobacillus casei and its supplement alleviate stress-induced depression and anxiety in mice by the regulation of BDNF expression and NF-κB activation. **Nutrients**, v. 15, n. 11, p. 2488, 2023.

MARX, Wolfgang et al. Major depressive disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 9, n. 1, p. 44, 2023.

MASON, Brittany L. et al. Reduced anti-inflammatory gut microbiota are associated with depression and anhedonia. **Journal of Affective Disorders**, v. 266, p. 394-401, 2020.

MAYER, Emeran A. et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 46, p. 15490-15496, 2021.

MAZZIOTTA, Chiara et al. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. **Cells**, v. 12, n. 1, p. 184, 2023.

REYES-MARTÍNEZ, Sandy et al. Neuroinflammation, Microbiota-Gut-Brain Axis, and Depression: The Vicious Circle. *Journal of Integrative Neuroscience*, v. 22, n. 3, p. 65, 2023.

ROTH, William et al. Tryptophan metabolism and gut-brain homeostasis. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 6, p. 2973, 2021.

SASSO, Janet M. et al. Gut Microbiome–Brain Alliance: A Landscape View into Mental and Gastrointestinal Health and Disorders. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 14, n. 10, p. 1717-1763, 2023.

SHARMA, Richa et al. Psychobiotics: The next-generation probiotics for the brain. **Current microbiology**, v. 78, p. 449-463, 2021.

SILVA, Karoline C. J. et al. Psicobióticos: potenciais alternativas aos ansiolíticos convencionais?. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 4, p. e40810414102-e40810414102, 2021.

SMITH, Kristen S. et al. Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. **Nutritional neuroscience**, v. 24, n. 12, p. 963-977, 2021.

SONALI, Sharma et al. Mechanistic insights into the link between gut dysbiosis and major depression: an extensive review. **Cells**, v. 11, n. 8, p. 1362, 2022.

SONG, Jia et al. Gut microbiota: Linking nutrition and perinatal depression. **Frontiers in**

Cellular and Infection Microbiology, v. 12, p. 932309, 2022.

SUGIYAMA, Yuta et al. Gut bacterial aromatic amine production: aromatic amino acid decarboxylase and its effects on peripheral serotonin production. **Gut Microbes**, v. 14, n. 1, p. 2128605, 2022.

TIAN, Peijun et al. Towards a psychobiotic therapy for depression: Bifidobacterium breve CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. **Neurobiology of stress**, v. 12, p. 100216, 2020.

VINKERS, Christiaan H. et al. An integrated approach to understand biological stress system dysregulation across depressive and anxiety disorders. **Journal of Affective Disorders**, v. 283, p. 139-146, 2021.

WALDEN, Kylie E. et al. A randomized controlled trial to examine the impact of a multi-strain probiotic on self-reported indicators of depression, anxiety, mood, and associated biomarkers. **Frontiers in Nutrition**, v. 10, p. 1219313, 2023.

World Health Organization. World mental health report: transforming mental health for all. Geneva: World Health Organization; 2022.

YUNES, R. A. et al. A multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing Lactobacillus plantarum 90sk and Bifidobacterium adolescentis 150 with antidepressant effects. **Probiotics and antimicrobial proteins**, v. 12, p. 973-979, 2020.

ZHU, Ruizhe et al. Psychobiotic Lactobacillus plantarum JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1158137, 2023.