

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA

PROGRAMA DE EDUCAÇÃO TUTORIAL (PET-FARMÁCIA)

Tutora: Prof^a. Dr^a. Leônia Maria Batista



2ª Consultoria Acadêmica – Área Temática: Fisiologia

Bolsista: Nicolly Karolyne Almeida da Costa Bezerril – Graduada do 5º período

Orientada por: Profa. Dra. Temilce Simões de Assis Cantalice

Psicobióticos: uma interface entre microbiota intestinal e saúde mental

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a saúde é compreendida como um estado de completo bem-estar físico, mental e social, não representando apenas a ausência de doenças. Em analogia, a saúde mental emerge como o produto de múltiplas e complexas interações de ordem biológica, psicológica e social (PINTO, 2021).

Dentre os transtornos de saúde mental, a depressão e a ansiedade despontam como os mais prevalentes, com cerca de 322.000.000 e 264.000.000 de indivíduos acometidos, respectivamente. Em termos clínicos, a depressão é caracterizada por tristeza, apatia e pensamentos recorrentes sobre suicídio e morte, representando um ônus econômico para a saúde pública, enquanto que a ansiedade é frequentemente designada como um sentimento de medo e angústia incessante (WHO, 2017).

Etiologicamente, esses distúrbios neuropsiquiátricos são complexos e heterogêneos, dispendo de um corpo de evidências crescentes que apoiam a inter-relação entre o seu desenvolvimento e a disbiose da microbiota intestinal (MINAYO; MIRANDA; TELHADO, 2021; ALTVES, YILDIZ, VURAL, 2019).

A microbiota intestinal ocorre como a maior comunidade de microrganismos que compõe o microbioma humano, albergando mais de 100

trilhões de células microbianas, distribuídas em cerca de 1.000 a 5.000 espécies distintas. Todavia, esse ecossistema é predominantemente formado por bactérias anaeróbias, das quais 99% pertencem aos filos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria* (GUILLOT, 2020; GARZA-VELASCO; GARZA-MANERO; PEREA-MEJIA, 2021).

O equilíbrio da microbiota intestinal é imprescindível para a manutenção da homeostase corporal, de modo que a sua disbiose está relacionada a múltiplas doenças de natureza intestinal, metabólica, cardiovascular, hepática e neuropsiquiátrica (GUILLOT, 2020). Nesse cenário, os probióticos e prebióticos emergem como intervenções elementares, sendo definidos como microrganismos vivos e substratos utilizados por eles, nesta ordem, que quando dispensados ou administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde (GENEROSO *et al.*, 2020).

No que tange nomeadamente as desordens neuropsiquiátricas, os psicobióticos constituem alternativas terapêuticas potenciais, especialmente nos casos de depressão e ansiedade, sendo concebidos como todas as intervenções direcionadas à microbiota, incluindo probióticos e prebióticos, que influenciam as relações bactérias-cérebro (MORKL *et al.*, 2020; ALTVES, YILDIZ, VURAL, 2019).

Considerando o cenário terapêutico desafiador desses distúrbios, marcado pela alta incidência de efeitos colaterais e pelo desenvolvimento de tolerância medicamentosa, é imperativo lançar mão de novas possibilidades de tratamento eficazes (MINAYO; MIRANDA; TELHADO, 2021; DICKS; HURN; HERMANUS, 2021). Destarte, o presente trabalho objetivou realizar uma revisão bibliográfica sobre a influência dos psicobióticos no tratamento da depressão e da ansiedade, evidenciando a interface existente entre a microbiota intestinal e a saúde mental.

METODOLOGIA

O presente trabalho versa sobre uma revisão narrativa da literatura, cuja finalidade é trazer uma síntese do conhecimento, sem necessariamente esgotar as fontes de informação. Para o levantamento bibliográfico, as bases de dados PubMed e Google Acadêmico foram consultadas, mediante o

emprego dos seguintes descritores e suas combinações nas línguas inglesa e portuguesa: (“*mental health*” OR “*anxiety*” OR “*depression*”) AND (“*dysbiosis*” OR “*gut microbiota*” OR “*probiotics*” OR “*psychobiotics*”). De acordo com os critérios de inclusão adotados, os trabalhos deveriam ser voltados ao objeto de estudo, publicados no período de 2016 a 2022 e escritos nos idiomas inglês, português ou espanhol. Em contrapartida, foram excluídas publicações indisponíveis na íntegra ou com informações irrelevantes para o presente trabalho.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Relação entre microbiota intestinal e saúde mental

A comunicação entre o trato gastrointestinal (TGI) e o sistema nervoso central (SNC), cuja designação é estabelecida como “eixo intestino-cérebro”, tem sido pesquisada há muito tempo (CRYAN *et al.*, 2019). Entretanto, evidências recentes sugerem que a microbiota intestinal emerge como uma das principais moduladoras desse eixo, em sustentação aos resultados de trabalhos *in vivo* que destacam a participação de bactérias intestinais na regulação de diversas funções do SNC e do sistema nervoso entérico (SNE) (CRYAN *et al.*, 2019; GARZA-VELASCO; GARZA-MANERO; PEREA-MEJIA, 2021; ALMEIDA *et al.*, 2020).

Para tanto, a comunicação entre a microbiota intestinal e o SNC ocorre de maneira bidirecional, envolvendo vias de conexões distintas, dentre elas o sistema nervoso autônomo (SNA), o SNE, o sistema imunológico e o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA) (SOCAŁA *et al.*, 2021; GUILLOT, 2020).

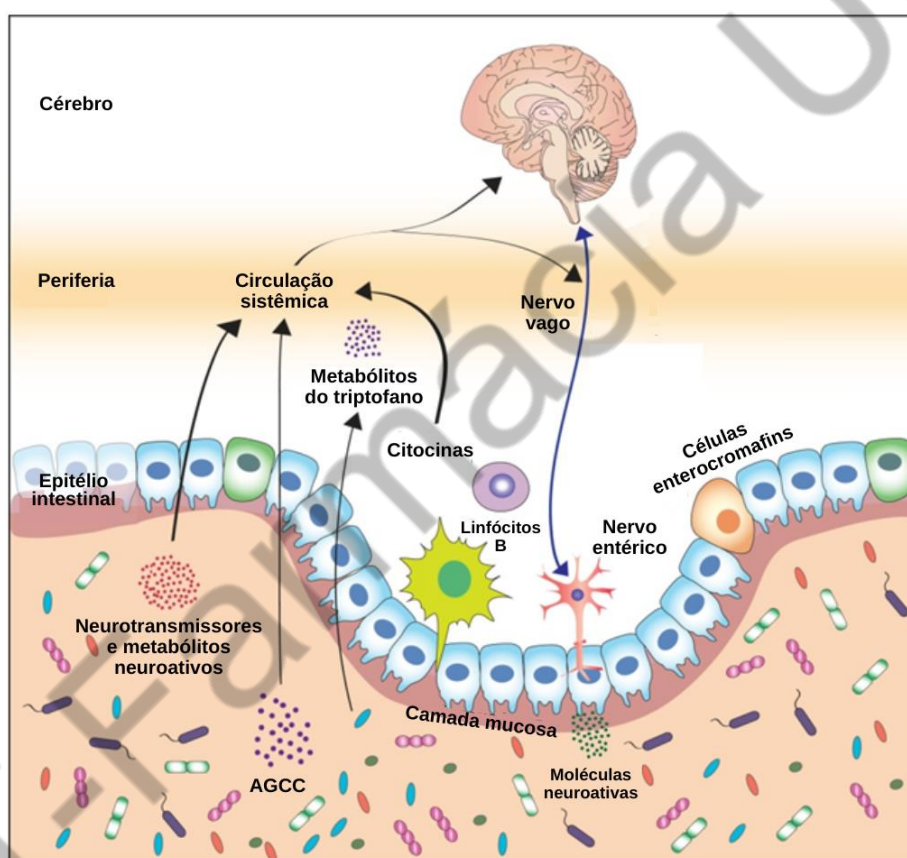
No âmbito do SNA, o nervo vago (NV), ou 10º nervo craniano, compreende o nervo parassimpático mais importante e a principal via pela qual a microbiota intestinal se comunica com o cérebro, sendo principalmente responsável pelo controle central da atividade intestinal (GUILLOT, 2020; TORO-BARBOSA *et al.*, 2020; GENEROSO *et al.*, 2020).

Além disso, a estimulação do NV desempenha efeitos diretos e indiretos no comportamento do indivíduo, podendo desencadear alguns transtornos, como letargia, depressão, ansiedade e perda de apetite (GUILLOT, 2020; TORO-BARBOSA *et al.*, 2020). Com efeito, pesquisas recentes reportaram

alterações da microbiota intestinal e do tônus vagal em indivíduos deprimidos e com transtornos de ansiedade (MORKL *et al.*, 2020; ALMEIDA *et al.*, 2020).

Para que ocorra a estimulação do NV, terminais aferentes vagais se dispõem abaixo do epitélio intestinal para receber, indiretamente, moléculas-sinais neuroativas produzidas substancialmente pela microbiota intestinal. Ainda, o SNE, cuja atividade regula as funções do TGI, promove a ampliação do alcance desses sinais, garantindo a estimulação sustentada do NV (Figura 1) (TORO-BARBOSA *et al.*, 2020; SOCAŁA *et al.*, 2021).

Figura 1. Vias bidirecionais de comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro



Fonte: Traduzido e adaptado de Cryan e colaboradores (2019).

Legenda: AGCC – ácidos graxos de cadeia curta.

Entre as moléculas-sinais produzidas pela microbiota intestinal, têm-se neurotransmissores, como serotonina, ácido γ -aminobutírico (GABA), acetilcolina e catecolaminas (noradrenalina (NA) e dopamina (DA)), assim como metabólitos, incluindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e fator neutrófico derivado do cérebro (FNDC) (MORKL *et al.*, 2020; TORO-BARBOSA *et al.*, 2020).

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) advém a partir da hidroxilação do triptofano pela enzima triptofano hidroxilase (TPH), sendo responsável por regular funções comportamentais e biológicas do corpo, como humor, desejo sexual e modulação da dopamina, de modo que baixas concentrações dessa substância estão implicadas no desenvolvimento da depressão e ansiedade (GARZA-VELASCO; GARZA-MANERO; PEREA-MEJIA, 2021).

Não obstante, 95% da sua produção ocorre em nível de TGI, com uma parcela sendo produzida pelas células enterocromafins (ECs) e pelos neurônios do SNE, e mais de 80% pela microbiota intestinal, em especial pelas espécies de *Candida*, *Lactococcus*, *Escherichia*, *Streptococcus* e *Enterococcus* (CRYAN *et al.*, 2019; TORO-BARBOSA *et al.*, 2020; DICKS; HURN; HERMANUS, 2021).

Ademais, a microbiota intestinal dispõe de enzimas que controlam as vias do metabolismo do triptofano, levando à formação de derivados de serotonina, quinurenina ou indol, de modo a influenciar a quantidade de serotonina sintetizada no cérebro (SOCAŁA *et al.*, 2021).

O GABA, cuja ação promove a inibição da propagação de impulsos nervosos e, conseqüentemente, a redução das sensações de dor e ansiedade, é produzido por diversas bactérias da microbiota intestinal, incluindo *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (GARZA-VELASCO; GARZA-MANERO; PEREA-MEJIA, 2021).

Em contrapartida, a acetilcolina (ACh), cuja produção é ampla em espécies de *Lactobacillus*, exerce uma atividade excitatória no SNC, influenciando a plasticidade sináptica e a excitabilidade neuronal e reforçando a dinâmica cortical durante o aprendizado (TORO-BARBOSA *et al.*, 2020).

As catecolaminas, por sua vez, são monoaminas derivadas do aminoácido tirosina, que promovem a regulação de funções dependentes do córtex pré-frontal, como atenção, tomada de decisão e controle inibitório. Nesse sentido, a microbiota intestinal desempenha um papel crítico na geração dessas substâncias, elevando as quantidades de NA e DA livre no lúmen intestinal (TORO-BARBOSA *et al.*, 2020).

Já os AGCCs, representados principalmente pelo ácido butírico, propiônico e acético, compreendem ácidos orgânicos alifáticos saturados que comportam de um a seis carbonos em sua composição e advém a partir da

fermentação bacteriana das fibras ingeridas na dieta (TORO-BARBOSA *et al.*, 2020).

Quanto aos seus efeitos no organismo, os AGCCs, em especial o ácido butírico, são importantes para a manutenção da integridade intestinal, bem como constituem as principais fontes pelas quais as ECs sintetizam a serotonina, visto que são capazes de induzir a expressão da enzima TPH nessas células (MORKL *et al.*, 2020; GARZA-VELASCO; GARZA-MANERO; PEREA-MEJIA, 2021; DICKS; HURN; HERMANUS, 2021). Com efeito, foi documentado que níveis elevados de AGCCs estão associados à diminuição da ansiedade e de comportamentos semelhantes à depressão.

Adicionalmente, essas substâncias conseguem atravessar a barreira hematoencefálica, sendo capazes de reforçar a integridade dessa barreira, modular o desenvolvimento cerebral e o comportamento do indivíduo, promover a consolidação da memória e alterar a expressão do FNDC (TORO-BARBOSA *et al.*, 2020; GUILLOT, 2020; MORKL *et al.*, 2020).

Dito isto, o FNDC constitui uma neurotrophina estruturalmente semelhante ao fator de crescimento nervoso e as neurotrophinas 3 e 4, as quais regulam a viabilidade e a integridade funcional de populações neuronais específicas. Por conseguinte, o FNDC torna-se crucialmente importante para o desenvolvimento de padrões comportamentais corretos, visto que sua produção ocorre em regiões cerebrais envolvidas nesse processo (TORO-BARBOSA *et al.*, 2020).

Conforme supracitado, o sistema imunológico também constitui uma via de comunicação entre a microbiota intestinal e o SNC. Nessa perspectiva, os microrganismos do intestino auxiliam na regulação das respostas imunes inatas e adaptativas a partir da produção de pequenas moléculas que modulam as interações hospedeiro-microbiota, as quais têm a capacidade de atravessar a barreira intestinal e, conseqüentemente, alcançar a circulação sistêmica e estimular as células leucocitárias (TORO-BARBOSA *et al.*, 2020).

No contexto da disbiose intestinal, bactérias patogênicas gram-negativas propiciam a produção de citocinas pró-inflamatórias a partir do efeito tóxico dos seus lipopolissacarídeos (LPS), ocasionando a liberação dessas substâncias na corrente sanguínea e, como consequência, a inflamação sistêmica. Essas citocinas podem atravessar a barreira hematoencefálica e promover a inflamação do SNC mediante a ativação da micróglia, cuja função é regular as

respostas imunes inatas desse sistema (GUILLOT, 2020; ALMEIDA *et al.*, 2020).

Sob essa ótica, a hipótese inflamatória dos transtornos psiquiátricos sugere que níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias aumentam o risco de desenvolver distúrbios psicológicos, dentre eles a depressão, o que pode justificar a associação entre a ocorrência de disbiose intestinal e o desenvolvimento desses transtornos (ALMEIDA *et al.*, 2020; MORKL *et al.*, 2020; TORO-BARBOSA *et al.*, 2020).

No mais, evidências recentes sugerem que o eixo HHA também constitui uma via de comunicação entre a microbiota intestinal e o SNC. Esse eixo é formado pelo hipotálamo, hipófise e glândulas adrenais, representando o principal sistema pelo qual ocorre a resposta fisiológica ao estresse, a partir da produção e liberação de cortisol (TORO-BARBOSA *et al.*, 2020).

Nesse sentido, o estresse crônico é responsável por promover uma produção excessiva de cortisol, que é capaz de afetar a composição da microbiota intestinal, promovendo a sua disbiose, e, assim, aumentar a permeabilidade do intestino, favorecendo a translocação dos LPS de bactérias gram-negativas para a circulação sistêmica, com consequente produção de citocinas pró-inflamatórias e inflamação do SNC (JOHNSON *et al.*, 2021; SOCAŁA *et al.*, 2021).

Destarte, o estresse crônico é considerado um fator precipitante para o desenvolvimento de transtornos como depressão e ansiedade, com a microbiota intestinal desempenhando um papel subjacente nesse processo (MORKL *et al.*, 2020; SOCAŁA *et al.*, 2021).

A influência dos psicobióticos no tratamento da depressão e da ansiedade

Conforme supramencionado, a microbiota intestinal regula diversas funções do SNC e interfere diretamente na saúde mental por meio de uma série de mecanismos. Com base nisso, um número crescente de evidências aponta a influência dos psicobióticos no tratamento da depressão e da ansiedade, reforçando a interface existente entre saúde mental e microbiota intestinal.

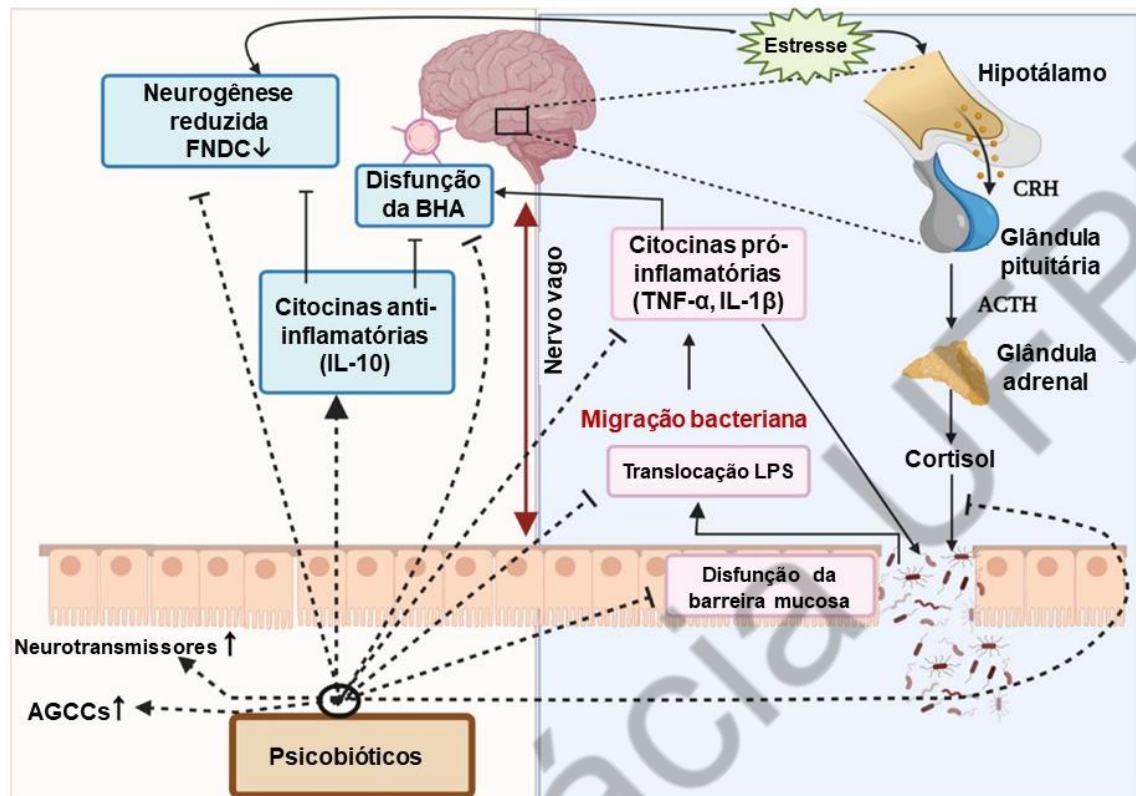
Em 2005, Logan e Katzman foram os primeiros a sugerir o uso de probióticos como terapia adjuvante para o tratamento da depressão e da ansiedade. Já em 2013, a literatura propôs o termo “psicobióticos” para designar os microrganismos vivos que, se ingeridos em quantidades adequadas, podem afetar positivamente o cérebro e beneficiar pessoas com sintomas de estresse, depressão ou ansiedade (BARBOSA; NETO, 2021; LIMA, 2021).

Atualmente, a maioria das evidências que estabelecem uma associação entre o uso de probióticos e o tratamento de transtornos psiquiátricos provém de estudos em animais. De acordo com Generoso e colaboradores (2020), ensaios pré-clínicos demonstraram que a administração crônica de probióticos pode reduzir o comportamento ansioso e depressivo, bem como normalizar a função imunológica e os níveis de cortisol, NA e FNDC, além de diminuir a permeabilidade da barreira hematoencefálica.

Em consonância, Zou e colaboradores (2021) realizaram uma revisão de ensaios pré-clínicos, na qual foi possível observar que os probióticos podem minimizar a inflamação sistêmica pelo aumento de citocinas anti-inflamatórias e redução de citocinas pró-inflamatórias, favorecendo a restauração da permeabilidade intestinal. Além disso, os probióticos podem melhorar a diversidade microbiana do intestino e regular positivamente os níveis de metabólitos funcionais, como AGCCs e triptofano, que podem atravessar a barreira hematoencefálica e fornecer precursores para a síntese de 5-HT (ZOU *et al.*, 2021).

Nessa ótica, os mecanismos implicados nos efeitos antidepressivos e ansiolíticos dos psicobióticos podem ser agrupados em seis categorias principais, a saber: 1) regulação do eixo HHA, com conseqüente redução dos níveis plasmáticos de cortisol; 2) aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β e TNF- α); 3) diminuição de citocinas anti-inflamatórias (IL-10); 4) restauração da permeabilidade intestinal, com conseqüente redução da translocação de LPS para a corrente sanguínea; 5) recuperação da integridade da barreira hematoencefálica; e 6) elevação dos níveis depletados de neurotransmissores, como 5-HT, NA, DA e GABA, e outras moléculas neuroativas, incluindo AGCCs e FNDC (Figura 2) (GENEROSO *et al.*, 2020; JOHNSON *et al.*, 2021; MINAYO; MIRANDA; TELHADO, 2021).

Figura 2. Mecanismos de ação dos psicobióticos



Fonte: Traduzido de Singh e colaboradores (2022).

Legenda: ACTH – hormônio adrenocorticotrófico; AGCCs - ácidos graxos de cadeia curta; BHA - barreira hematoencefálica; CRH - hormônio liberador de corticotrofina; FNDNC - fator neutrótico derivado do cérebro; IL-10 - interleucina-10; IL-1 β - interleucina 1-beta; LPS - lipopolissacarídeos; TNF- α - fator de necrose tumoral alfa.

Embora os estudos sobre o uso de psicobióticos em seres humanos ainda sejam escassos, os resultados preliminares revelam-se promissores quanto ao emprego desses agentes no manejo da depressão e da ansiedade (ROMÃO, 2019). Por exemplo, Akkasheh e colaboradores (2016) realizaram um ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, no qual a administração de um probiótico contendo as espécies *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* e *Bifidobacterium bifidum*, durante 8 semanas, demonstrou uma melhora significativa nos níveis de depressão em adultos diagnosticados com a doença.

Em analogia, outro estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo demonstrou que a administração de uma mistura de bactérias probióticas promoveu melhora nos sintomas de ansiedade e afetividade

negativa em adultos saudáveis após 4 semanas de intervenção (TRAN *et al.*, 2019).

Digno de nota, os ensaios clínicos descrevem predominantemente a utilização dos gêneros *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterium* spp. no tratamento da depressão e da ansiedade, uma vez que essas bactérias vivem em simbiose com o hospedeiro humano e são capazes de sintetizar neurotransmissores e neuropeptídeos envolvidos na patogênese dessas afecções, sendo os principais microrganismos empregados em suplementos probióticos (FONTOURA; HINRICHSEN; DE LACERDA, 2022).

Ademais, pesquisas sugerem que a associação entre probióticos e prebióticos pode exercer uma influência mais significativa no manejo da depressão e da ansiedade (VIANA; RODRIGUES, 2022). No ensaio clínico elaborado por Moludi e colaboradores (2021), a co-suplementação de probióticos e inulina em indivíduos diagnosticados com doença arterial coronariana, durante 8 semanas, promoveu melhora adicional nos parâmetros de depressão e ansiedade em relação à administração dos dois suplementos separadamente.

Considerando o cenário robusto das evidências pré-clínicas e o panorama incipiente de ensaios clínicos disponíveis sobre o tema, a literatura reforça a necessidade de desenvolvimento de novos estudos que avaliem a eficácia dos psicobióticos na saúde humana, com a finalidade de subsidiar o seu emprego como terapia adjuvante no tratamento da depressão e da ansiedade (BARBOSA; NETO, 2021).

CONCLUSÃO

Dessa forma, é possível concluir que os psicobióticos despontam como possíveis adjuvantes no tratamento da depressão e da ansiedade, visto que esses agentes são capazes de elevar os níveis depletados de substâncias neuroativas envolvidas na patogênese dessas afecções, bem como diminuir os níveis séricos de citocinas pró-inflamatórias e cortisol, que fundamentam a hipótese inflamatória dos transtornos psiquiátricos, evidenciando a interface existente entre a microbiota intestinal e a saúde mental.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKKASHEH, G. *et al.* Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Nutrition**, v. 32, n. 3, p. 315-320, 2016.

ALMEIDA, C. *et al.* Influence of gut microbiota dysbiosis on brain function: a systematic review. **Porto Biomedical Journal**, v. 5, n. 2, 2020.

ALTVES, S.; YILDIZ, H. K.; VURAL, H. C. Interaction of the microbiota with the human body in health and diseases. **Bioscience of microbiota, food and health**, v. 39, n. 2, p. 23-32, 2020.

BARBOSA, G. de A.; NETO, J. M. W. D. Psicobióticos e suas influências nos tratamentos de depressão e ansiedade. **Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde - NUTRIVISA**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2021.

CRYAN, J. F. *et al.* The microbiota-gut-brain axis. **Physiological reviews**, v. 99, n. 4, p. 1877, 2019.

DICKS, L. M. T.; HURN, D.; HERMANUS, D. Gut bacteria and neuropsychiatric disorders. **Microorganisms**, v. 9, n. 12, p. 2583, 2021.

FONTOURA, Janaina Camila Baida; HINRICHSEN, Ludmila Pilo Temporão; DE LACERDA, Rachel Vital Brasil Cavalcanti. **Eixo Intestino-Cérebro: O papel dos Probióticos na Ansiedade e Depressão**. 2022. 31 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) - Universidade Anhembí Morumbi, São Paulo, 2022.

GARZA-VELASCO, R.; GARZA-MANERO, S. P.; PEREA-MEJÍA, L. M. Microbiota intestinal: aliada fundamental del organismo humano. **Educación química**, v. 32, n. 1, p. 10-19, 2021.

GENEROSO, J. S. *et al.* The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 43, p. 293-305, 2020.

GUILLOT, C. C. Intestinal microbiota and mental behavior disorders. **Revista Cubana de Pediatría**, v. 92, n. 2, p. 1-15, 2020.

JOHNSON, D. *et al.* Exploring the role and potential of probiotics in the field of mental health: Major depressive disorder. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1728, 2021.

LIMA, Flávia Santana. **Aplicação terapêutica dos probióticos nos transtornos depressivos: uma revisão sistemática**. 2021. 34 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) - Faculdade Maria Milza, Bahia, 2021.

MINAYO, M. de S.; MIRANDA, I.; TELHADO, R. S. Revisão sistemática sobre os efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: terapêutica alternativa?. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 4087-4099, 2021.

MOLUDI, J. *et al.* The effects of co-administration of probiotics and prebiotics on chronic inflammation, and depression symptoms in patients with coronary artery diseases: a randomized clinical trial. **Nutritional neuroscience**, v. 25, n. 8, p. 1659-1668, 2022.

MORKL, S. *et al.* Probiotics and the microbiota-gut-brain axis: focus on psychiatry. **Current nutrition reports**, v. 9, n. 3, p. 171-182, 2020.

PINTO, Sarah Cristina de Oliveira. **Adoecimento mental e ensino superior: uma análise do direito à saúde mental dos/das discentes de graduação da UFRN**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Serviço Social) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. 2021.

ROMÃO, Filipa Carneiro. **As bactérias e seus produtos como agentes terapêuticos**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto Universitário Egas Moniz, Portugal, 2019.

SINGH, S. *et al.* Impact of Environmental Pollutants on Gut Microbiome and Mental Health via the Gut–Brain Axis. **Microorganisms**, v. 10, n. 7, p. 1457, 2022.

SOCAŁA, K. *et al.* The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. **Pharmacological Research**, v. 172, p. 105840, 2021.

TORO-BARBOSA, D. *et al.* Psychobiotics: Mechanisms of action, evaluation methods and effectiveness in applications with food products. **Nutrients**, v. 12, n. 12, p. 3896, 2020.

TRAN, N. *et al.* The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. **Journal of affective disorders**, v. 252, p. 271-277, 2019.

VIANA, V. V.; RODRIGUES, G. M. de M. Intervenção nutricional por meio de probióticos no tratamento de ansiedade e depressão. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, v.4, n.2, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Depression and Other Common Mental Disorders**. Geneva: Switzerland, 2017.

ZOU, R. *et al.* Psychobiotics as a novel strategy for alleviating anxiety and depression. **Journal of Functional Foods**, v. 86, p. 104718, 2021.