



EIXO INTESTINO-CÉREBRO: RELAÇÃO ENTRE CONSUMO DE PSICOBÍÓTICOS E SAÚDE MENTAL

Cássia Maria da Silva¹, Silvani Verruck¹

¹ Departamento de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC

RESUMO

O eixo intestino-cérebro apresenta comunicação bidirecional e, conforme evidências atuais, indivíduos que apresentam patologias psicológicas, - em um espectro que envolve desde mudanças de humor, estresse, ansiedade até depressão, insônia, ataques epiléticos, Síndrome do Intestino Irritável, Síndrome de Tourette, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Transtorno do Espectro do Autismo, doença de Parkinson e doença de Alzheimer - apresentam também uma microbiota em desequilíbrio. O propósito desse artigo de revisão foi verificar o mecanismo de ação e a influência dos psicobióticos, ou seja, qualquer desempenho de fatores exógenos mediados por microrganismos, e que exerçam benefícios na regulação e manutenção da saúde mental. Os meios de atuação identificados incluem o sistema endócrino, através do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal; o sistema imunológico, pela formação de metabólitos, como os ácidos graxos de cadeia curta; o sistema inflamatório, pela formação de citocinas anti-inflamatórias, além da formação de neurotransmissores. Os resultados evidenciam potencial em tratamentos futuros, amplia a oportunidade de veiculação dos psicobióticos em alimentos e bebidas, e em alguns casos tendo a vantagem de manter seus benefícios mesmo quando inanimados. Contudo, são necessários mais estudos sobre as possibilidades de formulação, avaliação clínica e aplicabilidade destes no segmento alimentício.

Palavras-chave: microbiota, simbiose, disbiose, probióticos, metabólitos, doenças mentais, sistema nervoso central.



1. INTRODUÇÃO

De origem grega, probiótico significa “para a vida” e teve essa nomeação para categorizar alguns extratos de tecidos ou compostos que promoviam o crescimento de microrganismos. A partir da segunda metade do século 19, iniciaram-se os estudos científicos sobre os microrganismos e a interação com o ser humano. Com os estudos sobre a microbiota e a colonização do trato gastrointestinal (1885 - 1886), foi observado resultados benéficos de algumas bactérias em sintomas gastrointestinais (Brasil, 2011).

Entre diversos estudos científicos, em 1991 regulamentou-se uma categoria de alimentos que foi nomeada de “Alimentos Funcionais e Nutracêuticos”, dos quais, são incluídos os alimentos funcionais os probióticos, prebióticos e os simbióticos, pois promovem melhorias na saúde, associados à prevenção e redução dos sintomas de doenças crônicas degenerativas (Brasil, 2011). Segundo Dinan et al. (2013) alguns probióticos apresentam alguns mecanismos que beneficiam a saúde mental, desde melhora no humor, diminuição dos sintomas de estresse, depressão.

Inicialmente, os psicobióticos foram inseridos no conceito de probióticos, que segundo a ANVISA (2021) é designado aos microrganismos vivos que apresentam melhorias no equilíbrio da microbiota intestinal e, por conseguinte, apresenta benefícios à saúde do indivíduo que os consome com frequência. No entanto, o termo psicobiótico não é limitado apenas aos probióticos, mas para qualquer fator exógeno que exerça benefício ao sistema nervoso central (SNC) e que seja mediado por bactérias, o que também inclui os prebióticos, simbióticos e pós-bióticos. Por conseguinte, os psicobióticos referem-se aos microrganismos e/ou substâncias que apresentam propriedades que beneficiam a saúde mental, incluindo os indivíduos que apresentam doenças psiquiátricas, quando são ingeridos em uma quantidade adequada (Dinan et al., 2013).

Existe uma grande diversidade de microrganismos probióticos, sendo alguns gêneros como *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.* e *Saccharomyces spp.*, alguns deles já são conhecidos e estudados. Estas cepas exercem vários benefícios comprovados cientificamente em relação aos seus efeitos na saúde, principalmente no



tratamento de disbiose intestinal (Barrett et al., 2012). Neste sentido, alguns integrantes do microbioma intestinal (como *Lactobacillus acidophilus*, *Lactocaseibacillus casei*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Escherichia* spp., *Bacillus* spp., *Saccharomyces* spp., *Cândida* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp.) tem a capacidade de produzir neurotransmissores (inclusive a serotonina, noradrenalina e ácido gama-aminobutírico) e ainda podem atuar no eixo intestino-cérebro ao modular a expressão de receptores neuroquímicos, apresentando resultados antidepressivos e ansiolíticos (Bharwani, A. et al., 2016).

A administração de um psicobiótico pode reduzir o comportamento de ansiedade e depressão, além de normalizar níveis de corticosterona (hormônio da classe dos glicocorticoides: relacionados a respostas ao estresse) e noradrenalina (catecolamina: influencia no humor, ansiedade, sono e alimentação) no plasma, Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (FNDC) e função de imunidade (Kelly et al., 2017). Com base no exposto, esta revisão tem por objetivo apresentar os achados mais recentes que tratam sobre os psicobióticos e a modulação que ocorre no eixo intestino-cérebro através da microbiota e sua influência na saúde mental.

1.2 EIXO MICROBIOTA-INTESTINO-CÉREBRO

Há uma interação muito característica entre o intestino e sua microbiota até chegar no cérebro, no qual envolve uma comunicação bidirecional por três caminhos: por meio de neurônios, sistemas endócrino e imune (Steenbergen et al., 2015). Diversos estudos sugerem que a microbiota presente no intestino e sua ligação ao eixo cérebro-intestino apresenta um grande papel de regulação das funções cerebrais. Segundo Bharwani et. al. (2016), a microbiota está relacionada a fatores emocionais, de comportamento, além de afetar o desenvolvimento do cérebro, suas funções e o comportamento do indivíduo (Bharwani et al., 2016).

1.2.1 Mecanismos de ação

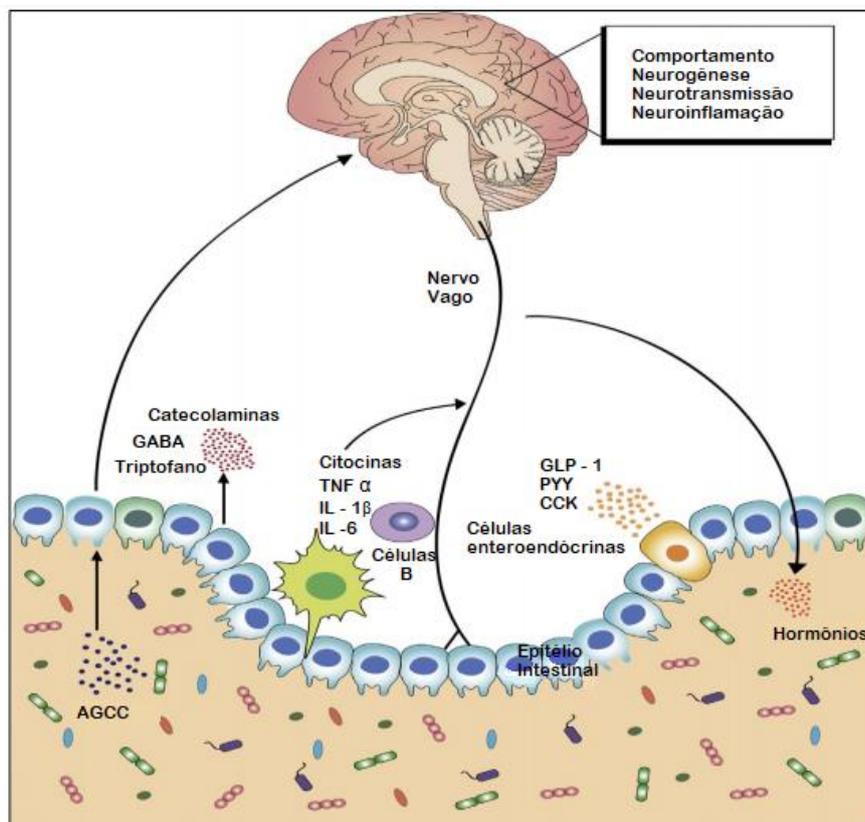


O mecanismo de ação dos psicobióticos ainda não está totalmente elucidado, mas estudos tem evidenciado maneiras de atuação por meio endócrino no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que atua em resposta ao estresse por estímulos internos ou externos, e redução da inflamação; por ação direta no sistema imunológico e por secreção de metabólitos (neurotransmissores, proteínas e ácidos graxos de cadeia curta) (Toro-Barbosa et al., 2020). Alterações positivas no comportamento, principalmente relacionado ao humor, redução de ansiedade, estresse e depressão, neurogênese, neurotransmissão e neuroinflamação foram identificados após o uso de psicobióticos (Foster & Rinaman & Cryan, 2017) (Figura 1).

O estresse fisiológico e físico que ocorrem no corpo humano envolvem o hipotálamo, a glândula pituitária e o córtex adrenal, componentes do eixo HPA, e sob condições crônicas, o estresse induz alta produção de glicocorticoides, o que pode aumentar a permeabilidade intestinal e resultar em inibição imunológica, prejuízos cognitivos e de humor. A disbiose leva à ativação do eixo HPA, enquanto o reequilíbrio da microbiota promove a sua modulação, em resposta ao estresse, e minimiza os sintomas patológicos (Toro-Barbosa et al., 2020).

A barreira epitelial protege os microrganismos de escapar do intestino e chegar até o sistema circulatório, no entanto, os metabólitos gerados ultrapassam essa barreira, beneficiando o sistema imunológico pela produção de ácidos graxos de cadeia curta, que por sua vez regula o funcionamento da microglia, células de defesa imune do SNC; enquanto o sistema inflamatório é regulado pela maior presença de citocinas anti-inflamatórias, visto que são encontradas citocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), IL-1 β e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) em pacientes com distúrbios psicológicos. O nervo vago faz a conexão entre o intestino e o cérebro, por meio dos terminais aferentes vagais, localizado abaixo do epitélio intestinal, e que recebe sinalização diretamente da microbiota (Toro-Barbosa et al., 2020).

Figura 1. Mecanismo de ação dos psicobióticos



Legenda: AGCC: Ácidos Graxos de Cadeia Curta; TNF- α : fator de necrose tumoral- α ; IL-6: interleucina-6; IL-1 β : interleucina-1 β ; GLP-1: Peptídeo Semelhante ao Glucagon; PYY: Peptídeo Intestinal; CCK: Colecistocinina

Fonte: Adaptado de Foster & Rinaman & Cryan (2017).

1.2.2 Metabólitos

O microbioma, que representa a diversidade de microrganismos presentes no intestino, pode influenciar na formação de neuroquímicos e, conseqüentemente, alterar as condições de saúde do indivíduo. Os metabólitos mais envolvidos pela ação dos psicobióticos são a serotonina, dopamina, acetilcolina, noradrenalina, ácido gama-aminobutírico (GABA); sendo estes neuroativos que afetam diretamente o cérebro do hospedeiro (Wall et al., 2014). Além de compostos neuroativos, também são

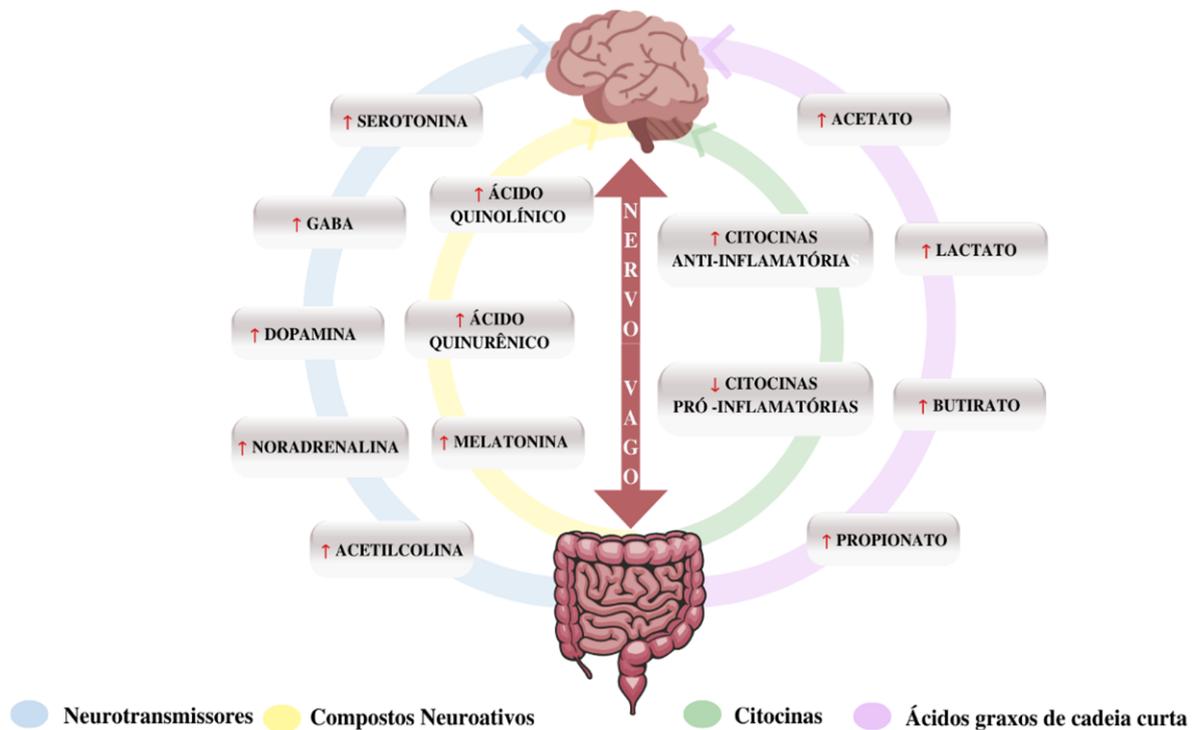


produzidas citocinas e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como o butirato, propionato, lactato e acetato (Figura 1) (Sharma et al., 2021).

A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) foi descoberta por Vittotio Erspamer em 1937 e é encontrada em células do trato gastrointestinal (TGI), em plaquetas e no SNC de mamíferos. É relevante a descoberta de que praticamente 95% da 5-HT do corpo tem sua produção localizada no intestino. A literatura relata que o TGI é innervado por cinco tipos de neurônios: neurônios entéricos, aferentes vagal, aferentes da coluna vertebral, eferentes parassimpáticos e eferente simpáticos (Vedovato et al., 2014). Sabe-se que a 5-HT é secretada pelas células enteroendócrinas e entende-se que o Sistema Nervoso Entérico (SNE) pode agir de maneira independente, além de também conseguir manter sinapses com SNC, por meio do nervo vago. Desse modo, o eixo microbiota-intestino-cérebro é conhecido por ser um sistema bidirecional, visto que ambos podem influenciar a atividade de um sistema ou outro. O neurotransmissor 5-HT possui importância representativa na interação entre o SNE e o SNC (Vedovato et al., 2014).

A serotonina é um metabólico proveniente do aminoácido triptofano e desempenha diversas funções no corpo, inclusive o bom humor (Wall et al., 2014). Em estudos com abordagem metabólica, foi notado maior concentração de serotonina, a níveis plasmáticos, em camundongos saudáveis quando comparados a camundongos livres de germes. Alguns estudos detectaram os gêneros *Streptococcus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus* no intestino humano (Wall et al., 2014). Apesar do mecanismo ainda ser indefinido, sugere-se que a microbiota expressa a enzima indoleamina-2,3-dioxigenase responsável pela degradação do triptofano, o que indica a importância da microbiota na produção de serotonina.

Figura 2. Metabólitos sob influência dos psicobióticos



Fonte: Sharma et al., (2021), adaptado.

Outro neurotransmissor relacionado é o ácido gama-aminobutírico, também conhecido como GABA, com função de neurotransmissor inibitório primário ao SNC, ou seja, atua como um redutor da excitabilidade neuronal. É formado a partir do glutamato, embora o glutamato seja um neurotransmissor excitatório. Estudos evidenciam que, principalmente, as bactérias do ácido láctico (BAL) são produtoras de GABA (Toro-Barbosa et al., 2020). Baixos níveis de GABA estão associados a diversas patologias, como: ansiedade generalizada, esquizofrenia, transtorno do espectro autista e transtorno depressivo maior (Allen & Sabir & Sharma, 2021).

Semelhantemente, as catecolaminas, como dopamina e noradrenalina (ou norepinefrina) são aminas biogênicas derivadas do aminoácido tirosina. São neurotransmissores que desempenham funções significativas no SNC, como na



cognição, emoção, resposta ao estresse, sistema de recompensa, processamento da memória e aprendizagem. Desequilíbrios das catecolaminas estão associados a distúrbios neurológicos presentes nas doenças de Parkinson, Alzheimer e transtorno depressivo maior (Wall et al., 2014). A acetilcolina, por sua vez, atua como neurotransmissor excitatório primário e é produzida no Sistema Periférico (SP) e SNC, tem influência na função cognitiva, plasticidade sináptica (Toro-Barbosa et al., 2020).

Os ácidos graxos de cadeia curta são produzidos a partir do consumo de carboidratos não digeríveis e absorvidos no intestino delgado, sendo fermentados por bactérias. A quantidade e o tipo desses carboidratos consumidos, principalmente fibras, podem modificar o microbioma e a produção dos tipos de ácidos graxos, no entanto, o acetato, propionato e butirato são encontrados mais abundantemente (Toro-Barbosa et al., 2020).

1.2.3 Disbiose e simbiose

A partir de recentes resultados de estudos epidemiológicos, fisiológicos e ômicos, parece que parte considerável da influência ambiental na saúde humana e no risco de doenças pode ser mediada ou modificada por comunidades microbianas (Fan & Pedersen, 2021). A comunidade microbiana, chamada de microbiota, inclui um grande número de bactérias em interação, arqueas, bacteriófagos, vírus e fungos eucarióticos que coexistem nas superfícies humanas e em todas as cavidades corporais. A maioria dos microrganismos que habitam os humanos reside no intestino (Fan & Pedersen, 2021). A quantidade de material genético presente no intestino humano é cem vezes maior do que o número total de células do organismo, além de apresentar 10 vezes mais bactérias em seu interior que células. Assim, agrega quase 100 trilhões de microrganismos, subdivididos em pelo menos 400 espécies de bactérias. É no intestino grosso onde concentra-se a maior porção bacteriana do corpo humano (Conrado, 2018). A microbiota intestinal começa a ser formada nos primeiros dias de vida e é influenciada pelo modo de nascimento, aleitamento materno, alimentação infantil, estilo de vida, medicamentos e genética do hospedeiro (Fan & Pedersen, 2021; Clemente et al., 2012).



A constituição de uma microbiota saudável e a determinação as variações existentes entre as populações é a primeira etapa para ser possível fazer uma análise de quais desequilíbrios estão relacionados com determinadas doenças (Clemente et al., 2012). Alterações não desejadas na microbiota podem gerar um desequilíbrio, denominada de disbiose, onde os tipos e a quantidade de bactérias protetoras e patogênicas não estão em equilíbrio (Conrado et al., 2018).

De acordo Hawrelak et al., (2004), a disbiose provoca efeitos nocivos, pois as mudanças qualitativas e quantitativas na microbiota alteram a sua distribuição local, assim como suas atividades metabólicas que antes promoveriam o equilíbrio a saúde mental e outros benefícios ao indivíduo. Algumas possíveis causas para o surgimento da disbiose é devido à má alimentação, estresse, idade avançada, uso indiscriminado de antibióticos, consumo excessivo de alimentos ultraprocessados, exposição excessiva às toxinas ambientais, pH intestinal, estado imunológico do hospedeiro ou algumas doenças, como câncer e AIDS (Hawrelak et al., 2004).

Mudanças na quantidade de *Faecalibacterium prausnitzii*, que é a bactéria mais representativa da microbiota intestinal humana, com mais de 5 % do total da população bacteriana, tem sido associado a disbiose em várias doenças humanas, inclusive a depressão (Miquel et al., 2013). Quando um indivíduo apresenta disbiose, a mucosa do trato gastrointestinal não desempenha uma barreira com eficiência, conseqüentemente serão excluídos numerosos antígenos derivados dos microrganismos e dos alimentos (Conrado et al., 2018).

O equilíbrio entre o sistema imune do hospedeiro e a sua microbiota é primordial para haver proteção contra crescimento da população de micro-organismos patogênicos, manutenção da função imunológica da mucosa, preservação da estrutura da barreira epitelial, função de motilidade do sistema digestório, além da absorção de nutrientes (Passos, 2017). Segundo Passos (2017), a área farmacológica manipula muitos medicamentos que necessitam ser metabolizados primeiramente pelos microrganismos entéricos, para que a substância ativa seja liberada. Portanto, ressalta-se a importância de manter esse equilíbrio, caso contrário, o aparecimento de doenças é favorecido.



A regulação das respostas inflamatórias em um quadro de disbiose pode ser alcançado através de um equilíbrio microbiano intestinal, denominado de simbiose e está associado a modulação do humor e do comportamento (Forsythe & Kunze & Bienenstock, 2012). Alguns microrganismos, com base nos resultados de trabalhos científicos mencionados por Stefe (2008) apresentam a capacidade de regulação do sistema imune, por meio do controle e equilíbrio das citocinas pró e anti-inflamatórias, melhora das respostas da imunoglobulina A (IgA) e sobre a modulação imunológica. A consequência estrutural da estimulação do sistema imune é o aumento de anticorpos, elevação da atividade de macrófagos, acréscimo dos números de células *killer*, células T e de interferon (Stefe et al., 2008).

1.3. BENEFÍCIOS DOS PSICOBÍÓTICOS

A relação do eixo cérebro-intestino tem incentivado diversos estudos e, embora atualmente tenha maior proporção de análises *in vitro* e em modelos animais do que em humanos, o interesse é buscar evidências na relação entre os psicobióticos e saúde mental humana. Os principais benefícios já encontrados na ação psicobiótica envolvem limitar a produção de citocinas inflamatórias; aumentar a produção de neurotransmissores; prevenir alterações na microbiota diante do estímulo de estresse; proteger a barreira intestinal e inibir o crescimento de bactérias patogênicas (Misra et al., 2017).

1.3.1 Benefícios dos psicobióticos em patologias mentais

O potencial dos psicobióticos como tratamento promissor em distúrbios psicológicos atende um espectro de doenças mais leves até mais graves, por exemplo, mudanças de humor, estresse, ansiedade, depressão, insônia, ataques epiléticos, Síndrome do Intestino Irritável, Síndrome de Tourette, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, Transtorno do Espectro do Autismo, doença de Parkinson, e doença de Alzheimer (Sharma et al., 2021).



O transtorno de ansiedade compromete os sistemas imunológico, endócrino e nervoso, onde o indivíduo apresenta sentimentos de medo, ansiedade, normalmente provocadas por preocupações exacerbadas e perturbações mentais. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) pode ser ativado diante de estímulos estressores, sejam estes de origem química, biológica ou ambiental, resultando em fatores que favorecem a ansiedade (Dinan et al., 2013). A relação entre ansiedade e estresse tem sido associado a alterações na microbiota intestinal, enquanto a alteração na composição da microbiota ou até a sua ausência tem provocado reações e emoções diversificados diante do estresse, portanto indica que existe uma relação direta entre o trato gastrointestinal (TGI) e o SNC (Dinan et al., 2013).

Estudos realizados com a mistura de probióticos *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* obtiveram eficiência no efeito ansiolítico em ratos e em humanos. Assim sugere-se que a formulação dos compostos probióticos podem promover auxílio no tratamento diário, bem como a prevenção do estado de ansiedade e estresse recorrente (Messaoundi et al., 2010).

A depressão é o resultado de alterações neurofisiológicas e imunológicas e provoca sentimento de tristeza, vazio existencial e comumente o indivíduo perde a capacidade de sentir satisfação nas atividades diárias, além de apresentar fadiga constante (Dantzer et al., 2008). Quando um indivíduo é saudável, apresenta condições homeostáticas normais, ou seja, a microbiota intestinal permanece protegida no intestino por meio da barreira epitelial intestinal que está aderente. Situações de estresse, frequentemente encontrado no diagnóstico do paciente depressivo, permite a permeabilidade do intestino, o que pode promover o deslocamento de bactérias e componentes do intestino para a corrente sanguínea. O resultado é a estimulação do sistema imune de maneira enfraquecida (Maes et al., 2012).

A modificação da permeabilidade intestinal pode permitir que endotoxinas pró-inflamatórias desloquem-se para a circulação do sangue, como o lipopolissacarídeo (LPS), conhecido por influenciar a modulação do SNC (Bhattacharya et al., 2016). Alguns estudos utilizaram probióticos dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e obtiveram como resultado a reversão do comportamento do tipo depressivo em ratos,



a redução de citocinas pró-inflamatórias e a restauração da barreira do trato gastrointestinal (Arseneault-Bréard et al., 2012).

O transtorno do espectro autista ou, como é mais conhecido, autismo, é um caso onde o indivíduo pode apresentar dificuldade de interação social e de comunicação em diferentes níveis. Entende-se que a sua causa é atribuída a diversos fatores, incluindo distúrbios do TGI diretamente relacionados com a severidade do espectro (Coury et al., 2012). Alguns estudos detectaram anormalidades na motilidade gástrica, aumento da permeabilidade intestinal e alterações da microbiota em pacientes autistas (Magistris et al., 2010).

Segundo Singh et al. (2014), no quadro de esquizofrenia, o indivíduo apresenta desvios de percepção, enquanto as emoções e comportamentos são afetados. Os sintomas podem ser de três tipos, sendo positivos (quando manifesta alucinações), negativos (há isolamento social) ou cognitivos (existe prejuízo no aprendizado e na memória). Já Wei et al. (2005) relata que os indivíduos com esquizofrenia possuem distúrbios gastrointestinais e correlaciona-se a possibilidade do envolvimento da microbiota intestinal na doença.

Existem estudos que relacionam o benefício de cada cepa para uma doença mental específica, tendo em consideração os mecanismos de ação, metabólitos e respostas envolvidas durante a interação no trato gastrointestinal do paciente. Pesquisadores têm classificado as cepas que mais beneficiam determinada enfermidade (Quadro 1) (Misra et al., 2017).

Quadro 1. Psicobióticos testados em diferentes condições neurológicas.

Doenças	Espécies e/ou cepas
---------	---------------------



Ansiedade	<p><i>Limosilactobacillus fermentum</i> NS9 <i>Lacticaseibacillus casei</i> Shirota <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> JB-1 <i>Lactobacillus helveticus</i> RO052 <i>Bifidobacterium breve</i> 1205 <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Bifidobacterium longum</i> 1714 <i>Bifidobacterium longum</i> NCC3001 <i>Bifidobacterium longum</i> R0175</p>
Depressão	<p><i>Lactobacillus acidophilus</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> W37 <i>Levilactobacillus brevis</i> W63 <i>Lacticaseibacillus casei</i> <i>Lacticaseibacillus casei</i> Shirota <i>Lacticaseibacillus casei</i> W56 <i>Lactobacillus gasseri</i> OLL2809 <i>Lactobacillus helveticus</i> NS8 <i>Lactococcus lactis</i> W19 <i>Lactococcus lactis</i> W58 <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23 <i>Bifidobacterium lactis</i> W52 <i>Bifidobacterium longum</i> R0175</p>



Estresse	<i>Lacticaseibacillus casei</i> Shirota <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Lactobacillus helveticus</i> R0052 <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> subsp. <i>plantarum</i> PS128 <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> <i>Bifidobacterium infantis</i> <i>Bifidobacterium longum</i> R0175
----------	---

Fonte: Adaptado de Misra et al. (2017).

De acordo Hao et al. (2019), *Faecalibacterium prausnitzii* apresenta resultados promissores diante do transtorno de ansiedade e de depressão. Em um experimento em ratos com estresse crônico moderado imprevisível (ECMI) foi concluído que esta bactéria promoveu redução da corticosterona, da proteína C-reativa, da interleucina-6, enquanto promoveu o aumento da interleucina-10. Além de uma tendência em inibir a diminuição da densidade óssea (DMO), normalmente encontrada em indivíduos com altos níveis de estresse. Também apresentou aumentos nos níveis de ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, que desempenha função energética e reguladora no sistema nervoso (Hao et al., 2019).

Segundo Messauoudi et al. (2010), a ingestão oral de um composto de bactérias (*Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175) em um período de trinta dias apresentou a diminuição dos níveis de cortisol, além de observar melhora nos sintomas da ansiedade, estresse e depressão (Messauoudi et al., 2011).

Uma equipe japonesa demonstrou como a microbiota intestinal pode intervir com grande intensidade sobre o desenvolvimento e a função do eixo HPA e o mecanismo que resulta na produção de cortisol. Foi demonstrado um desequilíbrio nesse eixo em indivíduos com o transtorno depressivo maior (Sudo et al., 2004). O experimento consistiu em demonstrar que os ratos livres de germes (sem microbioma, pois após o nascimento foram ambientados em condições estéreis), apresentaram uma resposta exagerada diante de uma condição de estresse, conseqüentemente foi liberada maior quantidade de cortisol, quando comparados ao grupo controle. Realizou-se duas



intervenções, sendo a primeira com a colonização com fezes dos ratos de controle e o resultado foi a reversão parcial da anormalidade de resposta diante do estresse, porém a segunda intervenção através da alimentação com *Bifidobacterium infantis*, a resposta foi totalmente normalizada (Sudo et al., 2004).

1.5 VEICULAÇÃO DE PSICOBIÓTICOS EM ALIMENTOS

Os alimentos fermentados já são consumidos mundialmente e apresentam-se em versões culturalmente distintas. O processo fermentativo ocorre a partir de bactérias e leveduras que fermentam os macronutrientes da matriz alimentar, principalmente carboidratos, sob condições de respiração anaeróbica. Dessa forma, acredita-se que os benefícios fisiológicos dos alimentos fermentados estão atribuídos tanto para os microrganismos, quanto para os metabólitos produzidos por eles durante a fermentação (Rochas et al., 2021).

A literatura já evidenciou diversos benefícios dos probióticos na saúde humana e, recentemente, tem-se buscado novas evidências dos psicobióticos para promover saúde mental. Alguns estudos têm avaliado os efeitos de alimentos fermentados por essa perspectiva, obtendo resultados positivos. As principais abordagens têm sido em bebidas fermentadas com leite fermentado, extrato de soja fermentado, kefir, iogurte e leite. Os principais resultados notados foram atribuídos a melhora na atenção emocional, memória e redução dos índices de estresse e ansiedade (Toro-Barbosa et al., 2020).

Alimentos fermentados com potencial terapêutico têm sido administrados à pacientes com anorexia nervosa, que apresentam microbiota pobre em microrganismos formadores de AGCC (Rochas et al., 2021). Estudos em crianças a partir de um iogurte simbiótico, formulado com *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*, *Bifidobacterium animalis* e inulina reduziu os dias de febre das crianças, além de melhorar o desempenho social e na escola (Ringel-Kulka et al., 2009). Comercialmente, o Japão oferta o Yakult 1000®, uma bebida funcional contendo 100 bilhões de *Lactobacillus casei* cepa Shirota (*L. casei* YIT 9029), contendo a maior densidade probiótica dos produtos



ofertada pela empresa, e tem como proposta à modulação do intestino-cérebro sob ingestão de 100 mL diária, promovendo alívio ao estresse e melhor qualidade do sono ao consumidor (Lim, 2021).

No entanto, a maioria dos estudos tem e enfatizado o efeito de probióticos, no qual necessita de células viáveis, enquanto poucos estudos têm analisado o efeito psicobiótico dos alimentos. Ressalta-se que é possível veicular psicobióticos específicos em alimentos e bebidas. Além disso, esses microrganismos ou substâncias formadas podem também ser veiculados por meio da aplicação pós-biótica, que se refere aos metabólitos liberados pelos microrganismos vivos ou por meio da ação do próprio microrganismo inativado. Ou seja, um psicobiótico pode ou não estar viável no alimento para consumo, desde que tenha evidência sobre a sua alegação. Dessa forma, os benefícios adicionados aos alimentos serão conferidos independentemente de haver tratamento térmico durante o processamento do alimento e/ou bebida, gerando produtos mais estáveis e seguros (Cuevas-González et al., 2020).

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Diante do cenário de epidemia, é notório que a presença de medo, insegurança, isolamento, estresse, alta na taxa de desemprego, espera pelas vacinas e o luto tem aumentado a estatística de patologias mentais nesse período e ainda apresenta tendência de crescimento. Entretanto, a análise dos benefícios promovidos pelos psicobióticos na saúde mental tem se mostrado promissora na aplicabilidade industrial e no segmento de alimentos e bebidas, diante das inúmeras possibilidades de formulação. Apresenta ser ainda mais favorável, porque sua aplicação, em alguns casos, não se restringe ao microrganismo estar vivo e em altas concentrações até a data final de validade, como ocorre nos probióticos. Assim, amplia-se a possibilidade de usar tecnologias de processamento, tratamentos térmicos e, ainda assim, manter os benefícios psicobióticos no produto alimentício. Sendo assim, o atual momento se torna favorável e necessário para realizar mais estudos sobre a matriz alimentar, microrganismos envolvidos, tecnologia de processamento e estudos clínicos que



tragam maiores evidências sobre o consumo de psicobióticos e seus efeitos sobre a saúde mental.

3. REFERÊNCIAS

Allen, M. J.; Sabir, S. & Sharma, S. (2021). GABA Receptor. *NCBI*. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252380/>

ANVISA. (2021). Guia para instrução processual de petição de avaliação de probióticos para uso em alimentos. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5280930/guia+21+v2.pdf/dac5bf5f-ae56-4444-b53c-2cf0f7c15301>

Arseneaut-Bréard J., Rondeau, I., Gilbert, K., Stéphanie-Anne, G., Tompkins, T. A., Godbout, R. & Rousseau, G. (2012). Combination of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 reduces postmyocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. *The British Journal of Nutrition*, 107, 12: 1793–1799. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21933458/>

Bailey, M. T., Dowd, S. E., Galley, J. D., Hufnagle, A. R., Allen, R. G. & Lyte M. (2011). Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota:



implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25, 3: 397-407. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040780/>

Barret, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Fitzgerald, G. F. & Stanton, C. (2012) γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal Of Applied Microbiology*, 2, 113: 411-417. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22612585/>

Bharwani, A., Mian, M. F., Foster, J. A., Surette, M. G., Bienenstock, J. & Forsythe, P. (2016). Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology*, 64: 217-227. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26479188/>

Bhattacharya, A., Derecki, N. C., Lovenberg, T. W. & Drevets, W. C. (2016). Role of neuro-immunological factors in the pathophysiology of mood disorders. *Psychopharmacology*, v. 233, 9: 1623-1636. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26803500/>

Bindels, L. D., Delzenne, N. M., Cani, P. D. & Walter, J. (2015). Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 12: 303-310. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25824997/>

Brasil, F. I. (2011). Probióticos: probióticos, prebióticos e simbióticos. *Revista-fi*. Disponível em: https://revista-fi.com.br/upload_arquivos/201606/2016060596087001465308998.pdf

Bravo, J. A., Julio-Pieper, M., Forsythe, P., Kunze, W., Dinan, T. G., Bienenstock, J. & Cryan, J. F. (2012). Communication between gastrointestinal bacteria and the nervous system. *Current Opinion in Pharmacology*, 12, 6: 667-672. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23041079/>

Conrado, B. A., Souza, S. A., Mallet, A. C. T., Souza, E. B., Neves, A. S. & Saron, M. L. G. (2018). Disbiose Intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos. *Cadernos UniFOA*, 13, 36. Disponível em: <http://revistas.unifoa.edu.br/index.php/cadernos/article/view/1269>

Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W. & Knight, Rob. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell*, 148, 6: 1258-1270. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424233/>

Coury, D. L., Ashwood, P., Fasano, A., Fuchs, G., Geraghty, M., Kaul, A., Mawe, G., Patterson, P. & Jones, N. E. (2012). Gastrointestinal Conditions in Children With Autism Spectrum Disorder: Developing a Research Agenda. *Official Journal Of The American Academy Of Pediatrics*, 130, 2: 160–168. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23118247/>



- Cryan, J.F. & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13, 10: 701–712. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn3346>
- Cuevas-González, P. F.; Liceaga, A. M. & Aguilar-Toalá, J. E. (2020). Postbiotics and paraprobiotics: from concepts to applications. *Food Research International*, 136: 109502. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0963996920305275>
- Dantzer, R, O'Connor, J. C., Freund, G. G., Johnson, R. W. & Kelley, K. W. (2008). From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*; 09, 01: 46–56. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18073775/>
- Dinan, T. G., Stanton, C. & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry*, 74,10: 720–726. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759244/>
- Fan, Y. & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology* 19: 55–71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887946/>
- Forsythe, P., Kunze, A. W. & Bienestock, J. (2012). On communication between gut microbes and the brain. *Current Opinion In Gastroenterology*, 28, 6: 557-562. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23010679/>
- Foster, J. A., Rinaman, L. & Cryan, J. F. (2017). Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*, London, 131: 2-13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29276734/>
- Hao Z, Wang, W., Guo, R. & Liu, H. (2019). *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 104: 132-142. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844607/>
- Hawrelak, J. A. & Myers, S. P. (2004). The causes of intestinal dysbiosis: a review. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*, 09: 180-197. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15253677/>
- ITAL. (2013). Prebióticos em produtos lácteos. (pp. 36-44). *Revista Leite e Derivados*, SP. Disponível em: <https://ital.agricultura.sp.gov.br/arquivos/tl/artigos/PrebioticosProdutosLacteosRevistaLeiteDerivados.pdf>



Kelly, J. R., Minuto, C., Cryan, J. F., Clarke, G. & Dinan, T. G. (2017). Cross Talk: The microbiota and neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Neuroscience*, 11: 490. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28966571/>

Lim, G. Y. (2021). Gut-brain interaction: Yakult expands sales of sleeps and stress relief probiotic drink across Japan. *Nutra Ingredients - Asia*. Disponível em: <https://www.nutraingredients-asia.com/Article/2021/03/23/Gut-brain-interaction-Yakult-expands-sales-of-sleep-and-stress-relief-probiotic-drink-across-Japan>

Maes, M., Ringel, K., Kubera, M., Berk, M. & Rybakowski, J. (2012). Increased autoimmune activity against 5-HT: A key component of depression that is associated with inflammation and activation of cell-mediated immunity, and with severity and staging of depression. *Journal Of Affective Disorders*, 136, 3: 386-392. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22166399/>

Magistris L., Familiari, V., Pascotto, A., Sapone, A., Frolli, A., Iardino, P., Carteni, M., Rosa, M., Francavilla, R., Riegler, G., Militerni, R. & Bravaccio, C. (2010). Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51, 4: 418–424. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20683204/>

Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nedji, A., Bisson, J. F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M. & Cazaubiel, J. M. (2010). 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, 05: 755–764. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20974015/>

Miquel, S., Martín, R., Rossi, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Chatel, J. M., Sokol, H., Thomas, M., Wells, J. M. & Langella, P. (2013). *Faecalibacterium prausnitzii* and human intestinal health. *Current Opinion in Microbiology*, 16, 3: 255-261. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23831042/>

Misra, S. & Mohanty, D. (2017). Psychobiotics: a new approach for treating mental illness? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58, 8: 1230-1236. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29190117/>

Passos, M. C. F. & Moraes-Filho, J. P. (2017). Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arquivo de Gastroenterologia*, 54, 3: 255-262. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/PWWPRDNJMBf74f4YPbrjj5g/?lang=en>

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanch, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., Xie, Y., Tap, J., Lepage, P., Bertalan, M., Batto, J. M., Hansen, T., Paslier, D., Linneberg, A., Nielsen, H. B., Pelletier, E., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., Turner, K., Zhu, H., Yu, C., Li, S., Jian, M., Zhou, Y., Li, Y.,



Zhang, X., Li, S., Qin, N., Yang, H., Wang, J., Brunak, S., Doré, J., Guarner, F., Kristiansen, K., Pedersen, O., Parkhill, J., Weissenbach, J., Consortium, M., Bork, P., Erlich, S. D. & Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464, 7285: 59-65. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature08821>

Ringel--Kulka, T., Kotch, J. B., Jensen, E. T., Savage, E. & Weber, D. J. (2015). Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Synbiotic Yogurt Effect on the Health of Children. *The Journal Of Pediatrics*, 166, 6: 1475-1481.e3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25841539/>

Rocks, T., West, M., Hockey, M., Aslam, H., Lane, M., Loughman, A., Jacka, F. N. & Rusuunen, A. (2021). Possible use of fermented foods in rehabilitation of anorexia nervosa: the gut microbiota as a modulator. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry*, 107: 110201. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33307114/>

Saad, S. M. I. (2006). Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 42, 1: 1-16. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/T9SMSGKc8Mq37HXJyhSpM3K/abstract/?lang=pt>

Sharma, R., Gupta, D., Mehrotra, R. & Mago, P. (2021). Psychobiotics: The next-generation probiotics for the brain. *Current Microbiology*, 89: 449-463. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33394083/>

Singh, S., Kumar, A., Agarwal, S., Phadke, S. R. & Jaiswal, Y. (2014). Genetic insight of schizophrenia: past and future perspectives. *Gene*, 535, 2: 97–100. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24140491/>

Steenbergen, L., Sellaro, R., Hemert, S., Bosch, J. A. & Colzato, L. S. (2015). A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48: 258-264. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25862297/>

Stefe, C. A., Alves, M. A. R. & Ribeiro, R. L. (2008). Prebióticos, probióticos e simbióticos. *Saúde e Ambiente*, 1, 3: 16-33. Disponível em: http://www.educadores.diaadia.pr.gov.br/arquivos/File/2010/artigos_teses/Biologia/Artigos/alimentos.pdf

Stilling, R. M., Wouw, M., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. (2016). The neuropharmacology of butyrate: The bread and butter of the microbiota-gut-brain axis? *Neurochemistry International*, 99: 110–32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27346602/>



Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X. N., Kubo, C. & Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *The Journal of Physiology*, 550, 1: 263-275. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15133062/>

Toro-Barbosa, M., Hurtado-Homero, A., Garcia-Amezquita, L. E. & García-Cayuela, T. (2020). Psychobiotics: Mechanisms of Action, Evaluation Methods and Effectiveness in Applications with Food Products. *Nutrients*, 12, 12: 3896. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33352789/>

Vedovato, K., Trevisan, A. R., Zucoloto, C. N., Bernardi, M. D. L., Zanoni, J. N. & Martins, J. V. C. P. (2014). O eixo intestino cérebro e o papel da serotonina. *Arquivo de Ciências da Saúde Unipar, Umuarama*, 18, 1: 33-42. Disponível em: <https://www.revistas.unipar.br/index.php/saude/article/download/5156/2982>

Wall, R., Cryan, J. F., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., Dinan, T. G. & Stanton, C. (2014). Bacterial neuroactive compounds produced by psychobiotics. *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis In Health And Disease*, 817: 231-239. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24997036/>

Wei, J. & Hemmings, G. P. (2005). Gene, gut and schizophrenia: The meeting point for the gene-environment interaction in developing schizophrenia. *Medical Hypotheses*, 64, 3: 547–552. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15617864/>

Wikoff, W. R., Anfora, A. T., Liu, J., Schultz, P. G., Lesley, S. A., Peters, E. C. & Siuzdak, G. (2008). Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 10, 106: 3698-3703. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19234110/>