

CELINE DE CARVALHO FURTADO

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

ALESSANDRA LIMA BISPO DA SILVA

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

ALICIA MATIAS WALFALL

*Centro Universitário Lusíada, UNILUS,
Santos, SP, Brasil.*

*Recebido em setembro de 2018.
Aprovado em novembro de 2018.*

PSICOBÍÓTICOS: UMA FERRAMENTA PARA O TRATAMENTO NO TRANSTORNO DA ANSIEDADE E DEPRESSÃO?

RESUMO

Ao longo da última década a pesquisa vem demonstrando que a dieta e a saúde intestinal afetam os sintomas expressos em distúrbios relacionados ao estresse, depressão e ansiedade por meio de alterações na microbiota intestinal. Estratégias terapêuticas complementares, como o consumo de dieta adequada, diversificada e suplementação de alimentos probióticos, podem ser incluídas ao tratamento convencional. Objetivo: Revisar na literatura estudos que descrevam a utilização de cepas probióticas como parte do tratamento da patogênese de Transtornos de Ansiedade e Depressão. Metodologia: Os artigos foram selecionados em bases de dados Bireme, Scielo e Pubmed, foram pesquisados eletronicamente usando as palavras-chave: nutrição e ansiedade, transtorno de ansiedade, disbiose, psicobióticos, eixo intestino-cérebro, para estudos publicados até junho de 2017. As listas de referência de artigos relevantes foram pesquisadas manualmente. Também foram utilizados livros. Conclusão: Os Psicobióticos se mostraram eficazes na modulação do sistema regulador. Esses achados podem apontar o caminho para novas estratégias em controlar a expressão gênica de probióticos por meio de intervenções dietéticas ou manipulação de microbiomas. Porém são necessários mais estudos em humanos para verificar as cepas adequadas e as quantidades terapêuticas.

Palavras-Chave: nutrição e ansiedade; transtorno de ansiedade; disbiose; psicobióticos; eixo intestino-cérebro.

PSYCHOBIOPTICS: A TOOL FOR TREATMENT IN ANXIETY TRANSTORN AND DEPRESSION?

ABSTRACT

Over the past decade research has shown that diet and intestinal health affect the symptoms expressed in stress-related disorders, depression and anxiety through changes in intestinal microbiota. Complementary therapeutic strategies, such as the consumption of adequate, diversified diet and probiotic food supplementation, may be included in conventional treatment. Objective: To review in the literature studies describing the use of probiotic strains as part of the treatment of the pathogenesis of Anxiety Transtorn and Depression. Methods: Bireme, Scielo and Pubmed databases were searched electronically using the keywords: nutrition and anxiety, anxiety disorder, dysbiosis, psychobiotics, intestinal-brain axis, for studies published until June 2017. Reference lists of relevant articles were searched manually. Books were also used. Conclusion: Psychobiotics proved to be effective in the modulation of the regulatory system. These findings may point the way to new strategies in controlling the gene expression of probiotics through dietary interventions or manipulation of microbiomes. However, further human studies are needed to verify the appropriate strains and therapeutic amounts.

Keywords: nutrition and anxiety; anxiety transtor; dysbiosis; psychobiotics; intestine-brain axis.

INTRODUÇÃO

O estilo de vida pode ser definido como as ações do dia-a-dia que exibem os valores, as atitudes, bem como as oportunidades nas nossas vidas. Desta forma, a vida saudável é influenciada por fatores culturais, sociais, religiosos, socioeconômicos, ambientais e educacionais (NAHAS E MÁRQUESE, 2001).

A ciência da Nutrição possibilita adequar a alimentação do indivíduo ao seu Estado Nutricional e, sendo assim, trazer o equilíbrio ao organismo através da alimentação. Vários efeitos de alimentação inadequada sobre a estrutura e função neural têm sido descritos em seres humanos, bem como em animais de laboratório (MORGANE et al., 1993).

A saúde mental é responsável por uma grande quantidade de mortalidade e de invalidez. Dados estatísticos internacionais de saúde estimam que uma a cada quatro pessoas no mundo sofrerá de uma condição de saúde mental na sua vida (OMS, 2010)³. Este acontecimento sugere a necessidade de aprofundar o conhecimento acerca dos cuidados nutricionais direcionados a população psiquiátrica, uma vez que os indivíduos com transtorno mentais estão sujeitos a doenças crônicas não transmissíveis, associados ao uso de múltiplos medicamentos e hábitos de vida pouco saudáveis, os quais podem afetar o Estado Nutricional (BOCARDI et al., 2015).

A possibilidade de que a dieta pode ser capaz de influenciar a microbiota intestinal tem sido discutida na comunidade científica desde a década de 1960. As dietas humanas podem ter efeitos diretos no microbioma, o que resulta em mudanças nos padrões de reações bioquímicas no lúmen intestinal (GOODMAN et al., 2011).

A sinalização bidirecional entre o trato gastrointestinal e o cérebro é regulada nos níveis neural, hormonal e imunológico. Esta construção é conhecida como o eixo cérebro-intestino e é vital para manter a homeostase. A colonização bacteriana do intestino desempenha um papel importante no desenvolvimento pós-natal e na maturação dos sistemas imune e endócrino. Esses processos são fatores-chave que sustentam a sinalização do Sistema Nervoso Central (GRENHAM et al 2011).

Estima-se que os transtornos de ansiedade estejam entre os transtornos mentais mais frequentes, com uma prevalência mundial de 12,6% em um ano. Estudos disponíveis com a população brasileira reforçam a ideia de que os transtornos de ansiedade estejam entre os mais frequentes (17,6%) e mais incapacitantes, do ponto de vista da saúde pública (CORDÁS, KACHANI e cols 2010).

De acordo com CRYAN e O'MAHONY (2011), estudos indicam que há uma necessidade crescente de compreender a base molecular, celular e fisiológica da comunicação entérica microbioma-intestino-cérebro e que o artigo de NEUFELD et al (2010), ilustra que a ausência completa de uma microbiota convencional leva à diminuição dos comportamentos semelhantes à ansiedade, bem como a alterações na neuroquímica central. Estudos futuros fornecerão uma visão do desenvolvimento de novas estratégias de tratamento (probióticos ou farmacológicos), para distúrbios gastrointestinais associados a uma sinalização alterada do intestino para o cérebro.

De acordo com os estudos de VIZCAÍNO et al (2016) os probióticos podem atuar sobre o hospedeiro de vários modos, dependendo da estirpe e a diferentes níveis de efeito metabólico direto sobre a mucosa intestinal, incluindo efeitos de barreira, assim como com outros órgãos tais como o sistema imunitário, cérebro e epitélio geniturinário. E ainda que existam muitos probióticos disponíveis, são poucos os que têm realmente demonstrado um benefício claro em seres humanos, e nenhum é capaz de produzir todos esses efeitos juntos.

Portanto o objetivo do estudo foi revisar na literatura pesquisas que descrevam a utilização de cepas probióticas como parte do tratamento da patogênese de Transtornos de Ansiedade e Depressão.

MÉTODOS

Os artigos foram selecionados em base de dados Bireme, Scielo e Pubmed, foram pesquisados eletronicamente usando as palavras-chave: nutrição e ansiedade, transtorno de ansiedade, disbiose, psicobióticos, eixo intestino-cérebro, nutrição e microbiota, para estudos publicados até junho de 2017. As listas de referência de artigos relevantes foram pesquisadas manualmente. Também foram utilizados livros.

RESULTADOS

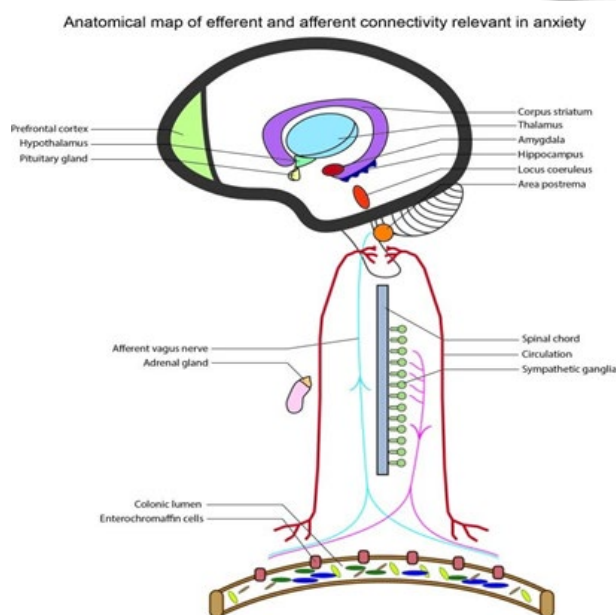
ANSIEDADE

Ansiedade é um estado afetivo normal, exercendo um papel fundamental na detecção e antecipação de ameaças potenciais, além de atuar como um fator modulador do funcionamento cognitivo. Ela passa a ser considerada patológica quando sua intensidade ou sua duração deixam de ser proporcionais aos estímulos recebidos, provocando grave prejuízo à vida do paciente (CORDÁS, KACHANI e cols 2010).

Nos pacientes com transtornos de ansiedade, alterações de apetite ou do padrão de consumo alimentar não são sintomas centrais para o diagnóstico, mas sua presença não é rara, trazendo grande prejuízo ao estado de saúde geral (RAMOS E FURTADO, 2009). É importante salientar que os estados de ansiedade estão associados a alterações fisiológicas ligadas à atividade de sistemas neurobiológicos de defesa e resposta ao estresse, que podem repercutir tanto na imunidade como em funções metabólicas como apetite e termogênese (TSIGOS e CHROUSOS, 2002).

Na última década, pesquisas vem demonstrando que a dieta e a saúde intestinal estão relacionados ao estresse, depressão e ansiedade. À medida que os cuidados de saúde mental precisam de tratamento multiprofissional em psicoterapia e psiquiatria, estratégias terapêuticas complementares, como o tratamento nutricional e a suplementação de probióticos, podem ser inclusas ao tratamento. O desenvolvimento dessas estratégias alternativas baseia-se em evidências experimentais e pesquisas diligentes sobre a biologia do estresse, medo, comportamentos relacionados à ansiedade e conexão intestinal (STEPHANI, HARRIET, 2016).

Figura 1. Mapa anatômico das conexões neurobiológicas eferentes e aferentes que são relevantes no medo e na ansiedade



Fonte: Yale J Biol Med. 2016 Sep; 89(3): 397-422.

MICROBIOTA

Os genes contidos da microbiota intestinal humana, denominado microbioma, superam significativamente os genes humanos no organismo e são capazes de produzir uma miríade de compostos neuroativos. Esses micro-organismos são parte do comportamento inconsciente do sistema regulador, e investigações recentes indicam que têm um impacto maioritário sobre a função cognitiva e padrões de comportamento fundamentais, como a interação social e o gerenciamento do estresse. Na ausência de micro-organismos, a neuroquímica subjacente é profundamente alterada (DINAN et al 2015).

O microbioma funciona como um ecossistema complexo que contém cerca de 100 trilhões de microrganismos que atuam para estabelecer o revestimento intestinal e ajuda na manutenção (MANGIOLA et al, 2016). É influenciado por vários fatores, entre eles a genética (GOODRICH et al, 2014), idade (YATSUNENKO et al, 2012), sexo (MARKLE et al, 2013), dieta (DAVID et al, 2014) e, de particular interesse ultimamente, estresse (O'MAHONY et al, 2009). Já existe evidência de que o estresse psicológico possa aumentar a permeabilidade do revestimento gastrointestinal (MEDDINGS, SWAIN, 2000) e, inversamente, vêm crescendo cada vez mais evidências de que o microbioma pode influenciar e modular o comportamento emocional (RHEE, POTHOUAKIS, MAYER, 2009).

Segundo Sudo et al (2004) a microbiota é um determinante ambiental que regula o desenvolvimento da resposta ao estresse do Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Esses achados indicam que a série de eventos no trato gastrointestinal após a colonização microbiana pós-natal pode ter um impacto duradouro no processamento neural das informações sensoriais sobre o eixo de estresse endócrino. Nosso conceito, baseado em descobertas in vivo, evidencia uma nova ligação entre microrganismos e o sistema nervoso, e mostra um novo aspecto do eixo cérebro-intestino.

Foi postulado que, na ausência de bactérias, os humanos não teriam desenvolvido o nível atual de desempenho cognitivo (MONTIEL-CASTRO et al., 2013). Somos fundamentalmente dependentes de uma miríade de neuroquímicos essenciais produzidos por microrganismos (CLARKE et al, 2013).

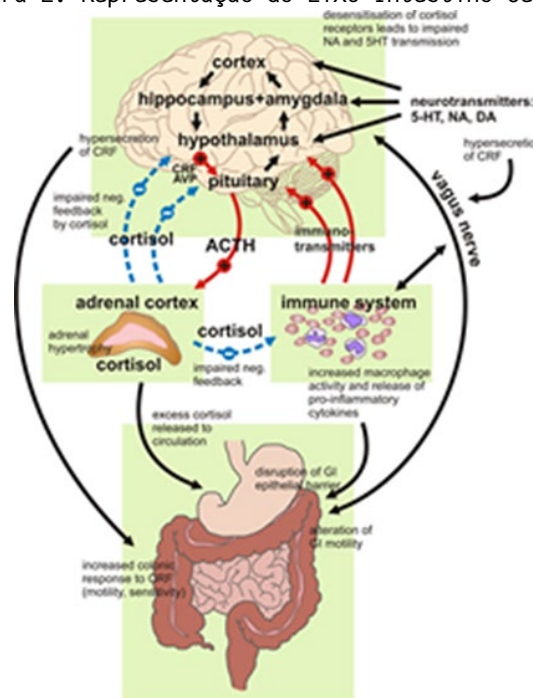
EIXO INTESTINO-CÉREBRO

De acordo com estudos, o interesse na conexão entre a saúde intestinal e o bem-estar psicológico recebeu o nome de Eixo do Intestino-Cérebro, que é um sistema comunicativo e regulatório bidirecional envolvendo o cérebro, o sistema nervoso central (SNC) e o ambiente entérico do intestino, incluindo células humanas e microbianas, metabólitos, produtos químicos neuroativos e substratos energéticos (KONTUREK, BRZOZOWSKI E KONTUREK, 2011). O intestino e o cérebro mandam e recebem informações por meio do sistema nervoso entérico (SNE) através de caminhos neurais, como o sistema simpático eferente e o nervo vago aferente, assim como através da corrente sanguínea. O sistema nervoso entérico (SNE) também inerva o trato gastrointestinal (TGI), o pâncreas e a vesícula biliar. Com isso, o intestino e sua microbiota estão diretamente ligados à imunidade, a função endócrina e ao sistema nervoso, tal como a regulação do comportamento humano (BERCIK, COLLINS, VERDU, 2012).

Embora as interações do cérebro, intestino e microbioma sejam multifatoriais e ainda não esclarecidas completamente, o sistema vago funciona como um canal de comunicação entre a microbiota e o cérebro (DE ANGELIS et al, 2013)

O eixo cérebro-intestino proporciona uma via de comunicação homeostática bidirecional que, se disfuncional, pode ter importantes consequências fisiopatológicas. Este eixo é regulado nos níveis neural, hormonal e imunológico. Embora muito foco neste eixo tenha estado na regulação central da função digestiva e saciedade, observa-se o seu papel em outros aspectos da fisiologia, mostrando-se claro que as alterações nas interações cérebro-intestino estão associadas à inflamação intestinal, síndromes de dor abdominal crônica e distúrbios alimentares. A modulação da função do eixo cérebro-intestino está associada a alterações específicas na resposta ao estresse e no comportamento em geral (MAYER, 2011). Observar a imagem abaixo:

Figura 2. Representação do Eixo Intestino Cérebro.



Fonte: MAYER (2011).

Diversas vias aferentes ou eferentes estão envolvidas no eixo Microbiota-Intestino-Cérebro. Antibióticos, agentes ambientais e infecciosos, neurotransmissores e neuromoduladores intestinais, fibras vagais sensoriais, citosinas e metabólitos

essenciais, transmitem informações sobre o estado intestinal para o SNC. Por outro lado, o eixo HPA, as áreas reguladoras do SNC de saciedade e neuropeptídeos liberados de fibras nervosas sensoriais afetam a composição da microbiota intestinal diretamente ou através da disponibilidade de nutrientes. Tais interações parecem influenciar a patogênese de uma série de distúrbios em que a inflamação é implicada, como transtorno do humor, distúrbios do espectro autista (TEA), transtorno de hipersensibilidade com déficit de atenção (TDAH), esclerose múltipla (EM) e obesidade (MAYER, 2011; PETRA et al, 2015).

NUTRIÇÃO E MICROBIOTA NO TRANSTORNO DE ANSIEDADE

Dentro da avaliação do processo alimentar, a absorção dos nutrientes pode ser alterada por sintomas de má absorção, interação entre os nutrientes, alteração da permeabilidade intestinal e pela disbiose intestinal. O acúmulo de danos ao intestino afeta o equilíbrio da microbiota intestinal, fazendo com que as bactérias nocivas aumentem, causando a disbiose (ALMEIDA, MARINHO, SOUZA e CHEIB, 2009).

O hábito alimentar ocidental de forma geral tem-se caracterizado pelo baixo consumo de frutas e vegetais, o que contribui para a deficiência em vitaminas e minerais. Essa observação é particularmente importante, pois há evidências sugerindo que as deficiências nutricionais se correlacionam aos transtornos mentais (CORDÁS, KACHANI e cols 2010).

Os estudos de SMITH, EMGE E BERZINS et al (2014) afirmam que probióticos podem normalizar as alterações no comportamento e na fisiologia do cólon em ratos quando o tratamento começa no desmame, mas apenas na ausência de estresse concomitante. Em conjunto esses achados implicam um papel importante para o sistema imune adaptativo em ajudar o desenvolvimento normal do eixo da microbiota intestino-cérebro, mediando a sinalização entre o intestino e o sistema nervoso central.

SAÚDE INTESTINAL E DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS

Existem evidências que apoiam a relação do bem-estar sistêmico na saúde mental e, em particular, o estado do ecossistema entérico do cólon. A busca dos substratos neurobiológicos do medo e da ansiedade teve um sucesso ressonante ao longo de décadas de pesquisa, não deixando dúvidas de que os processos cognitivos e emocionais são meramente um ramo de um circuito sistêmico integrado, incluindo a microbiota intestinal (STEPHANI, HARRIET, 2016).

Neuro-substâncias imunes ativas derivadas do lúmen intestinal podem penetrar na mucosa intestinal, serem transportadas pelo sangue, atravessar a barreira hematoencefálica e afetar o SNC (THEOHARIDES, WEINKAUF e CONTI, 2004)

Estudos mais recentes têm-se centrado na utilização de modelos animais e na análise de microbiota intestinal e metagenomas (dado ao genoma coletivo da microbiota total encontrada em um determinado habitat) para examinar a associação entre a dieta e a composição e função do microbioma intestinal (GOODMAN et al, 2011).

PSICOBÍÓTICOS

Os psicobióticos foram previamente definidos como bactérias vivas (probióticos) que, quando ingeridas, conferem benefícios para a saúde mental através de interações com bactérias intestinais comensais. Expandimos essa definição para abranger prebióticos, que aumentam o crescimento de bactérias intestinais benéficas (SARKAR, et al 2016).

Os probióticos, definidos como microrganismos vivos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, exercem um benefício para a saúde no hospedeiro (DINAN E QUIGLEY, 2011). São entidades transitórias que colonizam o trato gastrointestinal,

influenciam várias vias e estão disponíveis como suplemento. Está bem estabelecido que tenham efeitos terapêuticos em muitos distúrbios ligados ao TGI (PARVEZ et al, 2006).

Os gêneros primários dos microrganismos utilizados como probióticos incluem o *Bifidobacterium* Gram-positivo e o *Lactobacillus*, que não possuem cadeias de lipopolissacarídeos pró-inflamatórios e, portanto, não estimulam as reações imunológicas. Além disso, a presença de tipos de bactérias *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* ajuda a instruir o sistema imunológico a distinguir entre bactérias intestinais e anti-inflamatórias, criando assim uma resposta imune apropriada identificando organismos antigênicos (SUDO et al, 2004).

Psicobióticos produzem benefícios para a saúde em pacientes que sofrem de doenças psiquiátricas. Como uma classe de probióticos, essas bactérias são capazes de produzir substâncias neuroativas, como o ácido gama-aminobutírico e a serotonina, que atuam no eixo intestino-cérebro. A avaliação pré-clínica em roedores sugere que certos psicobióticos possuem atividade antidepressiva ou ansiolítica. Os efeitos podem ser mediados através do nervo vago, da medula espinhal ou dos sistemas neuroendócrinos. Evidências estão emergindo de haver benefícios no alívio de sintomas de depressão e síndrome de fadiga crônica. Tais benefícios podem estar relacionados às ações anti-inflamatórias de algumas cepas com ação psicobiótica e uma capacidade para reduzir a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (DINAN, STANTON e CRYAN, 2013). Esta definição é um bom ajuste para o desenvolvimento de produtos comercialmente direcionados devendo conter micro-organismos vivos e que estão destinados a ser usados especificamente em casos de doenças psiquiátricas (ALAN, FELICE, JEFFREY et al, 2016).

A microbiota intestinal evolui desde o nascimento, passando de um estado imaturo durante a infância para um ecossistema mais complexo e diversificado na idade adulta. O desequilíbrio do seu estado homeostático pode precipitar consequências negativas sobre a saúde do hospedeiro, levando a distúrbios gastrointestinais, imunológicos e neurológicos. Neste contexto, os psicobióticos foram utilizados com sucesso como estratégias dietéticas para melhorar a saúde do hospedeiro, modulando o ecossistema microbiano intestinal, afetando as respostas e o comportamento do estímulo do hospedeiro (ROSS, 2017).

Os nutrientes consumidos oralmente, como vitaminas, aminoácidos ou outros cofatores, podem ser metabolizados por membros do microbioma intestinal e convertidos no lúmen intestinal para moléculas biologicamente ativas, incluindo ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), aminas biogênicas (como histamina), ou outros metabólitos derivados de aminoácidos, como serotonina, triptofano ou ácido gama-aminobutírico (GABA). Esses pequenos metabólitos bacterianos podem afetar as funções fisiológicas do hospedeiro, como o sistema imunológico ou o sistema cardiovascular ou nervoso central (HEMARAJATA et al, 2013).

DISCUSSÃO

Estudos observaram que "camundongos estressados apresentaram reduções dramáticas nas populações de lactobacilos" (TANNOCK e SAVAGE 1974). Estudo em humanos, com 124 voluntários saudáveis (idade média de 61,8 anos), no qual os indivíduos que consumiram uma mistura de psicobióticos específicos (*Lactobacillus helveticus* e *bifidobacterium longum*) apresentaram menos ansiedade e depressão (DINAN e CRYAN, 2013).

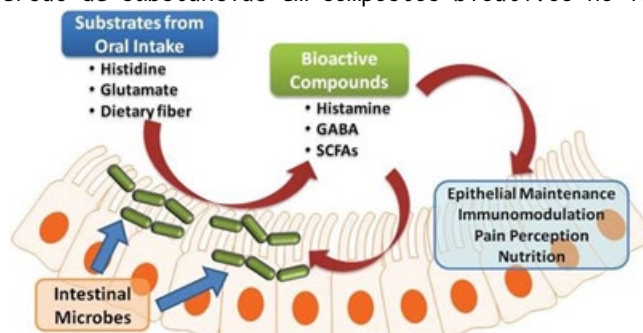
A atividade benéfica dos probióticos pode ser exercida através da imunomodulação do tecido linfóide associado ao intestino. A sugestão de que as bactérias comensais podem ter um papel na indução de sinais anti-inflamatórios, conforme testado nas linhas de células epiteliais intestinais, foi relatada em um estudo que mostra que *Salmonellas* não patogênicas foram capazes de inibir a via de ativação NFκB, evitando ubiquitinação de IκB e, portanto, a liberação de citocinas pró-inflamatórias. Estes resultados sugeriram que as bactérias comensais, e talvez as

bactérias probióticas, poderiam induzir uma regulação negativa de sinais pro inflamatórios mediados por NFkB, um fator de transcrição envolvido na produção de muitas citocinas ou quimiocinas pró-inflamatórias (MÉNARD et al 2004).

No estudo de BERCIK et al (2011), em um modelo de colite, o comportamento semelhante à ansiedade é mediado vagamente e o efeito ansiolítico de *Bifidobacterium longum* requer integridade vagal, mas não envolve imuno-modulação intestinal ou produção de BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro, que é uma proteína endógena responsável por regular a sobrevivência neuronal e a plasticidade sináptica do sistema nervoso periférico e central por células neuronais). Como *B. longum* diminui a excitabilidade dos neurônios entéricos, ele pode sinalizar o sistema nervoso central ativando vias vagais ao nível do sistema nervoso entérico.

A conversão luminal de substâncias por micro-organismos intestinais pode desempenhar um papel importante nas interações hospedeiro-microbiota. Os nutrientes consumidos oralmente podem ser convertidos por micro-organismos intestinais em compostos bioativos (ácido gama-aminobutírico - GABA; ácidos graxos de cadeia curta - SCFAs) que podem afetar a saúde do hospedeiro e a microbiota intestinal (HEMARAJATA e VERSALOVIC, 2013).

Figura 3. Conversão de substâncias em compostos bioativos no lúmen intestinal.



Fonte: Hemarajata e Versalovic (2013).

De acordo com HEMARAJATA e VERSALOVIC (2013), descobertas recentes na estrutura e função do microbioma sugeriram que a dieta pode ter um impacto direto sobre a microbiota intestinal e o estado de saúde humano ou animal e as rupturas das relações microbianas podem resultar em diferentes estados de doença, incluindo inflamação crônica, autoimunidade e distúrbios neurológicos. Estudos adicionais mostraram efeitos benéficos dos probióticos em modelos animais com fenótipos comportamentais alterados, pois reduziram a ativação vagal-dependente de receptores GABA em resposta ao estresse físico e psicológico.

De acordo com Ross (2017), os psicobióticos foram utilizados com sucesso como estratégias dietéticas para melhorar a saúde do hospedeiro, modulando o ecossistema microbiano intestinal, afetando as respostas e o comportamento do estímulo do hospedeiro.

De acordo com HEMARAJATA et al (2013), efeitos imunomoduladores foram dependentes de interleucina-10 e podem ter sido resultado da ativação de células T reguladoras Foxp3 + pela bactéria probiótica. Ao entender como os componentes dietéticos como os aminoácidos (p. Ex., l-histidina) regulam a expressão de genes através de reguladores específicos (por exemplo, RsiR), o microbioma intestinal e seus efeitos sobre a imunidade podem ser modulados ou manipulados por uma combinação de intervenções nutricionais e probióticas no futuro.

As investigações sobre os efeitos benéficos dos probióticos demonstraram que várias espécies de probióticos produzem metabolitos que modulam o sistema imunológico da mucosa do hospedeiro, e convertem componentes dietéticos em moléculas bioativas que

afetam suas funções fisiológicas. A produção de ácido l-acético pela estirpe *Lactobacillus casei* Shirota pode funcionar através da sinalização do receptor 4 (TLR4) Toll-like para suprimir a produção de mieloperoxidase induzida por indometacina e a produção de fator de necrose tumoral (TNF) por células mieloides humanas (THP-1) em um modelo animal (WATANABE et al, 2009).

Nos estudos de MÉNARD et al (2004) o *Bifidobacterium* de estirpe BbC50 e *Streptococcus thermophilus* estirpe St065 também secretam pequenos metabolitos resistentes às enzimas digestivas que se mostraram capazes de inibir a produção de TNF.

Na pesquisa de Bravo et al (2011), foi concluído que o tratamento crônico com *L. Rhamnosus* reduziu a corticosterona induzida pelo estresse e o comportamento relacionado à ansiedade e à depressão. Além disso, Os efeitos neuroquímicos e comportamentais não foram encontrados em camundongos vagotomizados, identificando o vago como uma via de comunicação constitutiva moduladora importante entre as bactérias expostas ao intestino e ao cérebro.

ROMIJN, RUCKLIDGE, ROELINE E FRAMPTON (2017) concluíram em seu estudo que não houve diferença significativa entre os grupos tratados com probióticos e o grupo placebo, porém ao analisar os níveis básicos de vitamina D no grupo probiótico, os participantes com níveis elevados de vitamina D no início do estudo experimentaram uma melhoria significativamente maior em vários resultados psicológicos ao longo do tempo do que aqueles com baixa vitamina D na linha de base. Os níveis de vitamina D iniciais não afetou a resposta no grupo placebo. Os sintomas de boca seca e a interrupção do sono foram relatadas mais frequentemente no grupo de placebo, concluindo assim que os níveis de vitamina D devem ser monitorados em estudos futuros na área, e que os resultados da pesquisa são preliminares.

Em outro estudo foram utilizadas duas estirpes bacterianas, *Bifidobacterium breve* (cepa BbC50) e *Streptococcus thermophilus* (estirpe St065) liberaram metabolitos exercendo um efeito anti-TNF-alfa capaz de atravessar a barreira intestinal. As bactérias Comensais também apresentam uma capacidade de inibição de TNF-alfa, mas em menor grau. Estes resultados sublinham o efeito benéfico das bactérias comensais na homeostase intestinal e podem explicar o papel de algumas bactérias probióticas no alívio da inflamação digestiva (MÉNARD et al 2004).

Na pesquisa de HYDE (2015) percebeu-se, que a manipulação de bactérias intestinais, através do uso de probióticos e prebióticos, tem influência sobre o bem-estar físico e emocional. Juntamente a uma manipulação dietética denominada “The Gut Makeover”, que é um protocolo dietético que tenta manipular bactérias intestinais limitando o consumo de alimentos processados de carboidratos de alto teor de grãos, açúcares e edulcorantes artificiais por ocasionar disbiose, juntamente com o aumento do consumo de vegetais e alimentos fermentados que promovem bactérias benéficas.

No estudo de HYDE (2015), os 21 participantes aderiram ao programa “The Gut Makeover” que foi projetada com objetivo de provocar mudanças positivas nas bactérias intestinais dentro da microbiota, entre as recomendações desta dieta foram incluídos: o consumo de uma grande variedade de vegetais e frutas contendo fibras (HOLSCHER H.D; et al, 2015; GWIAZDOWAKA, et al, 2015), e de fitoquímicos (GWIAZDOWAKA et al, 2015) com a finalidade de alimentar as bactérias intestinais e efetuar a diversidade de espécies. Estes foram incentivados a comer alimentos probióticos, para introduzir bactérias benéficas no intestino (DIDARI, et al, 2015) e alimentos prebióticos, para alimentar bactérias intestinais (WALKER A.W; et al, 2011; FLINT H.J, 2012).

Em um estudo recente abrangendo mais de 700 jovens adultos, viu-se que o consumo de alimentos fermentados está relacionado a uma menor ansiedade social e, especialmente, entre aqueles com alto índice de neuroticismo, aqueles que consumiam com maior frequência alimentos fermentados apresentavam menos sintomas de ansiedade social (HILIMIRE, DEVYLDER, FORESTELL, 2015). Além do que, as partes estruturais de micro-organismos inativados pelo calor (aqueles associados a alimentos fermentados)

também são consumidos, e estes também podem ter efeitos nos ecossistemas intestinais (YANG et al, 2014). Também podem influenciar o sistema imunológico humano as bactérias benéficas contidas em frutas e vegetais (VITALI et al, 2012). Consideravelmente, se sabe muito pouco sobre os micro-organismos, viável e não viáveis, que são consumidos diretamente como parte vinda de refeições diárias (LANG, EISENEISEN, ZIVKOVIC, 2012).

Os psicobióticos exercem efeitos ansiolíticos e antidepressivos caracterizados por alterações nos índices emocional, cognitivo, sistêmico e neural. Os canais de comunicação bacteriana-cérebro através dos quais os efeitos psicobiológicos exercem o sistema nervoso entérico e o sistema imunológico (SARKAR, et al 2016).

Há um número crescente de estudos que demonstram uma relação entre microbiota intestinal, humor e comportamento. A terapia nutricional, as intervenções iniciais para modular as comunidades de microrganismos intestinais na tentativa de melhorar a saúde são de custo acessível, não invasivas e, portanto, existindo razões para prosseguir com os estudos (STEPHANI, HARRIET, 2016).

CONCLUSÃO

Probióticos específicos, nomeados Psicobióticos, favorecem a homeostase intestinal levando a Simbiose, trazendo melhora no quadro inflamatório e melhora na resposta ao estresse físico e psicológico. Os Psicobióticos produzem benefícios para a saúde em pacientes que sofrem de doenças psiquiátricas, mostrando-se eficazes no tratamento dos Transtornos de Ansiedade.

Desta forma, fica clara a importância de uma microbiota saudável e de uma barreira intestinal preservada para a saúde mental e para o adequado funcionamento do cérebro.

Para cuidar da complexa microbiota intestinal e da permeabilidade do intestino, é recomendado a redução do estresse e do uso indiscriminado de antibióticos, mas, além disso, consumir uma dieta nutricionalmente equilibrada, rica em fibras e baixa em gorduras saturadas e carboidratos refinados. O consumo de fibras promove um aumento de bactérias benéficas e inibe a proliferação das bactérias nocivas, alterando o equilíbrio entre a saúde e a doença.

Em resumo, existe uma relação entre a Nutrição, a Microbiota Intestinal e o Cérebro, e essa relação evolui secreções hormonais que influenciam na saúde do hospedeiro, inclusive quanto a saúde mental. Os Psicobióticos se mostraram eficazes na modulação do sistema regulador. As cepas derivadas de microbioma humano de *Lactobacillus reuteri* suprimem potentemente citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral humana (TNF). Estudos apoiam a presença de um gene regulador, *rsiR*, que modula a expressão de um agrupamento de genes conhecido por mediar a imunorregulação por probióticos no nível da transcrição. A resposta de estresse HPA exagerada por camundongos GF foi revertida por reconstituição com *Bifidobacterium infantis*. Esses achados podem apontar o caminho para novas estratégias para controlar a expressão gênica em probióticos por meio de intervenções dietéticas ou manipulação de microbiomas. Porém são necessários mais estudos em humanos para verificar as cepas adequadas e as quantidades terapêuticas.

REFERÊNCIAS

Alan C. Logan, Felice N. Jacka, Jeffrey M. Craig, Susan L. Prescott. The Microbiome and Mental Health: Looking Back, Moving Forward with Lessons from Allergic Diseases. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2016 May; 14(2): 131-147. Published online 2016 May 31. doi: 10.9758/cpn.2016.14.2.131

Almeida, L B; Marinho, C B; Souza, C S; Cheib, V B P. Disbiose intestinal: Revisão. Rev. bras. nutr. clín; 24(1): 58-65, jan.-mar. 2009. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/lil-600432>

Beck, A., Emery, G., & Greenberg, R. (1985). Anxiety Disorders and Phobias: A Cognitive Perspective. New York: Basic Books. In: Ana Antunes – Estilo de Vida, Estresse, Ansiedade, Depressão e Adaptação Acadêmica em Estudantes Universitários do 1ºano. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa 2015.

Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. Eur J Clin Nutr 2007. March;61(3):355-361. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602546 [PubMed]

Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. Neurogastroenterol Motil. 2012;24(5):405-413. [PubMed]

Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, Jury J, Deng Y, Blennerhassett P, Macri J, McCoy KD, Verdu EF, Collins SM. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. Gastroenterology. Aug, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21683077>

Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, Huang X, Deng Y, Blennerhassett PA, Fahnstock M, Moine D, Berger B, Huizinga JD, Kunze W, McLean PG, Bergonzelli GE, Collins SM, Verdu EF. The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. Neurogastroenterol Motil. Dez, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21988661>.

Bocardi, S M; VOLPATO, T; GAZZI, L; ROZA, A K; BARCELOS, A V. Estado nutricional de pacientes atendidos em um centro de atenção psicossocial (CAPS). Revista Unoesc & Ciência - ACBS. 6, 59-64, 2015.

Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. Proc Natl Acad Sci USA. 2011 Sep 20;108(38):16050-5. doi: 10.1073/pnas.1102999108. Epub 2011 Aug 29.

Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. Mol Psychiatry. Jun 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22688187>

Cordás, T A; Kachani, A T e cols. – Nutrição em psiquiatria [recurso eletrônico] / Dados eletrônicos. – Porto Alegre: Artmed, 2010.

Cryan, J F; S. M. O'Mahony. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. Neurogastroenterol Motil. 23, 187-192, 2011. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x/epdf>.

CUMMINGS, J. H. et al. PASSCLAIM Gut health and immunity. Eur. J. Nutr., Darmstadt, v. 43, p. II 118- II 173, June. 2004.

David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. Nature. 2014;505(7484):559-563. doi: 10.1038/nature12820. [PMC free article] [PubMed][Cross Ref]

De Angelis M, Piccolo M, Vannini L, Siragusa S, De Giacomo A, Serrazanetti DI, et al. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. PLoS One. 2013;8:e76993. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0076993&type=printable>

Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015. March 14;21(10):3072-3084. doi: 10.3748/wjg.v21.i10.3072 [PMC free article] [PubMed]

Dinan T G, Stilling R M; Stanton C; Cryan J F. Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *Journal of Psychiatric Research* Volume 63, April 2015, Pages 1-9. Disponível em: [http://www.journalofpsychiatricresearch.com/article/S0022-3956\(15\)00065-5/fulltext](http://www.journalofpsychiatricresearch.com/article/S0022-3956(15)00065-5/fulltext)

Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *Neurogastroenterol Motil.* 2013; 25(9):713-719. [PubMed: 23910373]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.12198/full>

Dinan TG, Quigley EM. Probiotics in the treatment of depression: science or science fiction? *Aust N Z J Psychiatry.* 2011;45(12):1023-1025. doi: 10.3109/00048674.2011.613766. [PubMed] [Cross Ref]

Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013; 74(10):720-726. [PubMed: 23759244]. Disponível em: [http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223\(13\)00408-3/fulltext](http://www.biologicalpsychiatryjournal.com/article/S0006-3223(13)00408-3/fulltext)

Drissi F, Raoult D, Merhej V. Metabolic role of lactobacilli in weight modification in humans and animals. *Microb Pathog* 2016. March 23. [PubMed]

Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev* 2012. August;70 Suppl 1:S10-3.[PubMed]

Goodman, A., Kallstrom, G., Faith, J., Reyes, A., Moore, A., Dantas, G. et al. Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108: 6252-6257, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3076821/>

Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell.* 2014;159(4):789-799. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.053. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011;2:94. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3232439/>

Gwiazdowska D, Jus K, Jasnowska-Malecka J, Kluczynska K. The impact of polyphenols on *Bifidobacterium* growth. *Acta Biochim Pol* 2015;62(4):895-901. doi: 10.18388/abp.2015_1154 [PubMed]

Harima-Mizusawa, N, Iino, T, Onodera-Masuoka, N, Kato-Nagaoka, N, Kiyoshima-Shibata, J, and Gomi, A (2014). Beneficial effects of citrus juice fermented with *Lactobacillus plantarum* YIT 0132 on Japanese cedar pollinosis. *Biosci Microbiota Food Health.* 33, 147-15

Hemarajata P, Gao C, Pflughoeft K J, Thomas C M, Saulnier D M, Spinler JK, Versalovic J. *Lactobacillus reuteri* - Gene específico de imunorregulamento específico, modula a produção e imunomodulação da histamina por *Lactobacillus reuteri*. *J Bacteriol* V.195 (24); Dez, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3889603/>

Hemarajata, P; Versalovic, J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therapeutic Advances in Gastroenterology.* Vol 6, Issue 1, 2013. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1756283X12459294>

Hilimire, MR, DeVlyder, JE, and Forestell, CA (2015). Fermented foods, neuroticism, and social anxiety: An interaction model. *Psychiatry Res.* 228, 203-208.

Holscher HD, Caporaso JG, Hooda S, Brulc JM, Fahey GC Jr, Swanson KS. Fiber supplementation influences phylogenetic structure and functional capacity of the human intestinal microbiome: follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2015. January;101(1):55-64. doi: 10.3945/ajcn.114.092064[PubMed]

Hyde J. *The Gut Makeover*. London: Quercus Editions Ltd; 2015.

Inoue, Y, Kambara, T, Murata, N, Komori-Yamaguchi, J, Matsukura, S, and Takahashi, Y (2014). Effects of oral administration of *Lactobacillus acidophilus* L-92 on the symptoms and serum cytokines of atopic dermatitis in Japanese adults: a double-blind, randomized, clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol.* 165, 247-254.

Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: Pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach, and treatment options. *J Physiol Pharmacol.* 2011;62(6):591-599.

Lang, JM, Eisen, JA, and Zivkovic, AM (2014). The microbes we eat: abundance and taxonomy of microbes consumed in a day's worth of meals for three diet types. *PeerJ.* 2, e 659.

LUKAS, M.; BORTLIK, M.; MARATKA, Z. What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgrad. Med J.*, London, v. 82, n. 972, p. 620-625, Oct. 2006.

Mangiola F, Ianiro G, Franceschi F, et al. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World J Gastroenterol.* 2016;22(1):361. doi: 10.3748/wjg.v22.i1.361. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref]

Markle JG, Frank DN, Mortin-Toth S, et al. Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science.* 2013;339(6123):1084-1088. doi: 10.1126/science.1233521.[PubMed] [Cross Ref]

Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 453-66. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/nmo.12198/full>

Meddings JB, Swain MG. Environmental stress-induced gastrointestinal permeability is mediated by endogenous glucocorticoids in the rat. *Gastroenterology.* 2000;119(4):1019-1028. doi: 10.1053/gast.2000.18152. [PubMed] [Cross Ref]

Ménard S, Candalh C, Bambou J C, Terpend K, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Lactic acid bacteria secrete metabolites retaining anti-inflammatory properties after intestinal transport. *Journal Gut*, Jun 2004 53(6): 821-828. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1774064/>

Monnikes H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2011. August;45 Suppl:S98-101. [PubMed]

MORGANE, P.J.; BRONZINO, J.D.; TONKISS, J.; DIAZ-CINTRA, S.; CINTRA, L.; KEMPER, T.; et al. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 17, p. 91-128, 1993.

Nahas, M., & Márquese, E. (2001). Hábitos e motivos para a atividade física em universitários da UDESC. In *Anais do 3º Congresso Brasileiro de Atividade Física e Saúde* (p. 68). Florianópolis: UFSC.

O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry*. 2009;65(3):263-267. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.06.026. [PubMed] [Cross Ref]

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Relatório Mundial de Saúde - Saúde Mental: Financiamento dos Sistemas de Saúde. O caminho para a cobertura universal. Disponível em: <https://www.who.int/eportuguese/publications/WHR2010.pdf>

Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, et al. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *J Appl Microbiol*. 2006;100(6):1171-1185. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.02963.x. [PubMed][Cross Ref]

Petra A I, Panagiotidou S, Hatziagelaki E, Stewart J M, Conti P, Theoharis C. Theoharidesa Gut-microbiota-brain axis and effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clinical Therapeutics*, Volume 37, Issue 5, Pages 984-995, Maio 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26046241>

Ramos RT, Furtado YAL. Transtornos de ansiedade. In: Cordás, TA & Kachani, AT. *Nutrição em Psiquiatria*. Porto Alegre: Artmed, 2009. p 205-16.

Rees AM, Austin MP, Parker G. Role of omega-3 fatty acids as a treatment for depression in the perinatal period. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005 Apr;39(4):274-80. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1080/j.1440-1614.2005.01565.x>

Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(5):306-314. doi: 10.1038/nrgastro.2009.35.

Romijn A R, Rucklidge J J, Roeline G K, Frampton C. A double-blind, randomized, placebo controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2017. <http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0004867416686694>

Ross, S M, MHD, MS, HT, CNC, PDMT Microbiota in Neuropsychiatry, Part 3 Psychobiotics as Modulators of Mood Disorders. *Holist Nurs Pract* Julho / Agosto de 2017 - Volume 31 - Edição 4. Disponível em: http://journals.lww.com/hnpjournal/Citation/2017/07000/Microbiota_in_Neuropsychiatry,_Part_3_.8.aspx

Santos, R N C. Efeitos dos ácidos graxos Ômega-3 no tratamento do transtorno depressivo maior: uma revisão. *International Journal of Nutrology*, v.9, n.1, p. 144-152, Jan / Abr 2016. Disponível em: www.abran.org.br/RevistaE/index.php/IJNutrology/article/download/222/202.

Sashihara, T, Nagata, M, Mori, T, Ikegami, S, Gotoh, M, and Okubo, K (2013). Effects of *Lactobacillus gasseri* OLL2809 and α -lactalbumin on university-student athletes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 38, 1228-1235.

Shi LH, Balakrishnan K, Thiagarajah K, Mohd Ismail NI, Yin OS. Beneficial Properties of Probiotics. *Trop Life Sci Res* 2016. August;27(2):73-90. doi: 10.21315/tlsr2016.27.2.6 [PMC free article] [PubMed]

Smith CJ, Emge JR, Berzins K, et al. Probiotics normalize the gut-brain-microbiota axis in immunodeficient mice. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2014;307(8):G793-G802. doi:10.1152/ajpgi.00238.2014.

Stephanie LS, Harriet AB. Integrative Therapies in Anxiety Treatment with Special Emphasis on the Gut Microbiome. *Yale J Biol Med.* 2016 Sep; 89(3): 397-422. Published online 2016 Sep 30. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5045149/>

Sudo, N et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. First published: 24 June 2004. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.2004.063388/full>

Tannock GW, Savage DC. Influences of dietary and environmental stress on microbial populations in the murine gastrointestinal tract. *Infect Immun* 1974; 9: 591-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC414848/>

Theoharides TC, Weinkauff C, Conti P. Brain cytokines and neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(6):577-581.

Tomas-Aragones L1 MS. Body Image and Body Dysmorphic Concerns. *Acta Dermato-Venereologica* 2016;96(217):47-50. doi: 10.2340/00015555-2368 [PubMed]

Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary--adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002; 53(4):865-71. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377295>.

Vaz Serra, A. (1999). O stress na vida de todos os dias. Coimbra: Gráfica de Coimbra, Lda. In: In: Ana Antunes - Estilo de Vida, Estresse, Ansiedade, Depressão e Adaptação Acadêmica em Estudantes Universitários do 1º ano. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa 2015.

VEDOVATO, K.; TREVIZAN, A. R.; ZUCOLOTO, C. N.; BERNARDI, M. D. L.; ZANONI, J. N.; MARTINS, J. V. C. P. O eixo intestino-cérebro e o papel da serotonina. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama*, v. 18 n. 1, p. 33-42, jan./abr. 2014

Vitali, B, Minervini, G, Rizzello, CG, Spisni, E, Maccaferri, S, and Brigidi, P (2012). Novel probiotic candidates for humans isolated from raw fruits and vegetables. *Food Microbiol.* 31, 116-125.

Vizcaíno R, Macias-Tomei C, Márquez S. J C, Morales A, Torres N, USOS CLÍNICOS DE LOS PROBIÓTICOS. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* 2016. 7929-40. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=367949382007>. Acesso em: 09 de Maio de 2017.

Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 2011. February;5(2):220-230. doi: 10.1038/ismej.2010.118 [PMC free article] [PubMed]

Yang, HL, Xia, HQ, Ye, YD, Zou, WC, and Sun, YZ (2014). Probiotic *Bacillus pumilus* SE5 shapes the intestinal microbiota and mucosal immunity in grouper *Epinephelus coioides*. *Dis Aquat Organ.* 111, 119-127.

Yatsunenکو T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222-227. [PMC free article] [PubMed]