

UNIVERSIDADE PAULISTA

VITÓRIA CRISTINA DE ALENCAR

EIXO INTESTINO-CÉREBRO: O PAPEL DA MICROBIOTA NA REGULAÇÃO DO HUMOR

9,4

Aline

Dra Aline F de Oliveira Pereira
Coordenadora Auxiliar - Biomedicina
CRBM 25171
UNIP - São José do Rio Pardo

SÃO JOSÉ DO RIO PARDO
2025

VITÓRIA CRISTINA DE ALENCAR

EIXO INTESTINO-CÉREBRO: O PAPEL DA MICROBIOTA NA REGULAÇÃO DO HUMOR

Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do título de Graduação em Biomedicina apresentado à Universidade Paulista – UNIP.

Orientador: Prof. Dr. Devandir A. Souza Junior

**SÃO JOSÉ DO RIO PARDO
2025**

RESUMO

O eixo intestino-cérebro é uma via bidirecional de comunicação que integra o sistema nervoso central, o trato gastrointestinal, o sistema imune e a microbiota intestinal, exercendo influência direta sobre processos emocionais e cognitivos. Evidências crescentes demonstram que alterações na composição microbiana intestinal — caracterizadas como disbiose — estão associadas ao surgimento e agravamento de quadros depressivos, por mecanismos que envolvem inflamação sistêmica, ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, alteração da permeabilidade intestinal, desvio do metabolismo do triptofano e redução da síntese de neurotransmissores como serotonina e GABA. Esta revisão teve como objetivo investigar os principais mecanismos fisiológicos do eixo intestino-cérebro, identificar alterações microbianas em indivíduos deprimidos, avaliar o impacto da disbiose na depressão e descrever os efeitos de intervenções que modulam a microbiota intestinal. Foram reunidas evidências recentes sobre estratégias terapêuticas como probióticos, prebióticos, dietas saudáveis e, em caráter experimental, transplante de microbiota fecal, que se mostraram promissoras na melhora de sintomas depressivos e em biomarcadores inflamatórios e neuroquímicos. Além disso, foi discutida a relação entre medicamentos psiquiátricos e disbiose, apontando para interações bidirecionais que podem influenciar tanto a composição microbiana quanto a eficácia dos tratamentos farmacológicos. Conclui-se que a microbiota intestinal exerce papel fundamental na regulação do humor e representa um alvo terapêutico emergente na saúde mental. No entanto, a padronização de protocolos clínicos, a definição de cepas específicas, doses, tempo de intervenção e o seguimento a longo prazo ainda são desafios a serem superados.

Palavras-chave: Microbiota intestinal. Depressão. Eixo intestino-cérebro. Disbiose. Saúde mental.

ABSTRACT

The gut-brain axis is a bidirectional communication pathway that integrates the central nervous system, the gastrointestinal tract, the immune system, and the gut microbiota, exerting a direct influence on emotional and cognitive processes. Growing evidence demonstrates that alterations in the intestinal microbial composition — characterized as dysbiosis — are associated with the onset and worsening of depressive conditions, through mechanisms involving systemic inflammation, activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, increased intestinal permeability, diversion of tryptophan metabolism, and reduced synthesis of neurotransmitters such as serotonin and GABA. This review aimed to investigate the main physiological mechanisms of the gut-brain axis, identify microbial alterations in depressed individuals, evaluate the impact of dysbiosis on depression, and describe the effects of interventions that modulate the gut microbiota. Recent evidence was gathered on therapeutic strategies such as probiotics, prebiotics, healthy diets, and, experimentally, fecal microbiota transplantation, which have shown promise in improving depressive symptoms as well as inflammatory and neurochemical biomarkers. In addition, the relationship between psychiatric medications and dysbiosis was discussed, pointing to bidirectional interactions that may influence both microbial composition and the effectiveness of pharmacological treatments. It is concluded that the gut microbiota plays a fundamental role in mood regulation and represents an emerging therapeutic target in mental health. However, the standardization of clinical protocols, the definition of specific strains, doses, duration of intervention, and long-term follow-up remain challenges to be overcome.

Keywords: Gut microbiota. Depression. Gut-brain axis. Dysbiosis. Mental health.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	JUSTIFICATIVA	8
3	OBJETIVOS	9
3.1	Objetivo Geral	9
3.1	Objetivos Específicos	9
4	MATERIAL E MÉTODOS	10
5	DESENVOLVIMENTO	11
6	CONCLUSÃO	16
	REFERÊNCIAS	17

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define saúde como um estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não apenas a ausência de doenças ou enfermidades.¹ Nesse contexto, a saúde mental é um dos pilares fundamentais da qualidade de vida, embora frequentemente negligenciada em políticas públicas e na prática clínica.² Entre os transtornos mentais mais prevalentes e incapacitantes no mundo, destaca-se a depressão, uma condição que afeta mais de 280 milhões de pessoas e representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade associada ao suicídio.^{3,4}

A depressão caracteriza-se por uma variedade de sintomas psicológicos e somáticos, incluindo humor deprimido persistente, perda de interesse, alterações no apetite e no sono, cansaço, dificuldade de concentração, sentimentos de inutilidade ou culpa e ideação suicida.⁵ Apesar dos avanços na farmacologia e na psicoterapia, os mecanismos etiopatogênicos da depressão ainda não são completamente compreendidos, o que limita a eficácia dos tratamentos convencionais em muitos casos.⁶

Nos últimos anos, o eixo intestino-cérebro tem emergido como uma importante via de comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central, integrando sistemas imunológico, endócrino e neurológico. Nesse cenário, a microbiota intestinal — composta por trilhões de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal humano — tem se destacado por sua influência direta sobre o metabolismo, a modulação imunológica, a integridade da barreira intestinal e a produção de neurotransmissores como serotonina e ácido gama aminobutílico (GABA), ambos envolvidos na regulação do humor.^{7,8,9}

Em indivíduos saudáveis, essa microbiota mantém uma relação simbiótica com o hospedeiro. No entanto, quando ocorre um desequilíbrio em sua composição — condição conhecida como disbiose —, há maior suscetibilidade a distúrbios gastrointestinais, inflamatórios, metabólicos e neuropsiquiátricos, incluindo a depressão.¹⁰ A disbiose pode alterar a sinalização do eixo intestino-cérebro por meio de citocinas inflamatórias, ativação do nervo vago e produção de metabólitos microbianos, interferindo negativamente na neuroquímica cerebral.^{9,11}

Diversas pesquisas têm investigado a modulação da microbiota como uma abordagem terapêutica complementar no tratamento da depressão, por meio da administração de probióticos, prebióticos ou dietas específicas.¹² Essa nova perspectiva amplia o campo de estudo da psiquiatria nutricional, reforçando a importância do cuidado multidisciplinar na saúde mental.

Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo analisar, com base em evidências científicas, a possível relação entre a microbiota intestinal e a depressão, abordando os mecanismos envolvidos no eixo intestino-cérebro e suas potenciais implicações terapêuticas.

2 JUSTIFICATIVA

A compreensão da relação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso central representa uma das fronteiras mais promissoras da pesquisa biomédica atual. O eixo intestino-cérebro, uma via de comunicação bidirecional que envolve mecanismos neuroendócrinos, imunológicos e metabólicos, vem sendo associado ao desenvolvimento e à modulação de transtornos psiquiátricos, incluindo a depressão.

A depressão, considerada uma das doenças mais incapacitantes do mundo, nem sempre apresenta resposta satisfatória aos tratamentos convencionais, que geralmente envolvem fármacos antidepressivos e psicoterapia. Isso reforça a necessidade de explorar estratégias complementares baseadas em abordagens mais integrativas e menos invasivas.

Estudos recentes indicam que a microbiota intestinal exerce papel fundamental na homeostase do organismo, influenciando não apenas a digestão e a imunidade, mas também a produção de neurotransmissores e substâncias inflamatórias associadas à saúde mental. A modulação da microbiota, por meio de intervenções dietéticas ou do uso de probióticos e prebióticos, pode representar uma estratégia coadjuvante na prevenção e tratamento da depressão.

Dessa forma, este trabalho justifica-se pela necessidade de aprofundar o conhecimento sobre a conexão entre a saúde intestinal e o bem-estar mental, destacando o potencial da microbiota como alvo terapêutico no manejo da depressão.

3 OBJETIVOS

Analisar, com base em evidências científicas, a relação entre a microbiota intestinal e a depressão, considerando os mecanismos do eixo intestino-cérebro e suas possíveis implicações terapêuticas.

3.1 Objetivos Específicos

- Investigar os principais mecanismos fisiológicos que integram o eixo intestino-cérebro;
- Identificar alterações na composição da microbiota intestinal associadas a quadros depressivos;
- Avaliar a influência da disbiose no surgimento ou agravamento da depressão;
- Descrever os efeitos de intervenções que modulam a microbiota intestinal (como probióticos, prebióticos e dietas) no tratamento da depressão;
- Reunir evidências científicas que sustentem o potencial terapêutico da microbiota intestinal no contexto da saúde mental.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura, com o objetivo de reunir e analisar estudos científicos que abordem a relação entre a microbiota intestinal e a depressão, considerando os mecanismos fisiológicos do eixo intestino-cérebro e suas possíveis implicações clínicas.

A busca por publicações foi realizada entre março e abril de 2025, utilizando as bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, BIREME e Google Acadêmico. Os descritores utilizados, baseados nos vocabulários DeCS e MeSH, incluíram: “microbiota intestinal”, “depressão”, “eixo intestino-cérebro”, “neuroinflamação”, “disbiose”, “probióticos”, “prebióticos”, e “transtornos do humor”, combinados com os operadores booleanos AND e OR.

Critérios de inclusão:

- Artigos originais, revisões sistemáticas e revisões narrativas publicadas entre 2015 e 2025;
- Estudos disponíveis em português, inglês ou espanhol;
- Trabalhos que abordem a interação entre microbiota intestinal e saúde mental, especialmente depressão.

Critérios de exclusão:

- Estudos com foco exclusivo em doenças neurológicas degenerativas;
- Trabalhos duplicados entre bases;
- Artigos indisponíveis na íntegra ou sem revisão por pares;
- Materiais com linguagem exclusivamente técnica ou experimental sem aplicação clínica.

Após a triagem, os artigos selecionados foram lidos integralmente e analisados quanto aos seus objetivos, métodos, resultados e conclusões, com o intuito de identificar os principais achados relacionados à influência da microbiota intestinal na fisiopatologia e no tratamento da depressão.

5 DESENVOLVIMENTO

Mecanismos Fisiológicos do Eixo Intestino-Cérebro

O eixo microbiota-intestino-cérebro (EICB) é uma rede complexa que integra sinais neurais, imunes, endócrinos e metabólicos para regular funções cerebrais, incluindo humor, cognição e stress. A microbiota intestinal produz metabólitos como ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs: butirato, propionato, acetato), neurotransmissores ou seus precursores (por exemplo, triptofano para serotonina), participa da modulação da permeabilidade intestinal, do sistema imune local e sistêmico, e impacta o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)¹³.

Em condições de equilíbrio, a microbiota favorece a integridade da mucosa intestinal, mantendo as junções estreitas (*tight junctions*), o que reduz a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos e outros produtos microbianos pró-inflamatórios para a corrente sanguínea¹⁴. Contudo, sob estresse, dietas pobres em fibras ou uso de antibióticos, ocorre disbiose intestinal, que pode comprometer essas barreiras, ativar células imunes da mucosa, aumentar citocinas como IL-6, TNF- α e IL-1 β , e desencadear uma resposta inflamatória sistêmica¹⁵. Essa inflamação periférica, por sua vez, pode penetrar no SNC ou ativar microglia, induzir estresse oxidativo e neuroinflamação, diminuindo a expressão de fatores neurotróficos como BDNF, reduzindo a plasticidade neuronal e alterando os circuitos de neurotransmissores (serotonina, dopamina, GABA)¹⁶.

O nervo vago representa uma via neural direta para comunicação intestino-cérebro, conduzindo sinais sensoriais do intestino para o cérebro em resposta a estímulos como metabólitos ou produtos bacterianos. Estudos em modelos animais demonstram que estimulação vagal ou cirurgia de vagotomia modula efeitos comportamentais relacionados ao humor e à ansiedade¹⁷. A modulação hormonal, principalmente por meio do eixo HPA, também é central: cortisol elevado cronicamente pode retroalimentar disfunções intestinais e alterar flora intestinal, perpetuando o ciclo inflamatório¹⁸.

Alterações da Microbiota Intestinal em Quadros Depressivos

Vários estudos clínicos e de metagenômica detectaram diferenças consistentes na composição da microbiota em pessoas com depressão, incluindo diminuição da diversidade microbiana e redução de táxons produtores de SCFAs como

Faecalibacterium, *Roseburia*, *Coprococcus*^{19,20}. Um estudo *cross-sectional* recente, com cerca de 400 participantes no contexto do estudo PREDIMED-Plus, encontrou que indivíduos com depressão apresentavam abundâncias relativas menores de gêneros associados à produção microbiana benéfica e diferenças nos perfis de metabólitos fecais, incluindo ácidos orgânicos e lipídios correlacionados com os gêneros microbianos alterados²¹.

Estas alterações estão associadas também a um perfil inflamatório elevado. Há correlações entre níveis aumentados de IL-6, TNF- α , PCR (proteína C-reativa) e grupos microbianos pró-inflamatórios, além de evidências de desvio do metabolismo do triptofano para a via da quinurenina, o que reduz a produção de serotonina^{22,23}. Em alguns estudos, indivíduos com depressão tinham expressão reduzida de enzimas como a triptofano 2,3-dioxygenase moduladas pela inflamação, e aumento de metabólitos potencialmente neurotóxicos²⁴.

Disbiose como Fator de Surgimento ou Agravamento da Depressão

A disbiose intestinal — caracterizada por baixa diversidade, alterações nos principais filos bacterianos, menor abundância de bactérias benéficas e aumento de bactérias pró-inflamatórias — atua tanto como possível fator etiológico quanto como agravante de episódios depressivos. Estudos com modelos animais demonstram que transplante de microbiota de indivíduos deprimidos para camundongos *germ-free* induz comportamentos análogos à depressão²⁴.

O aumento de permeabilidade intestinal, ou *leaky gut*, facilita que produtos microbianos como LPS atinjam a circulação, estimulando a ativação de células imunes sistêmicas e promovendo inflamação crônica²⁵. Esse processo aciona o eixo HPA, resultando em secreção prolongada de corticosterona/cortisol, que afeta negativamente o hipocampo (redução da neurogênese, atrofia neuronal), favorecendo sintomas emocionais²⁶.

Adicionalmente, disfunções no metabolismo de neurotransmissores são observadas: o desvio do triptofano para a via da quinurenina produz metabólitos como quinurenina e quinurenina 3-hidroxilada, alguns neurotóxicos, que podem induzir estresse oxidativo; ao mesmo tempo, há menor disponibilidade de serotonina e alteração no metabolismo de GABA e dopamina²⁷.

Efeitos de Intervenções que Modulam a Microbiota no Tratamento da Depressão

Vários tipos de intervenção têm sido testados em humanos e modelos animais:

- ⇒ Probióticos e sinbióticos: Em um ensaio clínico randomizado, indivíduos com depressão moderada recebendo combinação de *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* durante 8 semanas mostraram redução significativa do escore de depressão em comparação com placebo²⁸. Um estudo subsequente demonstrou que probiótico combinado com tratamento convencional aumenta os níveis de BDNF e diminui marcadores inflamatórios em pacientes tratados²⁹.
- ⇒ Prebióticos: Consumo de fibras fermentáveis ou suplemento de galacto-oligosacarídeos mostrou aumentar a produção de SCFAs, melhorar perfil imunoinflamatório e reduzir sintomas depressivos associados³⁰.
- ⇒ Dietas: Intervenções dietéticas como a dieta mediterrânea, ricas em fibras, vegetais, peixes com ômega-3, e baixo teor de alimentos processados, mostraram associação com menor incidência de depressão e melhor resposta a tratamentos antidepressivos³¹. Estudo longitudinal do PREDIMED-Plus indicou que maior adesão à dieta mediterrânea estava correlacionada a microbiota intestinal mais saudável e menor prevalência de sintomas depressivos²¹.
- ⇒ Transplante de microbiota fecal (FMT) e uso de postbióticos: ainda emergentes, com estudos pilotos sugerindo benefícios em alteração de humor, redução de sintomas depressivos, mas com muitos desafios técnicos (padronização, segurança, efeitos a longo prazo)³².
- ⇒ Modulação farmacológica do microbioma: estudos exploratórios verificaram que antidepressivos podem influenciar a composição da microbiota, e que essa modulação pode mediar parte de seus efeitos terapêuticos ou modular sua eficácia³³.

Evidências Científicas para o Potencial Terapêutico da Microbiota na Saúde Mental

Meta-análises recentes consolidam que intervenções com probióticos, sinbióticos ou prebióticos resultam em melhora estatisticamente significativa dos

sintomas depressivos quando comparadas ao placebo, com tamanhos de efeito moderados a pequenos, dependendo da cepa, da dosagem e da população³⁴.

Estudos clínicos como os realizados no contexto do PREDIMED-Plus demonstram associação entre microbiota saudável e menor risco de depressão em populações envelhecidas com comorbidades metabólicas, sugerindo que modulações dietéticas ou com probióticos podem funcionar como estratégias preventivas²¹.

Além disso, biomarcadores emergentes (metabólitos microbianos, perfil aminoacídico, SCFAs, metabólitos da via da quinurenina) mostram correlação com severidade de sintomas depressivos e podem vir a ser utilizados para estratificar pacientes e personalizar intervenções terapêuticas³⁵.

Entretanto, limitações metodológicas incluem heterogeneidade entre estudos (cepas, doses, duração, desfechos), pequeno número de ensaios com follow-ups longos, populações variadas, efeitos de *confounders* como dieta, estilo de vida, uso de medicamentos, comorbidades.

Relação entre o uso de medicamentos psiquiátricos e a disbiose intestinal

O tratamento farmacológico da depressão e de outros transtornos psiquiátricos é fundamental para o controle dos sintomas, mas diversos estudos têm evidenciado que alguns medicamentos psicotrópicos podem interagir com a microbiota intestinal, alterando sua composição e função.

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como fluoxetina e sertralina, apresentam efeito antimicrobiano *in vitro* contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, impactando a abundância relativa de certos táxons bacterianos³⁶. Além disso, há relatos de que pacientes em uso prolongado de ISRS apresentam redução da diversidade bacteriana intestinal e modificações nos níveis de SCFAs, embora os achados ainda sejam inconsistentes³⁷.

Outros psicofármacos, como antipsicóticos atípicos (ex.: risperidona, olanzapina), também foram associados a alterações da microbiota, caracterizadas por aumento da proporção *Firmicutes/Bacteroidetes* e maior predisposição ao ganho de peso e resistência insulínica³⁸. Tais mudanças sugerem que a modulação microbiana pode participar dos efeitos metabólicos adversos desses fármacos.

Além disso, evidências indicam que a própria microbiota pode modular a resposta aos antidepressivos. Um estudo experimental demonstrou que a ausência de microbiota intestinal em camundongos reduziu a eficácia de antidepressivos

tricíclicos, possivelmente pela ausência de metabólitos bacterianos que participam da regulação da neurotransmissão³⁹. Esses achados sugerem uma relação bidirecional: enquanto os fármacos podem alterar a microbiota, esta, por sua vez, pode influenciar a efetividade do tratamento psiquiátrico.

Portanto, compreender as interações entre microbiota intestinal e medicamentos psicotrópicos abre uma nova perspectiva para a personalização terapêutica em psiquiatria. Estratégias combinadas, como o uso concomitante de probióticos ou prebióticos, vêm sendo estudadas para minimizar a disbiose induzida por fármacos e potencializar os efeitos antidepressivos⁴⁰.

6 CONCLUSÃO

O eixo intestino-cérebro representa uma via fundamental de comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central, o trato gastrointestinal, o sistema imunológico e a microbiota intestinal. A literatura revisada demonstra que alterações na composição microbiana — caracterizadas como disbiose — estão diretamente associadas ao surgimento e agravamento de quadros depressivos, mediadas por mecanismos que envolvem modulação imunoinflamatória, produção de metabólitos microbianos, regulação neuroendócrina e síntese de neurotransmissores.

Diversos estudos apontam que indivíduos com depressão apresentam redução da diversidade bacteriana intestinal, diminuição de gêneros produtores de ácidos graxos de cadeia curta e aumento de microrganismos pró-inflamatórios. Essa configuração microbiana favorece a ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a permeabilidade intestinal aumentada e a neuroinflamação, processos intimamente ligados à fisiopatologia dos transtornos de humor.

Intervenções que modulam a microbiota, como probióticos, prebióticos, dietas balanceadas e, em fase experimental, transplante de microbiota fecal, demonstram resultados promissores na redução dos sintomas depressivos e na melhora de marcadores inflamatórios e neuroquímicos. Ademais, a interação entre medicamentos psicotrópicos e a microbiota sugere que o microbioma intestinal pode influenciar tanto a eficácia quanto os efeitos adversos dos tratamentos farmacológicos, abrindo caminho para estratégias terapêuticas combinadas e mais personalizadas.

Conclui-se que a microbiota intestinal exerce papel relevante na regulação do humor e que seu estudo amplia as possibilidades de prevenção e tratamento da depressão. Contudo, ainda há desafios, como a padronização de cepas probióticas, a definição de doses, a duração dos tratamentos e o seguimento a longo prazo. Portanto, é essencial o desenvolvimento de ensaios clínicos robustos e multidisciplinares que consolidem o potencial terapêutico da microbiota e permitam integrar esse conhecimento à prática clínica em saúde mental.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Constitution of the World Health Organization. Geneva: WHO; 2006.
2. Organização Mundial da Saúde (OMS). Saúde Mental. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>. Acesso em: 28 mar. 2025.
3. World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: WHO; 2017.
4. World Health Organization. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. Geneva: WHO; 2021.
5. Lopes LFML. Gut-brain axis: the relationship between intestinal microbiota and mental health. U.Porto. 2024.
6. Reyes-Martínez S, Segura-Real L, Gómez-García AP, Tesoro-Cruz E, Constantino-Jonapa LA, Amedei A, Aguirre-García MM. Neuroinflammation, Microbiota-Gut-Brain Axis, and Depression: The Vicious Circle. *J Integr Neurosci*. 2023, 22(3):65.
7. Otte C, Gold SM, Penninx BW, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16065.
8. Sherwin E, Sandhu KV, Dinan TG, Cryan JF. May the force be with you: the light and dark sides of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatry. *CNS Drugs*. 2016; 30(11):1019–41.
9. Nesi GA, Franco MR, Capel LMM. The disbiosis of the intestinal microbiota, its association in the development of neurodegenerative diseases and their possible treatments. *Brazilian Journal of Development*. 2020, 6(8): 63306-63326.
10. Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S. From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*. 2016; 21(6):738–48.
11. Gupta SK, Vyavahare S, Duchesne Blanes IL, Berger F, Isales C, Fulzele S. Microbiota-derived tryptophan metabolism: Impacts on health, aging, and disease. *Exp Gerontol*. 2023, 183:112319.
12. Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2018; 228:13–9.
13. Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CS, Sandhu KV, Bastiaanssen TF, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013.

14. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):263-75.
15. Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*. 2013;36(5):305-12.
16. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22-34.
17. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16050-5.
18. Cowan CS, Hoban AE, Ventura-Silva AP, Dinan TG, Cryan JF. Gutsy moves: the amygdala as a critical node in microbiota to brain signaling. *Front Integr Neurosci*. 2018;12:33.
19. Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2015;48:186-94.
20. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*. 2016;82:109-18.
21. Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME. Systematic review of gut microbiota and major depression. *Front Psychiatry*. 2019;10:34.
22. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
23. Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*. 2016;21(6):786-96.
24. Zheng P, Zeng B, Liu M, Chen J, Pan J, Han Y, et al. The gut microbiome modulates response to antidepressant treatment in major depressive disorder: a prospective randomized clinical study. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):164.
25. Hoban AE, Moloney RD, Golubeva AV, Neufeld KM, O'Sullivan O, Patterson E, et al. Behavioural and neurochemical consequences of chronic gut microbiota depletion during adulthood in the rat. *Neuroscience*. 2016;339:463-77.
26. Bahr SM, Weidemann BJ, Castro AN, Walsh JW, deLeon O, Burnett CM, et al. Risperidone-induced weight gain is mediated through shifts in the gut microbiome and suppression of energy expenditure. *EBioMedicine*. 2015;2(11):1725-34.

27. El Aidy S, Kunze W, Bienenstock J, Kleerebezem M. The microbiota and the gut-brain axis: insights from the temporal and spatial organization of the intestinal tract. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(4):405-10.
28. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*. 2011;105(5):755-64.
29. Wallace CJ, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2017;16:14.
30. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;102:13-23.
31. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. 2019;24(7):965-86.
32. Ng QX, Peters C, Ho CY, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2018;228:13-9.
33. El Dib R, Tougas-Sanchez D, Kapoor A, Siegel A, Syed S, Farrokhyar F. Probiotics for the treatment of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2021;142:110353.
34. Zandifar A, Ziafat K, Asad A, Boroujeni SR, Sadeghi A, Rezaei S, et al. The effect of prebiotics and probiotics on levels of depression, anxiety, and stress in adults: a randomized controlled trial. *Nutr Neurosci*. 2025;28(3):221-32.
35. Zhu H, Xu J, Chen Y, Yuan Y, Xu L, Tan Z, et al. A psychobiotic approach to the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;307:98-110.
36. Cusotto S, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Psychotropics and the Microbiome: a new paradigm for psychotropic drug action. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;92:1-7.
37. Hoban AE, Moloney RD, Golubeva AV, McVey Neufeld KA, O'Sullivan O, Patterson E, et al. Behavioural and neurochemical consequences of chronic gut microbiota depletion during adulthood in the rat. *Neuroscience*. 2016;339:463-77.
38. Bahr SM, Tyler BC, Wooldridge N, Butcher BD, Burns TL, Teesch LM, et al. Use of risperidone in children is associated with impaired gut microbiome and metabolome function. *Transl Psychiatry*. 2015;5(9):e652.
39. Zheng P, Zeng B, Liu M, Chen J, Pan J, Han Y, et al. The gut microbiome modulates response to antidepressant treatment in major depressive disorder: a prospective randomized clinical study. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):164.

40. Wallace CJ, Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2017;16:14.