Research, Society and Development, v. 13, n. 4, e0413445472, 2024
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v13i4.45472

Microbiota intestinal e saúde mental: Uma revisão abrangente da literatura e perspectivas terapêuticas

Intestinal microbiota and mental health: A comprehensive literature review and therapeutic perspectives

Microbiota intestinal y salud mental: Una revisión exhaustiva de la literatura y perspectivas terapéuticas

Recebido: 27/03/2024 | Revisado: 02/04/2024 | Aceitado: 03/04/2024 | Publicado: 05/04/2024

Luiz Henrique Cunha dos Santos
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-7593-515X
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: luizhenriquecunhadossantos@gmail.com
Matheus Claizoni dos Santos Silva
ORCID: https://orcid.org/0009-0004-4847-4261
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: mclaizoni@gmail.com
Juliana Albuquerque Freyre Costa
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-9429-7843
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: jufreyrecosta@gmail.com
Marcus Antonio Lessa Silva Junior
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-8296-5468
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: marcusantoniolessasilva@gmail.com
Luma Vitória Rios do Rêgo
ORCID: https://orcid.org/0009-0009-1156-8770
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: lumarego.05@hotmail.com
Larissa Andrade de Mendonça
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-5348-8088
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: larissa.andrademendonca1998@gmail.com
Ramiro Becker Filho
ORCID: https://orcid.org/0009-0005-2068-0829
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: rbf@gruporbecker.com.br
Débora Wanderley Albanez Falcão
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-8045-3565
Faculdade Pernambucana de Saúde, Brasil
E-mail: deboraalbanez27@gmail.com
Ayana Kalina de Araujo Silva
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-2684-2192
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: ayanakalina@hotmail.com
Manoela Alves Bezerra Lins
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-0276-0775
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail:manoela.alvesbzr@gmail.com
Matheus José de Carvalho Alves
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-4374-3619
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: matheus.navy@hotmail.com

Resumo
Este estudo tem como objetivo compreender a complexa relação entre a microbiota intestinal e a saúde mental, explorando o mecanismo pelo qual essa interação pode ocorrer, os principais transtornos neuropsicológicos e as potenciais implicações terapêuticas. Metodologicamente, foi realizada uma revisão abrangente da literatura, com foco em estudos dos últimos 20 anos obtidos na base de dados da National Library of Medicine (PubMed). A seção de resultados e discussão revelou correlações significativas entre a microbiota intestinal e diversos distúrbios de saúde

mental, incluindo ansiedade, depressão, estresse, esquizofrenia e psicose. O eixo intestino-cérebro surgiu como um mediador crucial, influenciando a produção de neurotransmissores, respostas imunes e comportamentos emocionais. A suplementação probiótica e intervenções dietéticas mostraram-se promissoras como abordagens terapêuticas complementares, potencialmente aliviando sintomas associados a condições de saúde mental. Em conclusão, esta revisão destaca a complexa interação entre a microbiota intestinal e o bem-estar mental, destacando a necessidade de mais pesquisas para destacar os mecanismos subjacentes e traduzir as descobertas para a prática clínica. Ao avançar em nossa compreensão dessa relação, podemos abrir caminho para abordagens completas no cuidado da saúde mental, moldando o futuro da medicina.
Palavras-chave: Microbiota intestinal; Saúde mental; Ansiedade; Depressão; Terapia probiótica.

Abstract
This study aims to understand the complex relationship between intestinal microbiota and mental health, exploring the mechanism by which this interaction may occur, the major neuropsychological disorders involved, and potential therapeutic implications. Methodologically, a comprehensive literature review was conducted, focusing on studies from the past 20 years obtained from the National Library of Medicine database (PubMed). The results and discussion section revealed significant correlations between intestinal microbiota and various mental health disorders, including anxiety, depression, stress, schizophrenia, and psychosis. The gut-brain axis emerged as a crucial mediator, influencing neurotransmitter production, immune responses, and emotional behaviors. Probiotic supplementation and dietary interventions have shown promise as complementary therapeutic approaches, potentially alleviating symptoms associated with mental health conditions. In conclusion, this review highlights the complex interplay between intestinal microbiota and mental well-being, underscoring the need for further research to elucidate underlying mechanisms and translate findings into clinical practice. By advancing our understanding of this relationship, we can pave the way for comprehensive approaches to mental health care, shaping the future of medicine.
Keywords: Intestinal microbiota; Mental health; Anxiety; Depression; Probiotic therapy.

Resumen
Este estudio tiene como objetivo comprender la compleja relación entre la microbiota intestinal y la salud mental, explorando el mecanismo por el cual esta interacción puede ocurrir, los principales trastornos neuropsicológicos involucrados y las posibles implicaciones terapéuticas. Metodológicamente, se realizó una revisión exhaustiva de la literatura, centrándose en estudios de los últimos 20 años obtenidos de la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed). La sección de resultados y discusión reveló correlaciones significativas entre la microbiota intestinal y diversos trastornos de salud mental, incluyendo ansiedad, depresión, estrés, esquizofrenia y psicosis. El eje intestino-cerebro surgió como un mediador crucial, influenciando la producción de neurotransmisores, respuestas inmunes y comportamientos emocionales. La suplementación con probióticos y las intervenciones dietéticas han mostrado ser prometedoras como enfoques terapéuticos complementarios, potencialmente aliviando síntomas asociados con trastornos de salud mental. En conclusión, esta revisión destaca la compleja interacción entre la microbiota intestinal y el bienestar mental, subrayando la necesidad de más investigación para elucidar los mecanismos subyacentes y traducir los hallazgos a la práctica clínica. Al avanzar en nuestra comprensión de esta relación, podemos allanar el camino para enfoques integrales en el cuidado de la salud mental, dando forma al futuro de la medicina.
Palabras clave: Microbiota intestinal; Salud mental; Ansiedad; Depresión; Terapia con probióticos.

1. Introdução

A relação entre a microbiota intestinal e a saúde mental é cada vez mais reconhecida como uma questão que se relaciona entre si, e o entendimento dessa correlação é de grande importância para a comunidade científica. Ao longo dos últimos anos, o aumento no número de pesquisas acerca desse tema retrata que essa associação ainda não está explicada de forma clara e inquestionável no cenário acadêmico. Dessa forma, o presente estudo visa, a partir das informações colhidas em artigos científicos sobre o assunto, elucidar esse tema para a classe médica, visando possíveis aplicações clínicas e lacunas existentes na pesquisa atual e sugerir novas investigações.

A microbiota intestinal é composta por uma rica variedade de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e arqueias, que coexistem no trato gastrointestinal humano. Eles desempenham papeis fundamentais na manutenção da saúde intestinal e na regulação do sistema imunológico, sugerindo que a diversidade e a composição da flora intestinal estão intimamente ligadas ao estado de saúde do hospedeiro, influenciando desde a digestão de nutrientes até a prevenção de doenças. (Eckburg et al., 2005). Além disso, outros estudos sugerem que essa composição e diversidade podem influenciar a saúde mental a partir do eixo intestino-cérebro, uma complexa via de comunicação entre esses órgãos. Evidências indicam que a microbiota

intestinal pode afetar também a produção de neurotransmissores e substâncias que desempenham papeis importantes na regulação do humor e do comportamento. (Foster et al., 2013; Cryan et al., 2015).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), saúde mental é definida como um estado de bem-estar no qual o indivíduo é capaz de lidar com as demandas normais da vida, trabalhar de forma produtiva e contribuir para a comunidade. Envolve a capacidade de lidar com o estresse, trabalhar de forma produtiva, realizar atividades diárias e manter relacionamentos saudáveis. A saúde mental não é apenas a ausência de doenças mentais, mas também inclui aspectos de bem-estar emocional, psicológico e social. Assim, este estudo tem como objetivo compreender a complexa relação entre a microbiota intestinal e a saúde mental, explorando o mecanismo pelo qual essa interação pode ocorrer, os principais transtornos neuropsicológicos e os potenciais implicações terapêuticas.

2. Metodologia

A seguinte revisão de literatura tem como objetivo avaliar a influência da microbiota intestinal na saúde mental e a relação entre elas. Para isso, foram selecionados e analisados estudos disponíveis na base de dados da National Library of Medicine (PubMed). O período de inclusão para seleção dos estudos foi definido como os últimos 20 anos, para garantir a relevância atualizada das informações. Foram priorizados estudos primários que incluíam ensaios clínicos, meta-análises, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas, devido à sua robustez metodológica e capacidade de fornecer evidências de alta qualidade. A estratégia de busca utilizada combinou termos relacionados à microbiota intestinal, saúde mental e tipos específicos de estudos selecionados e os termos de busca foram adaptados de acordo com os descritores do Medical Subject Headings (MeSH), que foram: Microbiota intestinal; Saúde mental; Ansiedade; Depressão; Terapia probiótica. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, os estudos foram selecionados de forma independente, garantindo transparência e replicabilidade do processo.

Após a seleção dos estudos e avaliação de sua qualidade, os dados relevantes foram extraídos de forma sistemática, e a análise dos resultados foi conduzida de maneira crítica e objetiva, considerando as limitações e vieses potenciais dos estudos incluídos. As evidências foram sintetizadas e apresentadas de forma clara e concisa, destacando as principais conclusões e suas implicações clínicas. A metodologia rigorosa empregada neste estudo visa contribuir para o avanço do conhecimento sobre o papel da microbiota intestinal na saúde mental, fornecendo uma base sólida para futuras investigações e intervenções clínicas.

3. Resultados e Discussão

A presente revisão sobre a influência da microbiota intestinal na saúde mental mostrou um grande número de estudos que mostram a complexidade dessa relação e seus potenciais implicações clínicas. A partir dos artigos selecionados, foi possível identificar algumas correlações entre essas questões: Diversos mecanismos pelos quais a microbiota intestinal pode influenciar a saúde mental, bem como evidências de sua associação com transtornos psiquiátricos e o potencial de intervenções terapêuticas baseadas na modulação da microbiota.

O eixo intestino-cérebro é um sistema complexo de comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro, que desempenha um papel fundamental na regulação de diversas funções fisiológicas e neurocomportamentais. Ele é mediado por alguns sinais, incluindo neurotransmissores, citocinas, hormônios e mensagens neurais, que são transmitidos entre o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal. A importância desse eixo está no fato dele regular o humor, comportamento e função cognitiva, tudo isso mediado por uma rede completa de neurônios, células imunes e microrganismos intestinais. (Mayer et al., 2014). Essa interação desempenha um papel ímpar na saúde mental e no bem-estar emocional, influenciando desde os sintomas de ansiedade e depressão até a função cognitiva e o desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos, sendo esse conceito

fundamental para entender a influência da microbiota intestinal na saúde mental e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas para transtornos neuropsiquiátricos (Foster et al., 2013; Schéle et al., 2018).

Ansiedade: Essa relação entre microbiota intestinal e ansiedade está sendo cada vez mais discutida no meio acadêmico devido sua complexidade e potenciais implicações clínicas e terapêuticas. Estudos recentes sugerem que a sua composição e a diversidade desempenham uma contribuição especial na regulação do sistema nervoso central, afetando diretamente os estados emocionais, incluindo a ansiedade (Jiang et al., 2015). A partir do eixo intestino-cérebro, a flora intestinal pode influenciar a produção de neurotransmissores, como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a serotonina, que desempenham um papel importante na regulação do humor e da ansiedade (Cryan et al., 2012). Além disso, estudos em modelos animais demonstraram associações entre alterações das bactérias entéricas e transtornos de ansiedade. Em uma pesquisa, foi revelado que a administração de probióticos pode reduzir os sintomas de ansiedade em modelos animais, sugerindo um potencial terapêutico para intervenções baseadas na flora. (Foster et al., 2013). Em outro estudo, foi encontrada diferenças na composição da microbiota intestinal entre indivíduos com transtorno de ansiedade generalizada e controles saudáveis, destacando o papel dela na patogênese de transtornos mentais. (Jiang et al., 2015). Diante disso, apesar de serem pesquisas em estágios iniciais, as descobertas podem sugerir que a mudança na microbiota intestinal pode ser uma ferramenta promissora no tratamento da ansiedade, a partir de probióticos, dieta e prebióticos, apesar da necessidade de mais pesquisas futuras acerca disso.

Estresse e mudanças de humor: Essas duas questões também se correlacionam com a microbiota intestinal, segundo os artigos analisados. Dessa forma, o estado emocional de um indivíduo pode influenciar diretamente a composição e a função da microbiota intestinal, enquanto, inversamente, ela pode modular a resposta ao estresse e o humor (Sarkar et al., 2016). Estudos mostraram que situações de estresse alteram a composição da flora intestinal, levando a um desequilíbrio conhecido como disbiose. Por exemplo, um estudo realizado encontrou diferenças na composição da microbiota intestinal entre indivíduos com altos níveis de estresse e controles saudáveis. (Jiang et al., 2015). Isso, então, pode alterar a produção dos neurotransmissores e hormônios, como o cortisol, influenciando o humor e o estresse. (Foster et al., 2013). Ademais, ensaios clínicos baseados na administração de probióticos associaram a melhorias no humor e na resposta ao estresse em estudos pré-clínicos e clínicos (Sarkar et al., 2016). Da mesma forma, intervenções dietéticas destinadas a promover uma microbiota intestinal saudável, como o consumo de alimentos ricos em fibras e prebióticos, têm sido associadas a uma melhor regulação do humor e do estresse (Messaoudi et al., 2011). Compreender essa relação também abre novas perspectivas para melhoria na qualidade de vida ao diminuir o estresse e transtornos mentais relacionados a ele.

Depressão: Pesquisas atuais têm demonstrado que indivíduos com depressão podem apresentar uma menor diversidade e uma composição alterada da microbiota intestinal em comparação com pessoas saudáveis (Zheng et al., 2016). Essas alterações podem estar relacionadas a uma maior permeabilidade da barreira intestinal e a uma resposta inflamatória sistêmica, que por sua vez podem contribuir para o desenvolvimento da depressão (Kelly et al., 2016). Além disso, estudos em modelos animais têm demonstrado que o transplante de microbioma intestinal de animais deprimidos para animais saudáveis pode induzir comportamentos depressivos, sugerindo um papel causal da flora na origem da depressão (Zheng et al., 2016). Por exemplo, a disbiose, ou seja, o desequilíbrio na composição da microbiota intestinal, tem sido associada a uma série de condições de saúde mental, incluindo depressão e ansiedade (Kelly et al., 2016). Estudos clínicos demonstraram que a suplementação com probióticos é capaz melhorar os sintomas depressivos em alguns pacientes, embora os mecanismos de ação exatos ainda não sejam totalmente explicados (Wallace & Milev, 2017). Além disso, uma dieta rica em fibras e alimentos fermentados pode promover a diversidade das bactérias entéricas e reduzir a resposta inflamatória, com potencial de aliviar os sintomas da depressão (Dash et al., 2015).

Qualidade de vida: Estudos atuais mostram uma conexão entre a composição da microbiota intestinal e diversos aspectos da qualidade de vida, como a saúde física, mental e emocional. Os microrganismos desempenham um papel crucial na regulação

do sistema imunológico, na digestão de alimentos e na produção de compostos bioativos, que podem influenciar diretamente o funcionamento do corpo e do cérebro (Sarkar et al., 2016). Além disso, certas cepas de bactérias intestinais podem produzir neurotransmissores, como serotonina e dopamina, que atuam na regulação do humor e das emoções, como sugere algumas pesquisas. (Cryan & Dinan, 2012). Dados epidemiológicos mostraram correlações entre a diversidade do microbioma intestinal e doenças crônicas como obesidade e diabetes tipo II, que claramente afetam a qualidade de vida. (Lynch & Pedersen et al., 2016). No geral, a relação entre qualidade de vida e microbiota intestinal é complexa e multifacetada, envolvendo uma gama de fatores biológicos, psicológicos e ambientais. Apesar de mais pesquisas serem necessárias para entender completamente essa relação, evidências emergentes sugerem que promover uma microbiota intestinal saudável pode ser fundamental para melhorar a qualidade de vida e prevenir uma série de doenças crônicas.

Esquizofrenia e psicose: O eixo intestino-cérebro tem sido implicado como um possível mediador da relação entre microbiota intestinal e esquizofrenia (Dinan & Cryan, 2017). Segundo pesquisas em meta-análises acerca dessa correlação, alterações composicionais e funcionais no microbioma intestinal em pacientes com psicose ou esquizofrenia foram avaliados e os resultados destacam diferenças significativas na composição e função do microbioma em comparação com indivíduos saudáveis. Essas descobertas sugerem uma associação entre o microbioma intestinal e transtornos psicóticos, enfatizando a importância do papel do intestino no contexto da saúde mental. (Murray et al., 2024). Essa compreensão pode abrir novas perspectivas no desenvolvimento de intervenções terapêuticas voltadas para o microbioma intestinal em pacientes com psicose ou esquizofrenia. Outros estudos sugerem que a composição e a diversidade da microbiota intestinal podem estar associadas também à esquizofrenia, com alterações observadas em pacientes afetados em comparação com indivíduos saudáveis (Severance et al., 2016). Essas alterações incluem uma diminuição na abundância de certas espécies bacterianas benéficas e um aumento de bactérias patogênicas (Dinan et al., 2014). Os mecanismos propostos para a influência dos microrganismos intestinais na esquizofrenia incluem a modulação da inflamação sistêmica e neuroinflamação, bem como a produção de metabólitos neuroativos que podem afetar a função cerebral (Severance et al., 2016). Em suma, embora ainda haja muito a ser compreendido, a pesquisa atual sugere que a flora intestinal pode desempenhar um papel na fisiopatologia da esquizofrenia, abrindo caminhos para novos cenários terapêuticos.

Intervenções terapêuticas: Estudos mostraram que a suplementação com probióticos pode melhorar a saúde mental, reduzindo os sintomas de ansiedade e depressão em alguns indivíduos (Wallace & Milev et al, 2017). Além disso, uma dieta equilibrada e rica em fibras pode promover a diversidade da microbiota intestinal e melhorar a saúde geral, contribuindo para uma melhor qualidade de vida (Singh et al., 2017). Em uma meta-análise do uso de probióticos para aliviar sintomas depressivos, os resultados indicaram uma tendência positiva em relação à eficácia dos probióticos na redução dos sintomas depressivos. Embora sejam necessárias mais pesquisas para confirmar esses achados e entender melhor os mecanismos subjacentes, esta análise sugere que os probióticos podem desempenhar um papel promissor como parte do tratamento para a depressão. (Ng et al., 2018). Em outro estudo, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar o papel do microbioma intestinal como alvo terapêutico no tratamento da esquizofrenia. A análise incluiu ensaios controlados randomizados de estratégias adicionais, como a suplementação probiótica. Os resultados destacaram evidências promissoras de que abordagens direcionadas ao microbioma intestinal podem ter efeitos benéficos como tratamento complementar para a esquizofrenia. Essas descobertas sugerem que a modulação do microbioma intestinal pode representar uma nova frente terapêutica para melhorar os resultados clínicos em pacientes com esquizofrenia (Minichino et al., 2020).

4. Conclusão

A interconexão entre a microbiota intestinal e a saúde mental revela-se como um campo de pesquisa promissor e complexo, com implicações significativas para a compreensão e tratamento de uma variedade de condições psiquiátricas. A

revisão abrangente da literatura destacou a influência direta do microbioma intestinal no eixo intestino-cérebro, afetando neurotransmissores, respostas imunológicas e comportamentos emocionais. As evidências apresentadas sugerem uma associação entre a composição da flora intestinal e transtornos como ansiedade, depressão, estresse, esquizofrenia e psicose, indicando novas possibilidades terapêuticas.

A suplementação com probióticos e a adoção de dietas equilibradas mostraram-se promissoras como intervenções terapêuticas complementares, com potencial para melhorar os sintomas de várias condições mentais. No entanto, apesar dos avanços significativos, ainda há lacunas a serem preenchidas na compreensão dos mecanismos subjacentes e na tradução dessas descobertas para a prática clínica.

Portanto, é imperativo continuar investindo em pesquisas que explorem mais profundamente a complexa interação entre a microbiota intestinal e a saúde mental. A colaboração multidisciplinar entre cientistas, médicos e profissionais de saúde é essencial para desenvolver estratégias preventivas e terapêuticas eficazes, visando melhorar a qualidade de vida e o bem-estar emocional dos indivíduos. Ao promover uma compreensão mais abrangente dessa relação, podemos avançar na direção de abordagens mais holísticas e personalizadas para o tratamento de distúrbios mentais, abrindo novas perspectivas para a medicina do futuro.

Referências

Aizawa, E., Tsuji, H., Asahara, T., Takahashi, T., Teraishi, T., Yoshida, S., & Kunugi, H. (2016). Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 202, 254-257. doi:10.1016/j.jad.2016.05.038

Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 13(10), 701-12. doi:10.1038/nrn3346.

Cussotto, S., Strain, C. R., Fouhy, F., Strain, R. G., Peterson, V. L., Clarke, G., & Cryan, J. F. (2019). Differential effects of psychotropic drugs on microbiome composition and gastrointestinal function. *Psychopharmacology*, 236(5), 1671-1685. doi:10.1007/s00213-019-05187-4

Dash, S., Clarke, G., Berk, M., & Jacka, F. N. (2015). The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 28(1), 1-6.

Dickerson, F., Severance, E., Yolken, R., & Adamos, M. (2014). Prenatal exposure to maternal infection and risk of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 40(3), 542-547. doi:10.1093/schbul/sbu001

Dinan, T. G., Borre, Y. E., & Cryan, J. F. (2014). Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? *Molecular Psychiatry*, 19(12), 1252-1257. doi:10.1038/mp.2014.93

Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., et al. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308(5728), 1635-8. doi:10.1126/science.1110591.

Foster, J. A., & McVey Neufeld, K. A. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*, 36(5), 305-12. doi:10.1016/j.tins.2013.01.005.

Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., & Ruan, B. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 186-194. doi:10.1016/j.bbi.2015.03.016

Kelly, J. R., Borre, Y., O' Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., & Dinan, T. G. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. Journal of Psychiatric Research, 82, 109-118. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.07.019

Lynch, S. V., & Pedersen, O. (2016). The human intestinal microbiome in health and disease. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2369-2379. doi:10.1056/NEJMra1600266.

Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 453-466. https://doi.org/10.1038/nrn3071

Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., & Cazaubiel, J. M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, 105(5), 755-764.

Minichino, A., Brondino, N., Solmi, M., Del Giovane, C., Fusar-Poli, P., Burnet, P., Cipriani, A., & Lennox, B. R. (2020). The gut-microbiome as a target for the treatment of schizophrenia: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of add-on strategies. *Schizophrenia Research*. https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.02.012

Murray, N., Al Khalaf, S., Bastiaanssen, T. F. S., Kaulmann, D., Lonergan, E., Cryan, J. F., Clarke, G., Khashan, A. S., & O'Connor, K. (2024). Compositional and Functional Alterations in Intestinal Microbiota in Patients with Psychosis or Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. Schizophrenia Bulletin. Advance online publication. https://doi.org/10.1093/schbul/sbad049

Ng, Q. X., Peters, C., Ho, C. Y. X., Lim, D. Y., & Yeo, W. S. (2018). A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 228, 13-19. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.063

Naseribafrouei, A., Hestad, K., Avershina, E., Sekelja, M., Linløkken, A., Wilson, R., & Rudi, K. (2014). Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(8), 1155-1162. doi:10.1111/nmo.12378

Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Burnet, P. W. (2016). Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Trends in Neurosciences*, 39(11), 763-781. doi:10.1016/j.tins.2016.09.002

Schéle, E., Grahnemo, L., Anesten, F., Hallén, A., Bäckhed, F., & Jansson, J. (2018). Microbiota–gut–brain axis: Modulator of host metabolism and appetite. *Human Genetics*, 137(11-12), 959-971. https://doi.org/10.1007/s00439-018-1968-3

Severance, E. G., Gressitt, K. L., Stallings, C. R., Katsafanas, E., Schweinfurth, L. A. B., Savage, C. L. G., & Yolken, R. H. (2016). Probiotic normalization of Candida albicans in schizophrenia: a randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study. *Brain, Behavior, and Immunity*, 62, 41-45. doi:10.1016/j.bbi.2016.11.019

Singh, R. K., Chang, H. W., Yan, D., Lee, K. M., Ucmak, D., Wong, K., & Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of translational medicine*, 15(1), 73. 10.1186/s12967-017-1175-y

Wallace, C. J. K., & Milev, R. (2017). The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Annals of general psychiatry*, 16(1), 14. doi:10.1186/s12991-017-0138-2

Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., & Xie, P. (2016). Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Molecular Psychiatry*, 21(6), 786-796. doi:10.1038/mp.2016.44