

DOI: <https://doi.org/10.61085/rechhc.v4i1.176>

Passo Fundo, v. 4, n. 1, p. 52-64, janeiro-junho, 2024 - ISSN 2675-6919

Psicobióticos no tratamento da depressão e ansiedade: uma revisão sistemática

Gabriele Luiza Alba^a, Vitória Citolin Crestani^b, Charise Dallazem Bertol^c, Tatiana Staudt^d, Ana Caroline Tissiani^e, Nathalia de Souza Rodrigues^f

a. Graduada em Farmácia pela Universidade de Passo Fundo (UPF).

E-mail: gabi.alba73@gmail.com | ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6324-8161>

b. Graduada em Farmácia pela Universidade de Passo Fundo (UPF).

E-mail: 184193@upf.br | ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-3714-2707>

c. Doutora em Ciências Farmacêuticas (UFRGS-2017). Mestre em Farmácia (UFSC- 2009).

Graduada em Farmácia (UPF- 2004). Docente do Curso de Farmácia, do Programa de Pós-Graduação em Envelhecimento Humano e do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia de Alimentos na Universidade de Passo Fundo.

E-mail: charise@upf.br | ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7596-315X>

d. Graduada em Farmácia pela Universidade de Passo Fundo (UPF), em 2002. Doutoranda/ Mestre em Envelhecimento Humano e Docente do Curso de Farmácia na Universidade de Passo Fundo.

E-mail: tatianas@upf.br | ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7622-1916>

e. Graduada em Biomedicina pela Universidade de Cruz Alta (UNICRUZ), em 2018. Doutora em Envelhecimento Humano e Mestre em Ciências pela Universidade de Passo Fundo (UPF). Docente do Curso de Biomedicina da URI-Erechim/RS.

E-mail: ana.c.t@hotmail.com | ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9715-2283>

f. Graduada em Farmácia pela Universidade de Passo Fundo (UPF).

E-mail: 187845@upf.br | ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0165-9363>

Resumo

Objetivo: verificar a eficácia dos psicobióticos, um tipo de probiótico, no tratamento da depressão e da ansiedade, considerando a conexão entre o sistema nervoso e a microbiota intestinal. **Métodos:** foi realizada uma revisão sistemática, incluindo estudos de coorte e ensaios clínicos que avaliaram o uso de probióticos no tratamento desses transtornos.

Resultados e Discussão: a análise incluiu 15 artigos. Os resultados indicaram que 100% dos indivíduos com depressão e ansiedade melhoraram seus sintomas. Além disso, 60% dos participantes com apenas ansiedade e 72,7% daqueles com apenas depressão também apresentaram melhorias. A maioria dos estudos teve baixo risco de

Endereço correspondente / Correspondence address

Hospital de Clínicas de Passo Fundo - Rua Tiradentes, 295 - Passo Fundo/RS - Brasil.
CEP 99010-260

viés, confirmando os benefícios dos psicobióticos. **Conclusão:** este estudo reforça a eficácia dos psicobióticos, destacando *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus acidophilus*, no tratamento da depressão e da ansiedade, ressaltando o papel do eixo intestino-cérebro. Ainda são necessárias mais pesquisas para confirmar esses achados.

Descriptores: Probióticos; Depressão; Ansiedade.

Psicobióticos en el tratamiento de la depresión y la ansiedad: una revisión sistemática

Resumen

Objetivos: para verificar la eficacia de los psicobióticos, un tipo de probiótico, en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, considerando la conexión entre el sistema nervioso y la microbiota intestinal. **Métodos:** se realizó una revisión sistemática, incluyendo estudios de cohorte y ensayos clínicos que evaluaron el uso de probióticos en el tratamiento de estos trastornos. **Resultados y Discusión:** el análisis incluyó 15 artículos. Los resultados indicaron que el 100% de los individuos con depresión y ansiedad mejoraron sus síntomas. Además, el 60% de los participantes con solo ansiedad y el 72,7% de aquellos con solo depresión también mostraron mejoras. La mayoría de los estudios presentaron un bajo riesgo de sesgo, confirmando los beneficios de los psicobióticos. **Conclusión:** este estudio refuerza la eficacia de los psicobióticos, destacando *Bifidobacterium longum* y *Lactobacillus acidophilus*, en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, destacando el papel del eje intestino-cerebro. Se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos.

Descriptores: Probióticos; Depresión; Ansiedad.

Psychobiotics in the treatment of depression and anxiety: a systematic review

Abstract

Objective: to verify the efficacy of psychobiotics, a type of probiotic, in treating depression and anxiety, considering the connection between the nervous system and intestinal microbiota. **Methods:** a systematic review was conducted, including cohort studies and clinical trials that evaluated the use of probiotics in treating these disorders. **Results and Discussion:** the analysis included 15 articles. Results indicated that 100% of individuals with depression and anxiety improved symptoms. Additionally, 60% of participants with only anxiety and 72.7% of those with only depression also showed improvements. Most studies had a low risk of bias, confirming psychobiotics' benefits. **Conclusion:** this study reinforces the effectiveness

of psychobiotics, highlighting *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus acidophilus*, in the treatment of depression and anxiety, highlighting the role of the gut-brain axis. More research is needed to confirm these findings.

Descriptors: Probiotics; Depression; Anxiety.

Introdução

O microbioma intestinal, composto por milhares de microrganismos, é essencial para a saúde, entre outros motivos, porque produzem moléculas neuroativas como serotonina, dopamina, noradrenalina e ácido gama-aminobutírico (GABA).¹ Essas substâncias, que atuam como neurotransmissores, influenciam diretamente o eixo intestino-cérebro, regulando o desenvolvimento neurológico e o comportamento, modulados por fatores como via de parto, dieta e medicamentos.^{2,3}

A comunicação da microbiota com o cérebro ocorre pelas vias imunológica, nervo vago e neuroendócrina.⁴ Em condições normais, hospedeiro e microrganismos coexistem em equilíbrio, mas fatores como estresse podem causar disbiose, o que está associada a maior vulnerabilidade a transtornos como ansiedade e depressão.⁵ A relação entre saúde mental e intestinal é bidirecional; transtornos psiquiátricos frequentemente observados em indivíduos com problemas intestinais.⁴

Os probióticos, definidos como microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde quando administrados em quantidades adequadas, podem restaurar o equilíbrio intestinal, modulando a permeabilidade, inflamação e a produção de Ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs).⁶ Quando usados para tratar sintomas psiquiátricos, como ansiedade e depressão, são chamados psicobióticos.^{2,4,7} Esses microrganismos influenciam neurotransmissores, humor e memória, regulando o estresse e a inflamação. Estudos mostram seu potencial no tratamento de depressão e ansiedade, já que a microbiota impacta diretamente redes associadas a afetos negativos, como medo e tristeza.⁷⁻⁹ O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática sobre a eficácia dos psicobióticos no tratamento da depressão e ansiedade, incluindo uma análise das cepas e dosagens utilizadas, fornecendo uma base sólida para futuras diretrizes clínicas no manejo desses transtornos.

Materiais e métodos

Esta revisão sistemática tem como objetivo explorar as evidências sobre a eficácia dos probióticos no tratamento da depressão e ansiedade, além de investigar as principais cepas bacterianas, doses e dosagens utilizadas. A busca foi realizada na Biblioteca Virtual em Saúde, nas bases MEDLINE e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), com os descritores '*probiotics*' AND '*depression*' AND '*anxiety*' AND '*therapeutics*', abrangendo os anos de 2019 a 2023.

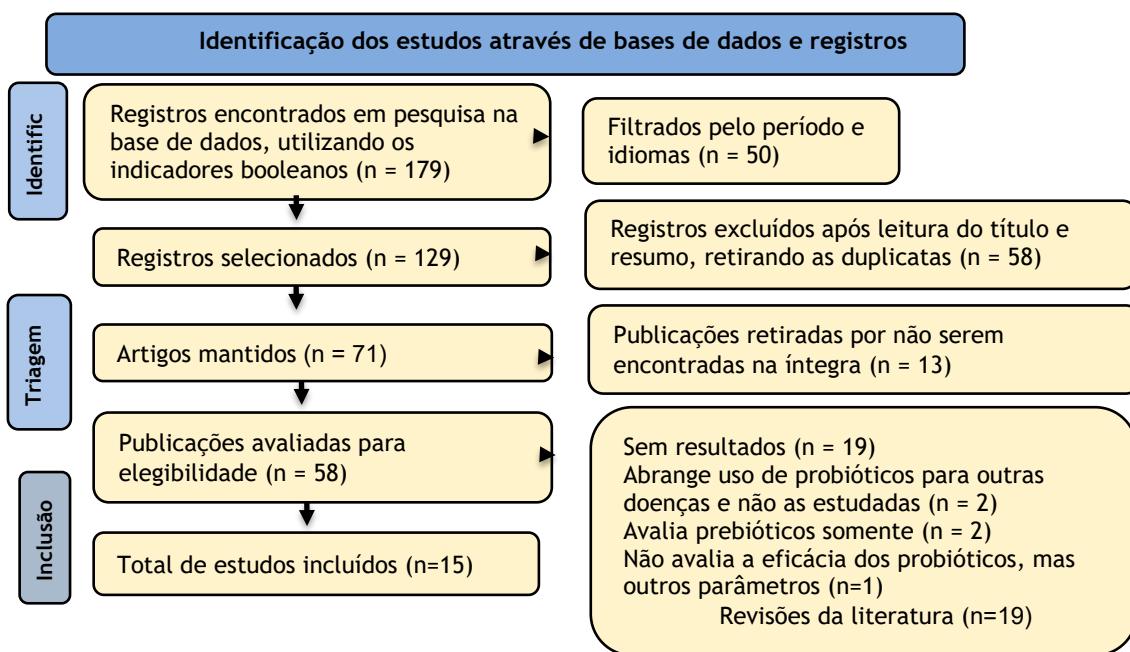
A seleção dos artigos incluiu leitura de títulos e resumos, com análise completa em casos de incerteza. Foram incluídos 14 ensaios clínicos e 1 estudo de coorte, que utilizaram questionários para avaliar depressão e/ou ansiedade. Estudos que investigaram apenas prebióticos, outros parâmetros, ou que não estavam disponíveis na íntegra foram excluídos. Revisões sistemáticas, estudos com animais e integrativos também foram excluídos, seguindo o protocolo PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises).

A extração de dados seguiu a abordagem PICO: Participantes (incluindo características demográficas e diagnósticas), Intervenções (tipo, intensidade, duração), Comparação (tratamento usual ou controle) e Desfechos (escala utilizadas) e eficácia. O risco de viés foi avaliado com a ferramenta Rob 2, considerando randomização, desvios, dados ausentes, medição e seleção de desfechos, sendo os resultados classificados como baixo risco, algumas preocupações ou alto risco.

Resultados e discussão

O desfecho primário esperado foi elucidar a eficácia psiquiátrica da administração de probióticos na depressão e ansiedade, utilizando pelo menos uma escala psicológica para avaliação dos sintomas. Secundariamente, a análise inclui as cepas probióticas que produzem resultados positivos de forma mais consistente e as dosagens predominantemente usadas. De acordo com a Figura 1, 15 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática sobre o uso de psicobióticos na depressão.

Figura 1 - Fluxograma Prisma de seleção dos artigos utilizados na revisão sistemática



Fonte: Adaptado de PRISMA 2020 flow diagram for new systematic reviews which included searches of databases and registers only.

Os dados foram extraídos dos artigos considerando a abordagem PICO,¹⁰ além de dados sobre a eficácia dos probióticos, tipo de estudo e limitações descritas nos artigos.

Estudo	P: população	I: intervenção	C: comparação	O: desfecho(s)	Resultados
11	18-65 anos com depressão/ansiedade, sem uso de antidepressivos	Cápsulas com 40 cepas (não mencionadas), 3X/dia por 8 semanas	Sem grupo controle	Escala de Transtorno de Ansiedade Generalizada (GAD), Escala de Transtorno de Ansiedade de Montgomery (MADRS)	Intervenção segura e tolerável; redução de ansiedade e depressão
12	18-85 anos com Doença Arterial Coronária (DAC)	<i>L. rhamnosus</i> 1,9×10 ⁹ UFC/dia por 2 meses	Placebo, randomizado, duplo-cego	Inventário de Depressão de Beck (BDI), Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberger (STAI)	Probióticos + inulina reduziram sintomas; probiótico isolado com menor efeito
13	65-85 anos	Várias cepas (1,12×10 ¹¹ UFC), 2x/dia por 2 meses	Sem controle	Inventário de Depressão de Hamilton (CES-D), STAI, inflamação	Redução de depressão nos inflamados; ansiedade não alterada
14	Síndrome do Intestino Irritável (SII) com depressão/ansiedade leves	<i>B. longum</i> 1714® e 35624®, 1×10 ⁹ UFC/dia por 2 meses	Placebo, sem randomização	Inventário de Depressão e Ansiedade de Hamilton (HANDS-D), HANDS-A	Redução progressiva de depressão e ansiedade até a semana 16
15	Diabéticos com DAC (45-85 anos)	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>B. bifidum</i> , 8×10 ⁹ UFC/dia por 12 semanas	Placebo, randomizado, duplo-cego	BDI, Inventário de Ansiedade de Beck (BAI)	Melhoras significativas nos indicadores de saúde mental
16	Indivíduos com 24,2 ± 3,4 anos	<i>B. longum</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. plantarum</i> (doses variadas), duração não mencionada	Placebo, duplo-cego, randomizado	Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)	Redução de escores de HADS, mas não significativa
17	18-65 anos, sem diagnóstico psiquiátrico	Mistura de 8 cepas (doses variadas), por 8 semanas	Placebo, randomizado	BAI	Sem efeito significativo em ansiedade ou depressão

Estudo	P: população	I: intervenção	C: comparação	O: desfecho(s)	Resultados
18	Moderados transtornos psicológicos (18-65 anos)	<i>B. longum</i> subsp. <i>longum</i> e <i>infantis</i> , 0,25×10 ¹⁰ UFC/dia por 12 semanas	Placebo, randomizado, duplo-cego	BAI, BDI	Redução significativa de ansiedade e depressão
19	Indivíduos depressão utilizando Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS)	<i>C. butyricum</i> MIYAIRI588, 60 mg/dia por 8 semanas	Controle, randomizado	BAI, BDI	Eficaz e bem tolerado em combinação com antidepressivos
20	Indivíduos que realizam hemodiálise frequentemente (30-65 anos)	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> (doses variadas), 12 semanas	Placebo, randomizado, duplo-cego	HADS-D, HADS-A	Melhora em sintomas de depressão
21	Gestantes obesas	<i>L. rhamnosus</i> HN001, <i>B. animalis</i> <i>lactis</i> , 1×10 ¹⁰ UFC/dia até 6 meses após o parto	Placebo, randomizado, duplo-cego	Escala de Depressão Pós-Parto de Edinburg (EPDS)	Impacto modesto nos sintomas depressivos
22	Estudantes (18-24 anos)	Mistura de 6 cepas, 2x/dia por 15 dias	Placebo, randomizado	HAMD, HAMA	Redução de ansiedade e restauração da microbiota
23	Depressão diagnosticada	Bio-Kult® (múltiplas cepas), 2×10 ⁹ UFC/cápsula/dia por 4 semanas	Placebo, randomizado, duplo-cego	STAI	Redução significativa de depressão
24	18-65 anos sem doenças psiquiátricas	<i>L. helveticus</i> , <i>B. longum</i> , 1,3×10 ⁹ UFC/dia por 4 semanas	Placebo, randomizado	STAI	Sem melhora significativa
25	Estudantes em exames finais	<i>L. plantarum</i> , 1,5×10 ¹⁰ UFC/sachê, 2x/dia por 3 semanas	Placebo, randomizado	HAMA, HAMD	Redução de ansiedade, depressão e insônia

Quadro 1 - Análise dos artigos de acordo com a abordagem PICO, contendo características da população utilizada nos estudos, a intervenção utilizada, forma de controle dos grupos (se houver), randomização e duplo-cego (se aplicável), e a eficácia dos probióticos.

Fonte: o autor (2024).

Nesta revisão foram incluídos 11 ensaios clínicos randomizados, 3 ensaios clínicos não randomizados^{11,14,22} e 1 estudo de coorte.¹⁹ A análise do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados analisados nesta revisão, conforme sugerido pelo Protocolo PRISMA, pode ser vista na Figura 2; 50% dos estudos apresentaram baixo risco de viés, 25% apresentaram algumas preocupações e 25% alto risco de viés.

Figura 2 - Análise do risco de viés dos ensaios randomizados

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	Total
Raygan, Ostadmohammadi e Asemi, 2019	●	●	●	●	●	●
Moludi <i>et al.</i> , 2021	●	●	●	●	●	●
Bourdel-Marchasson <i>et al.</i> , 2020	●	●	●	●	●	●
Rode <i>et al.</i> , 2022	●	●	●	●	●	●
Freijy <i>et al.</i> , 2023	●	●	●	●	●	●
Inoue <i>et al.</i> , 2018	●	●	●	●	●	●
Zhu <i>et al.</i> , 2023	●	●	●	●	●	●
Haghigheh, Rajabi and Mohammadshahi, 2019	●	●	●	●	●	●
Hulkonen <i>et al.</i> , 2021	●	●	●	●	●	●
Baião <i>et al.</i> , 2023	●	●	●	●	●	●
Morales-Torres <i>et al.</i> , 2023	●	●	●	●	●	●
● Risco baixo	D1: Processo de randomização					
● Algumas preocupações	D2: Desvios da intervenção pretendida					
● Risco alto	D3: Dados ausentes					
	D4: Mensuração dos resultados					

Fonte: o autor (2024).

Os estudos analisados confirmam os benefícios dos psicobióticos no tratamento da depressão e do Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG). A depressão, que afeta milhões globalmente, apresenta alta comorbidade com a ansiedade, tornando essas condições mais resistentes ao tratamento e aumentando o risco de suicídio.²⁶⁻²⁸ O tratamento farmacológico não garante remissão completa e tem alta taxa de recaída. Já o TAG, caracterizado por preocupações excessivas e sintomas físicos, afeta o desempenho diário, com menos de 50% dos pacientes atingindo remissão

completa.^{29,30} A relação entre microbiota intestinal e esses transtornos destaca o potencial da suplementação com probióticos.⁶ Entre os estudos, as cepas mais usadas foram *Bifidobacterium longum* (8 estudos) e *Lactobacillus acidophilus* (6), com tratamentos de 3 a 12 semanas e doses de 7×10^7 a 1×10^{10} UFC/dia. Apenas dois estudos não observaram melhora significativa, ambos incluindo indivíduos sem sintomas.^{11,15} Por outro lado, ensaios com pacientes sintomáticos relataram resultados positivos.^{11,13,17,20}

A combinação de probióticos com prebióticos (simbióticos) apresentou resultados mistos. Alguns estudos observaram maior eficácia com simbióticos,^{12,20} enquanto outro não identificou diferenças significativas.¹⁷ A suplementação parece mais eficaz em pacientes com disbiose, sugerindo que a análise da microbiota pode ser crucial para personalizar intervenções.^{12,15,23-25}

Apesar de limitações como a heterogeneidade em cepas, duração e dosagem, os psicobióticos demonstram potencial como terapia adjuvante para depressão e ansiedade, seja isoladamente ou combinados com antidepressivos. Mais estudos são necessários para entender seus mecanismos de ação e identificar os pacientes que mais podem se beneficiar.

Conclusão

O uso de psicobióticos, especialmente *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus acidophilus*, pode ser uma estratégia coadjuvante no manejo da depressão, embora a magnitude de seus efeitos ainda não esteja plenamente esclarecida. Apesar da relação evidente entre o eixo intestino-cérebro e os benefícios dos probióticos, limitações como a heterogeneidade das intervenções e o foco em indivíduos saudáveis dificultam a generalização dos resultados. Ainda são necessárias mais pesquisas rigorosas para confirmar e ampliar esses achados.

Referências

1. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci* 2022;23(19):11245.
2. Drljača J, Milošević N, Milanović M, Abenavoli L, Milić N. When the microbiome helps the brain-current evidence. *CNS Neurosci Ther* 2023;1-16.
3. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress* 2017;7:124-136.
4. Smith KS, Greene MW, Babu JR, Frugé AD. Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. *Nutr Neurosci* 2021;24(12):963-977.
5. Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC. Microbes and mental health: A review. *Brain Behav Immun* [homepage on the Internet] 2017 [cited 2023 Apr 22];66:9-17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28131791/>
6. Vitellio P, Chira A, Angelis M De, Dumitrescu DL, Portincasa P. Probiotics in Psychosocial Stress and Anxiety. A Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* 2020;29(1):77-83.
7. Wall R, Cryan JF, Paul Ross R, Fitzgerald GF, Dinan TG, Stanton C. Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Adv Exp Med Biol* [homepage on the Internet] 2014 [cited 2023 May 18];817:221-239. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4939-0897-4_10
8. Zendeboodi F, Khorshidian N, Mortazavian AM, Cruz AG da. Probiotic: conceptualization from a new approach. *Curr Opin Food Sci* 2020;32:103-123.
9. Bajaga Yadav S, Klieve Athol V, J Dart Peter, L Bryden Wayne. Probiotics in Animal Nutrition - production, impact and regulation. *Food and Agriculture Organization of the United Nations*. 2016;179:5.
10. Santos CM da C, Pimenta CA de M, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem* 2007;15(3):508-511.
11. Meyyappan AC, Forth E, Milev R. Microbial Ecosystem Therapeutic-2 Intervention in People With Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: Phase 1, Open-Label Study. *Interact J Med Res* 2022;11(1):e32234 <https://www.i-jmr.org/2022/1/e32234> [homepage on the Internet] 2022 [cited 2023 Jun 30];11(1):e32234. Available from:

<https://www.i-jmr.org/2022/1/e32234>

12. Moludi J, Khedmatgozar H, Nachvak SM, Abdollahzad H, Moradinazar M, Sadeghpour tabaei A. 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. <https://doi.org/101080/1028415X20211889451> [homepage on the Internet] 2021 [cited 2023 Jul 17];25(8):1659–1668. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1028415X.2021.1889451>
13. Bourdel-Marchasson I, Ostan R, Regueme SC, *et al.* Quality of Life: Psychological Symptoms—Effects of a 2-Month Healthy Diet and Nutraceutical Intervention; A Randomized, Open-Label Intervention Trial (RISTOMED). *Nutrients* 2020, Vol 12, Page 800 [homepage on the Internet] 2020 [cited 2023 Jul 17];12(3):800. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/800/htm>
14. Groeger D, Murphy EF, Tan HTT, Larsen IS, O'Neill I, Quigley EMM. Interactions between symptoms and psychological status in irritable bowel syndrome: An exploratory study of the impact of a probiotic combination. *Neurogastroenterology & Motility* [homepage on the Internet] 2023 [cited 2023 Jun 30];35(1):e14477. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/nmo.14477>
15. Raygan F, Ostadmohammadi V, Asemi Z. The effects of probiotic and selenium co-supplementation on mental health parameters and metabolic profiles in type 2 diabetic patients with coronary heart disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition* 2019;38(4):1594–1598.
16. Rode J, Edebol Carlman HMT, König J, *et al.* Multi-Strain Probiotic Mixture Affects Brain Morphology and Resting State Brain Function in Healthy Subjects: An RCT. *Cells* [homepage on the Internet] 2022 [cited 2023 Jun 30];11(18):2922. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/18/2922/htm>
17. Freijy TM, Cribb L, Oliver G, *et al.* Effects of a high-prebiotic diet versus probiotic supplements versus synbiotics on adult mental health: The “Gut Feelings” randomised controlled trial. *Front Neurosci* 2023;16:1097278.
18. Inoue T, Kobayashi Y, Mori N, *et al.* Effect of combined bifidobacteria supplementation and resistance training on cognitive function, body composition and bowel habits of healthy elderly subjects. <https://doi.org/103920/BM20170193> [homepage on the Internet] 2018 [cited 2023 Jul 17];9(6):843–853. Available from: <https://www.wageningenacademic.com/>

doi/10.3920/BM2017.0193

19. Miyaoka T, Kanayama M, Wake R, *et al.* Clostridium butyricum MIYAIRI 588 as Adjunctive Therapy for Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: A Prospective Open-Label Trial. *Clin Neuropharmacol* [homepage on the Internet] 2018 [cited 2023 Jun 30];41(5):151–155. Available from: https://journals.lww.com/clinicalneuropharm/Fulltext/2018/09000/Clostridium_butyricum_MIYAIRI_588_as_Adjunctive.1.aspx
20. Haghigat N, Rajabi S, Mohammadshahi M. Effect of symbiotic and probiotic supplementation on serum brain-derived neurotrophic factor level, depression and anxiety symptoms in hemodialysis patients: a randomized, double-blinded, clinical trial. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1646975> [homepage on the Internet] 2019 [cited 2023 Jun 30];24(6):490–499. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1028415X.2019.1646975>
21. Hulkonen P, Kataja EL, Vahlberg T, *et al.* The efficacy of probiotics and/or n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids intervention on maternal prenatal and postnatal depressive and anxiety symptoms among overweight and obese women. *J Affect Disord* 2021;289:21–30.
22. Qin Q, Liu H, Yang Y, *et al.* Probiotic Supplement Preparation Relieves Test Anxiety by Regulating Intestinal Microbiota in College Students. *Dis Markers* 2021;2021.
23. Baião R, Capitão LP, Higgins C, Browning M, Harmer CJ, Burnet PWJ. Multispecies probiotic administration reduces emotional salience and improves mood in subjects with moderate depression: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Psychol Med* [homepage on the Internet] 2023 [cited 2023 Jun 30];53(8):3437–3447. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/multispecies-probiotic-administration-reduces-emotional-salience-and-improves-mood-in-subjects-with-moderate-depression-a-randomised-doubleblind-placebocontrolled-study/F62A2E96175FC7E2A3D77A797AA41039>
24. Morales-Torres R, Carrasco-Gubernatis C, Grasso-Cladera A, Cosmelli D, Parada FJ, Palacios-García I. Psychobiotic Effects on Anxiety Are Modulated by Lifestyle Behaviors: A Randomized Placebo-Controlled Trial on Healthy Adults. *Nutrients* [homepage on the Internet] 2023 [cited 2023 Jun 30];15(7):1706. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/7/1706/htm>

25. Zhu R, Fang Y, Li H, *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. *Front Immunol* 2023;14:1158137.
26. Altar CA. Neurotrophins and depression. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20(2):59–62.
27. World Health Organization. Mental disorders [Homepage on the Internet]. 2022 [cited 2023 Mar 19];Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
28. Dib R El, Periyasamy AG, Barros JL de, *et al.* Probiotics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr ESPEN* 2021;45:75–90.
29. Souza FGM. Tratamento da depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 1999;18–23.
30. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013;74(10):720–726.