

probid[®]

suplemento alimentar de *Lactobacillus helveticus* R0052
e *Bifidobacterium longum* R0175 em cápsula

LANÇAMENTO

ÚNICO com atuação no
eixo cérebro-intestino

Visão do especialista

Eixo microbiota- intestino-cérebro e o uso de probióticos



Acesse o arquivo digital.
Use a câmera do
smartphone ou tablet



Visão do especialista

Eixo microbiota-intestino-cérebro e o uso de probióticos



Dr. Ricardo C. Barbuti

CRM-SP 66.103 | RQE 45.233 (Gastroenterologia)

Médico-assistente Doutor do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)



Dra. Maria do Carmo F. Passos

CRM-MG 18.599

Professora-associada Doutora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Presidente do Núcleo Brasileiro para Estudo do *H. pylori* e Microbiota



Introdução

Uma grande revolução no âmbito da medicina foi iniciada nos últimos 20 anos. Um tema que outrora era abordado com pouco entusiasmo entre os médicos passou a ganhar cada vez mais importância como mantenedor de nossa saúde e como importante agente na fisiopatologia de gama variada de afecções em todos os sistemas de nosso organismo. Foi a partir do início dos anos 2000 que o estudo da microbiota começou a receber a devida importância, dando impulso a conhecimentos cada vez mais profundos e importantes. As evidências da participação de microrganismos na manutenção de nossa saúde e de sua relação com várias afecções, intestinais e extraintestinais, são definitivas. Sabemos hoje que os sistemas expostos ao meio ambiente, como o respiratório, o geniturinário, a pele, os olhos e, principalmente, o tubo digestivo, apresentam-se colonizados por bactérias, fungos, arqueias, vírus e inclusive protozoários em uma quantidade que se aproxima de 1,5 kg de nosso peso corpóreo.¹ **(Figura 1)**

FIGURA 1. Microbiota do corpo humano

Conjuntiva

Staphylococci coagulase negativo
Haemophilus spp.
Staphylococcus aureus
Streptococcus spp.

Ouvido

Staphylococci coagulase negativo
Diphtheroids
Pseudomonas
Enterobacteriaceae (ocasionalmente)

Nariz

Staphylococci coagulase negativo
Streptococci viridans
Staphylococcus aureus
Neisseria spp.
Haemophilus spp.
Streptococcus pneumoniae

Pele

Staphylococci coagulase negativo
Diphtheroids
Propionibacterium acnes
Staphylococcus aureus
Streptococcus spp.
Bacillus spp.
Malassezia furfur
Candida spp.
Mycobacterium spp.

Uretra

Staphylococci coagulase negativo
Diphtheroids
Streptococcus spp.
Mycobacterium spp.
Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Peptostreptococcus spp.



Cavidade oral e orofaringe

Streptococci viridans
Staphylococci coagulase negativo
Veillonella spp.
Fusobacterium spp.
Treponema spp.
Porphyromonas spp.
Prevotella spp.
Neisseria spp.
Branhamella catarrhalis

Streptococcus pneumoniae
Streptococci β hemolítico
Candida spp.
Haemophilus spp.
Diphtheroids
Actinomyces spp.
Eikenella corrodens
Staphylococcus aureus

Cavidade gástrica

Streptococcus
Staphylococcus
Lactobacillus
Peptostreptococcus

Intestino delgado

Lactobacillus spp.
Bacteroides spp.
Clostridium spp.
Mycobacterium spp.
Enterococci
Enterobacteriaceae

Intestino grosso

Bacteroides spp.
Fusobacterium spp.
Clostridium spp.
Peptostreptococcus spp.
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Proteus spp.
Lactobacillus spp.
Enterococci

Streptococcus spp.
Pseudomonas spp.
Staphylococci coagulase negativo
Staphylococcus aureus
Mycobacterium spp.
Actinomyces spp.

Vagina

Lactobacillus spp.
Peptostreptococcus spp.
Diphtheroids
Streptococcus spp.
Clostridium spp.
Bacteroides spp.
Candida spp.
Gardnerella vaginalis



Adaptada de: Willey JM, et al. Prescott's Principles of Microbiology. Boston: McGraw-Hill; 2009.²



Como nosso organismo é colonizado?

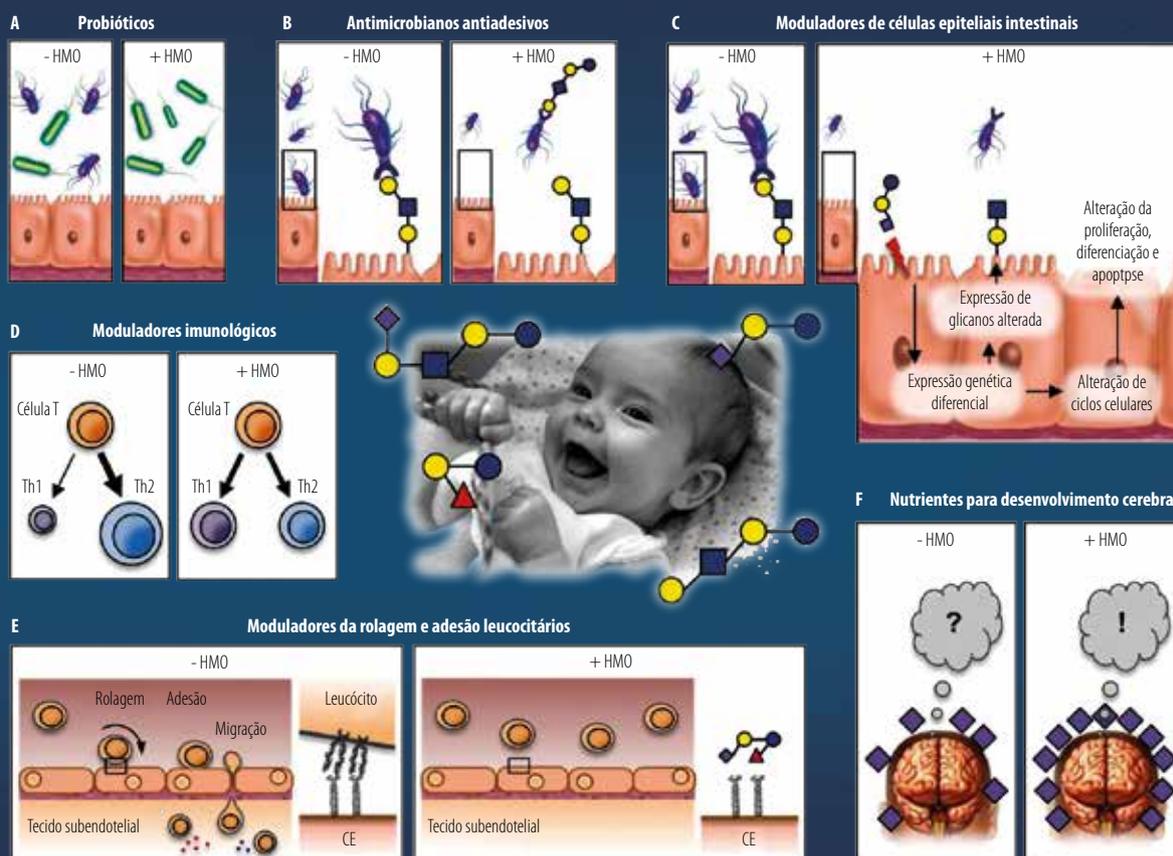
Embora ainda seja um tema controverso, existem várias evidências na literatura de que a colonização do nosso organismo pode acontecer ainda dentro do útero materno, mesmo sem haver qualquer sinal de ruptura da barreira amniótica, podendo esses microrganismos chegar ao interior do útero via canal vaginal ou mesmo via hematogênica. A colonização de fato se inicia durante o nascimento, quando efetivamente o contato do recém-nascido com os microrganismos acontece. O tipo de parto está relacionado com diferentes tipos de colonização. Crianças nascidas de parto normal serão inicialmente colonizadas por bactérias do períneo da mãe (microbiota vaginal e intestinal), enquanto no parto cesariano serão as bactérias do hospital, dos profissionais que fizeram o parto e da pele do abdome materno as primeiras a serem recebidas pela criança, sendo, inclusive, o trabalho de parto em si considerado de suma importância para que essa colonização inicial seja feita de modo considerado saudável. Nota-se que a cesariana está relacionada com menor número de citocinas produzidas, quando comparada ao parto normal. Crianças nascidas de parto cesáreo, principalmente partos programados, sem rotura da bolsa amniótica e sem trabalho de parto, tendem a ter chance maior de desenvolver doenças alérgicas, autoimunes, degenerativas e metabólicas, tanto intestinais como extraintestinais, incluindo obesidade e doenças cognitivas. A diferença de colonização nessa fase tende a desaparecer no decorrer do primeiro ano de vida, embora existam evidências de que tais diferenças possam permanecer até os 7 anos de idade.^{1,3-6}

Outro fator a ser considerado é o tempo de gestação. Crianças prematuras apresentam um perfil de microbiota diferente de a termo, estando mais vulneráveis a infecções e outras complicações metabólicas. Normalmente, os prematuros permanecem mais tempo no hospital, recebem mais antibióticos e outros medicamentos, e usualmente têm aleitamento natural postergado ou não realizado.⁶

A amamentação natural é outra variável essencial para o desenvolvimento da microbiota adequada. Embora se procurem cada vez mais fórmulas lácteas que mimetizem o melhor possível o leite materno, ainda temos um longo caminho para que isso seja possível. O leite materno apresenta em sua composição lactobacilos e carboidratos conhecidos como *human milk oligosaccharides* (HMOs). Cada mãe apresenta um tipo de leite, com diferentes lactobacilos e quantidades e tipos variáveis desses HMOs, além de diferentes lipídeos e proteínas. HMOs funcionam como prebióticos, estimulando o crescimento e o desenvolvimento de bactérias benéficas, e ligam-se a receptores específicos da mucosa intestinal que poderiam ser ocupados por bactérias patogênicas, dificultando, por exemplo, o aparecimento de infecções. Além disso, eles apresentam efeito imunomodulador importante, controlam o desenvolvimento do nosso sistema imune, modificam a proliferação e a diferenciação de células intestinais e participam inclusive da formação do nosso sistema nervoso central (SNC). Crianças que recebem aleitamento materno tendem a apresentar, pelo menos inicialmente, quociente de inteligência superior ao das que não recebem esse leite. Existem evidências convincentes de que o aleitamento materno e o parto normal apresentam efeito protetor contra infecções virais e bacterianas, prevenindo contra o desenvolvimento de doenças alérgicas e autoimunes, entre tantas outras. Do ponto de vista do tipo de microbiota desenvolvida

no intestino da criança, o aleitamento natural promove maior presença de lactobacilos e bifidobactérias, enquanto o grupo que recebe fórmulas infantis, apesar de desenvolver inicialmente maior diversidade bacteriana, apresentará um predomínio de *Clostridia*, *Staphylococci*, *Bacteroides*, *Enterococci*, *Enterobacteria* e o gênero *Atopobium*, microrganismos com potencial efeito patogênico. A expressão gênica também é diversa. No grupo amamentado com leite materno existe maior expressão de genes imunorreguladores e associados a processos metabólicos do que nos bebês que recebem fórmulas. Havendo diferença na microbiota, é lógico prever variações também na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs). Nas crianças com aleitamento artificial, a produção de propionato e butirato parece ser maior do que nas com aleitamento natural.^{3,6-11} (Figura 2)

FIGURA 2. Funções dos *Human milk oligosaccharides* (HMO)



CE: célula endotelial

Adaptada de: Bode L. *Glycobiology*. 2012;22(9):1147-62.¹¹

À medida que a criança cresce, ela começa a ingerir diferentes tipos de alimentos, desenvolve infecções e recebe vacinas, antibióticos e outros fármacos, variáveis primordiais para o

incremento de suas bactérias, fungos, vírus etc., e, mais do que isso, que representam mecanismos para uma maior diversidade bacteriana, essencial para o estabelecimento de uma microbiota saudável. De forma especial, a suspensão do aleitamento natural exclusivo provoca grandes modificações no perfil microbiano. A diversidade aumenta rapidamente e começam a aparecer microrganismos já típicos da microbiota dos adultos, com destaque para *Faecalibacterium prausnitzii* e *Akkermansia muciniphila*. A ingestão de alimentos sólidos parece representar um fator essencial para essa modificação. Especialmente os primeiros 1.000 dias de vida são considerados os mais importantes e fundamentais na formação do cerne de nossa microbiota. Qualquer interferência nesse triênio inicial pode trazer impacto para o resto de nossas vidas. Dessa forma, infecções que desenvolvemos na infância, uso de medicamentos que interfiram diretamente na imunidade, na secreção ácido-péptica e na motilidade intestinal, especialmente aleitamento, tipos de alimentos, convívio com animais, clima, antibióticos, vacinas etc. podem fazer com que a microbiota formada não seja a ideal.^{6,12-14}

Quanto mais desequilibrada a microbiota materna, menos saudável será a microbiota da criança. Um tema bastante estudado nos últimos anos versa sobre a dieta materna e seu índice de massa corpórea, especialmente o ganho de peso durante a gestação. Filhos de mães com ganho de peso excessivo parecem apresentar microbiota bem diferente da observada nos filhos de mães com índice de massa corpórea mais reduzido. Por fim, as características genéticas da criança também influenciam a formação de seu microbioma. Alguns trabalhos com gêmeos mono e dizigóticos sugerem que esse fator também modula de forma direta o tipo de microrganismos que se desenvolverão em nosso intestino.⁶

É importante mencionar também que não somente as bactérias (bacterioma) são importantes nesse processo. A participação dos vírus (viroma), fungos (fungoma ou micoma), protozoários e até helmintos tem sido bastante estudada. O viroma tem merecido destaque especial, existindo evidências na literatura de sua influência direta na formação do microbioma bacteriano, além de interferir na metabolômica, já que os fagos atuam diretamente no DNA do hospedeiro e também das bactérias e arqueias. Não existe ninguém com a mesma microbiota, de tal modo que hoje podemos considerar esse conjunto de microrganismos como uma verdadeira impressão digital de cada um de nós. Nota-se ainda clara diferença entre populações de diferentes origens, mesmo dentro de um mesmo país, mais ainda quando consideramos culturas diferentes, de diversas regiões. Os vários perfis da microbiota encontrada estão diretamente relacionados com a nossa adaptação ao meio ambiente em que vivemos. Assim, é extremamente difícil falar em uma microbiota saudável do ponto de vista geral. Temos a microbiota que merecemos ou necessitamos.^{1,15-18}



Como a microbiota exerce seu efeito?

A microbiota exerce seu efeito e funções de inúmeras maneiras, de forma direta e indireta.

A **ação protetora** é traduzida pela capacidade das bactérias benéficas em nos proteger de infecções por microrganismos patogênicos. Isso é conseguido deslocando-se patógenos (dois corpos



não podem ocupar o mesmo lugar no espaço ao mesmo tempo), competindo por nutrientes, competindo por receptores e ainda produzindo fatores que interferem na sobrevivência de cepas patobiontes, por exemplo, secretando bacteriocinas (antibióticos naturais) e outras colicinas, gerando AGCCs (butirato, propionato, lactato, acetato etc.) a partir da fermentação de carboidratos indigeríveis, que reduzem o pH colônico e dificultam a proliferação de bactérias nefastas. A capacidade de algumas bactérias de formar biofilmes é sabidamente um dos fatores mais importantes na resistência antibiótica a várias infecções. Bactérias benéficas podem interferir na formação de biopelículas de várias maneiras e, assim, permitir a ação antibiótica aumentando sua eficácia.¹⁹⁻²⁴

A **função metabólica** é exercida por meio da promoção da diferenciação de células epiteliais intestinais, metabolização de eventuais carcinógenos presentes na dieta e sintetização ou facilitação da absorção de vitaminas e de outros nutrientes e oligoelementos. Algumas cepas são capazes de produzir hormônios e neurotransmissores, e provavelmente via eixo cérebro-intestinal interferem diretamente na função de vários órgãos e seus produtos, tais como adrenal, hipófise, tireoide, gônadas etc. Desse modo, modificam diretamente nosso metabolismo, estando diretamente relacionadas com várias afecções metabólicas como obesidade e diabetes. Também é importante ressaltar que a microbiota intestinal tem participação direta no metabolismo dos ácidos biliares provenientes do colesterol da dieta. No intestino, os ácidos biliares primários ligam-se a receptores celulares, promovem a absorção das gorduras e vitaminas lipossolúveis e ligam-se a receptores celulares, como o TGR-5, que, ao serem ativados, desencadeiam diversos efeitos metabólicos protetores como a resistência ao ganho de peso e ao desenvolvimento de esteatose hepática. O metabolismo anaeróbio das bactérias inclui também a fermentação proteolítica no cólon distal, originando derivados nitrogenados como aminas e amônia, alguns dos quais com efeitos carcinogênicos.

Tem sido descrita uma microbiota humana do “tipo obeso” associada a síndrome metabólica e excesso de peso, na qual se nota aumento da relação *Firmicutes/Bacteroidetes*. Foi demonstrado que camundongos geneticamente obesos têm 50% menos *Bacteroidetes* e mais *Firmicutes* que os animais magros. É interessante também a observação de que a administração de uma dieta de elevado teor calórico em animais de peso normal determina marcante redução de *Bacteroidetes* e incremento de *Firmicutes*. Pesquisas atuais sugerem que bifidobactérias e *Bacteroides* ssp. parecem ser capazes de proteger contra o ganho de peso, surgindo a “hipótese microbiana” para a obesidade, o que pode determinar implicações terapêuticas muito importantes no futuro.^{19,25}

A microbiota parece também capaz de **promover a digestão** de vários alimentos, como a lactose. Bactérias do gênero *Lactobacillus* podem produzir beta-galactosidase e assim facilitar a quebra de lactose, diminuindo sintomas de intolerância a esse dissacarídeo.²⁶

Uma das funções mais importantes dos microrganismos consiste em seu **efeito imunomodulador**. Microrganismos são reconhecidos diretamente pelos chamados *pattern recognition receptors* (PRRs), uma espécie de sensor natural, como os *toll-like receptors* encontrados nas células intestinais de Panneth e principalmente nas células dendríticas intestinais, importantes coordenadoras do tipo de resposta imune a ser iniciada. As bactérias identificadas por esses receptores podem influenciar diretamente no comportamento dessas células,

equilibrando a resposta imune, exercendo efeito sobre doenças infecciosas e também naquelas imunomediadas (autoimunes e alérgicas). A microbiota ainda modula diretamente a liberação de muco, imunoglobulina A (IgA) e defensinas pelas células intestinais, além de manter a permeabilidade intestinal.²⁷



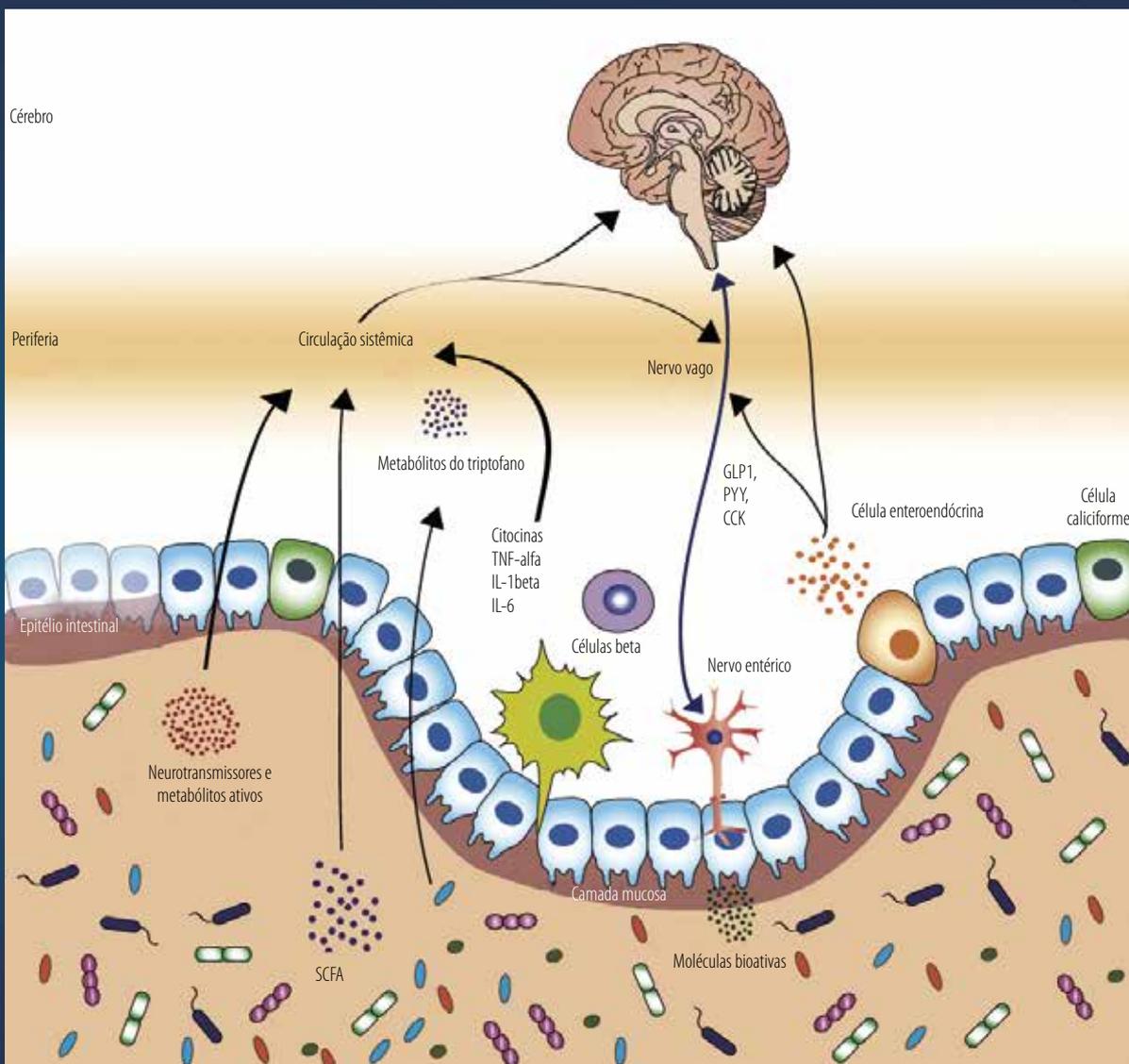
A disbiose e o eixo cérebro-intestinal

Uma vez com saúde, vivemos em um regime conhecido como **eubiose**, no qual existe equilíbrio ou simbiose entre os microrganismos benéficos e nefastos, e o sistema imunológico da mucosa intestinal, a microbiota, se apresenta estável e com grande diversidade de espécies e gêneros. Uma vez em eubiose, antígenos “bons” são reconhecidos, havendo resposta saudável da mucosa intestinal, mantendo sua produção de IgA, muco e defensinas, e mantendo funcionantes os *tight junctions* intestinais, garantindo, assim, permeabilidade intestinal intacta.²⁷ Ao contrário, quando ocorre predomínio de bactérias patobiontes ou quando há perda da diversidade bacteriana ou de sua estabilidade, entramos em um processo conhecido como **disbiose**. Esse estado disbiótico é também reconhecido pelos receptores celulares de reconhecimento de padrões (PRRs) intestinais, que agora fazem com que a mucosa intestinal comece a agir de forma não saudável, diminuindo a produção de muco, IgA e defensinas e fazendo com que os *tight junctions* deixem de funcionar de maneira adequada.²⁷

Isso faz com que haja aumento da permeabilidade intestinal, o que promove a passagem de antígenos bacterianos e alimentares, produtos bacterianos e de outros microrganismos, para camadas mais profundas da mucosa intestinal. Como consequência, as células do sistema imune são atraídas para esse local (mastócitos, por exemplo), ocorrendo a liberação de várias citocinas, as quais, por sua vez, atraem mais células imunes para esse local, fazendo com que uma cascata inflamatória tenha início.²⁷ Esse estado é “percebido” por fibras nervosas aferentes, que captam essas informações, transmitindo-as para o SNC, que modula esses dados e envia resposta eferente, modificando todos os sistemas, via comunicação direta do nosso cérebro (hipotálamo) com a hipófise, e desta, com as glândulas adrenais, tireoide, gônadas etc. Através do nervo vago, o cérebro se comunica diretamente com nosso tubo digestivo, modulando a sensibilidade, secreções e motilidade intestinais, participando diretamente da fisiopatologia de várias doenças digestivas, como intestino irritável, dispepsia funcional, doença do refluxo gastroesofágico, diarreia, constipação, doenças inflamatórias, entre outras.^{12,28-30} A microbiota pode também exercer seu efeito direta e indiretamente sobre células neuroendócrinas intestinais, **alterando a produção de vários neurotransmissores e hormônios**, entre eles as incretinas, serotonina, dopamina, ácido gama-aminobutírico (GABA), noradrenalina, colecistoquinina etc., que, uma vez absorvidos, são transportados pelo sistema circulatório, alterando as mais variadas funções de nosso corpo, inclusive o SNC e a barreira hematoencefálica.³¹ Mais de 30 hormônios já foram descritos no intestino e praticamente 95% de toda a nossa serotonina também é encontrada nesse local.³¹⁻³³ Ocorrem, assim, modificações motoras, secretórias e de sensibilidade intestinais, além de alterações sistêmicas, metabólicas e bioquímicas, capazes de modificar toda a fisiologia do nosso organismo.^{12,28-30}

Essas mesmas citocinas, produzidas na submucosa do intestino, podem ganhar os vasos sanguíneos, alcançando a barreira hematoencefálica, modulando a ação do SNC, alterando, por exemplo, a expressão de vários receptores como os serotoninérgicos, além de modular a função da microglia, promovendo sintomas como depressão, ansiedade, fadiga crônica, perda ou aumento do apetite etc.³⁴⁻³⁶ Apesar de o eixo cérebro-intestinal ser o mais conhecido e estudado, vários outros “eixos” têm sido descritos, por exemplo, o eixo intestino-cérebro-pulmonar, que tem ganhado ainda mais importância depois do início da pandemia secundária à infecção pelo SARS-CoV-2.³⁷ (Figura 3)

FIGURA 3. Eixo cérebro-intestinal: notam-se as vias de comunicação do intestino com o cérebro e vice-versa (vagal, imune, hematogênica)



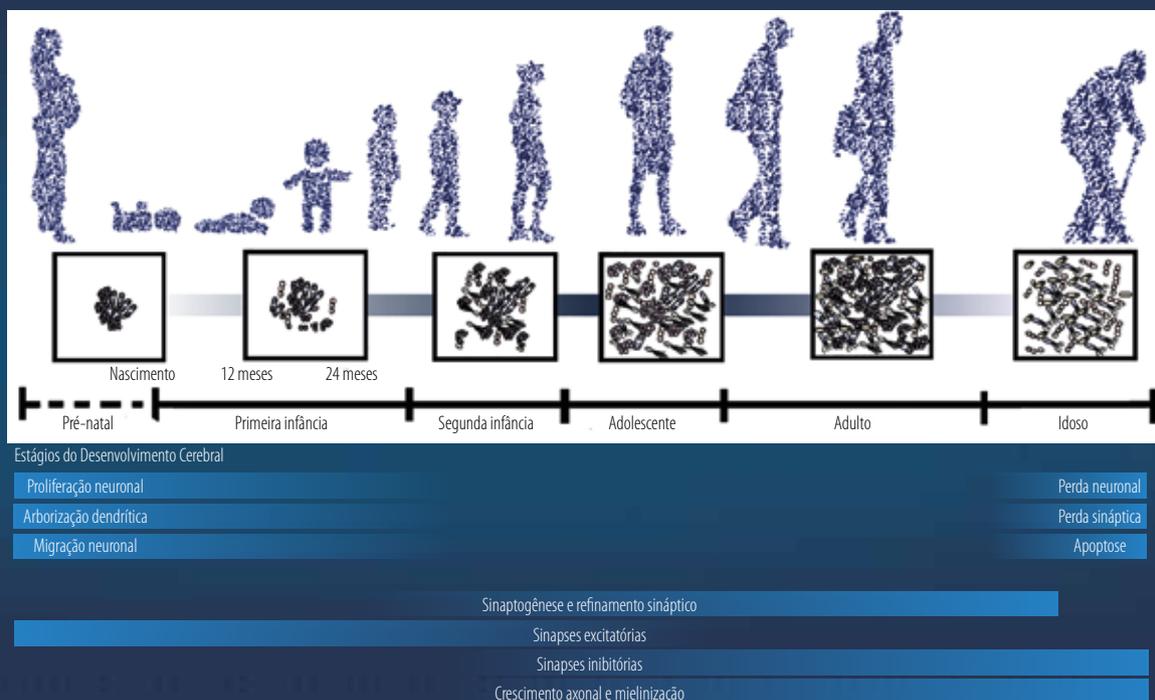
CCK: colecistoquinina; GLP-1: peptídeo-1 semelhante a glucagon; IL: interleucina; PYY: peptídeo YY; TNF: fator de necrose tumoral; SCFA: ácido graxo de cadeia curta.

Adaptada de: Cryan JF, et al. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013.³⁸

A microbiota pode também metabolizar carboidratos indigeríveis (prebióticos), levando à produção de vários AGCCs (butirato, propionato, acetato etc.), os quais, por via hematogênica, podem alcançar nosso SNC, modificando a permeabilidade da barreira hematoencefálica e funções cerebrais. **(Figura 3)**

Outro ponto de relevância é a participação da relação intestino-cérebro com a formação do nosso SNC. Paralelamente ao aumento do número e da diversidade bacteriana encontrada nos três primeiros anos de vida (veja acima neste texto), ocorre também o desenvolvimento de nosso sistema nervoso, havendo modulação da neurogênese e do crescimento dendrítico, mielinização, plasticidade neuronal e desenvolvimento da micróglia e conexões neuronais. Esse processo continua depois desses 1.000 primeiros dias, sendo influenciado pela microbiota. Entretanto, existem algumas fases do nosso desenvolvimento neurológico em que a influência da microbiota e do seu desequilíbrio parece ser mais importante, sendo elas: a) após o término da amamentação, b) no início da adolescência e c) no início da velhice. Existem várias evidências na literatura de que qualquer modificação mais significativa sobre a microbiota nesses períodos traz impacto muito mais importante para o nosso sistema nervoso do que em outras ocasiões. Exemplo claro é o que chamamos de *inflammaging*, em que a modificação da microbiota na senescência, especialmente a diminuição de bifidobactérias, leva a processo inflamatório com grande predomínio de interleucina (IL)-6, interferon-gama e fator de necrose tumoral alfa, fatores responsáveis diretamente pelo processo do envelhecimento e que têm influência direta na perda cognitiva, neuronal e sináptica observada no idoso.^{39,40} **(Figura 4)**

FIGURA 4. Relação entre a microbiota intestinal e modulação do desenvolvimento e involução do sistema nervoso



Adaptada de: Cryan JF, et al. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013.³⁸

De interesse especial é a capacidade que essas informações, vindas do intestino, seja por via vagal, hormonal ou mesmo imunológica, têm de alterar nossas funções cerebrais, estando, assim, diretamente relacionadas com alterações cognitivas e psiquiátricas, participando claramente da fisiopatologia de várias afecções neurológicas e psiquiátricas, como depressão, ansiedade, autismo, esquizofrenia etc.^{16,34,38,41-47}



Como podemos intervir sobre a microbiota?

A modificação da microbiota pode ser feita por meio de vários mecanismos, podendo-se corrigir ou provocar disbiose. Entretanto, é importante mencionar que ainda não dispomos de uma definição consensual sobre o que é disbiose. Como dito anteriormente, a microbiota varia muito de indivíduo para indivíduo, sendo muitas vezes complicado definir o que é uma microbiota normal. O que é normal para uma pessoa pode ser anormal para outra, o que não necessariamente se traduz em microbiota patológica. O estado de disbiose deve, então, ser considerado de forma individual como uma alteração da microbiota que não se adequa a determinado organismo.⁴⁸

A modificação da microbiota pode ser conseguida mediante a modificação da **dieta**. Importantes componentes dietéticos capazes de promover mudança são as fibras, que podem ser definidas como carboidratos não digeríveis e, portanto, incapazes de serem absorvidos, podendo ser solúveis e insolúveis. As primeiras representam fonte importante de nutrientes para as bactérias intestinais e as segundas têm importância na formação do bolo fecal e na manutenção do trânsito intestinal.⁴⁹

Boa parte das fibras solúveis é capaz de promover o crescimento das chamadas bactérias benéficas, chamadas de prebióticos. Para cada bactéria, existe um prebiótico ideal, podendo-se calcular o chamado “índice prebiótico” para cada uma delas. A associação de uma bactéria com a fibra errada pode fazer com que outras bactérias indesejáveis se desenvolvam mais, normalmente um fenômeno inesperado.^{50,51}

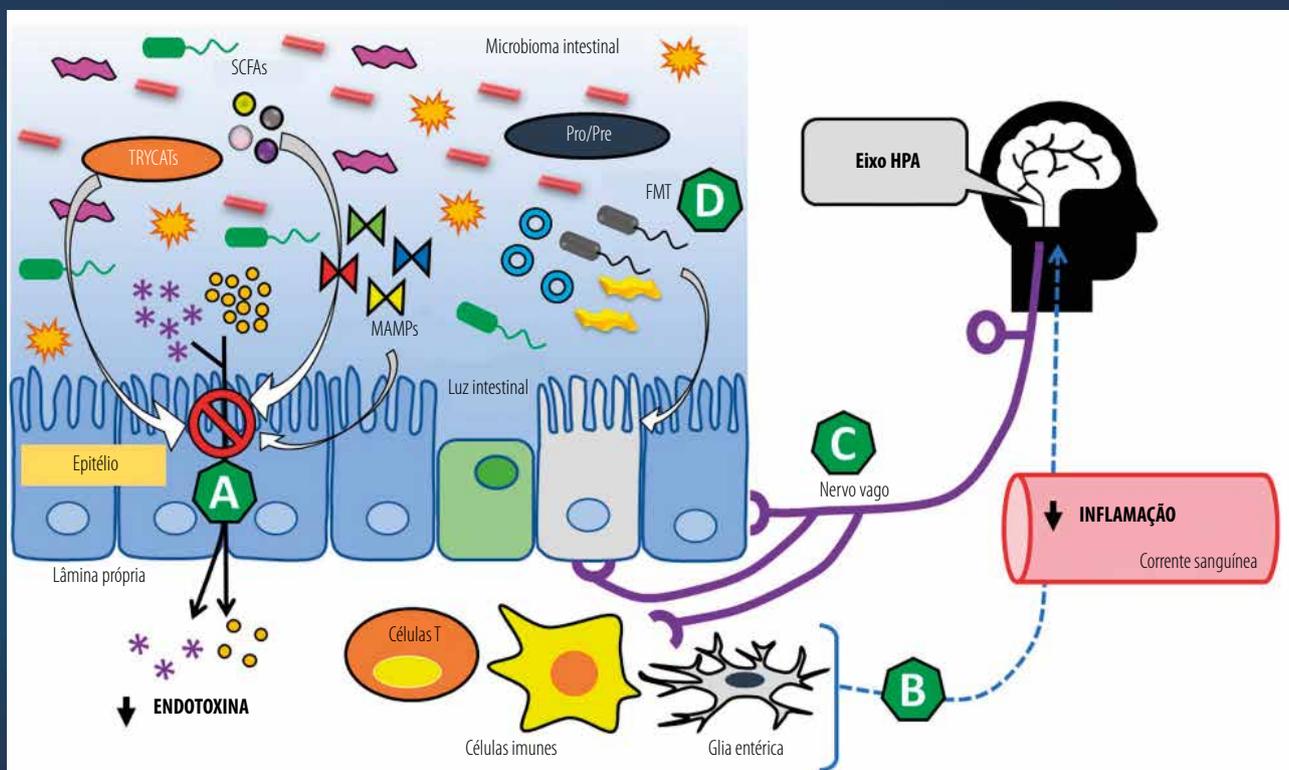
Os prebióticos, uma vez fermentados por bactérias intestinais, geram os chamados AGCCs como o propionato, acetato, lactato e, principalmente, butirato.^{22,52-54}

Os AGCCs são absorvidos e, uma vez na circulação, podem modular a barreira hematoencefálica e interferir de maneira positiva na chegada de substâncias quimicamente ativas ao SNC. Esses ácidos graxos se ligam a receptores específicos da mucosa intestinal (*free fat acid receptors*), podendo interferir diretamente no eixo cérebro-intestinal e acoplando-se aos linfócitos T intestinais, sendo capazes de controlar vários fatores relacionados com nosso metabolismo de maneira geral. São robustas as evidências que mostram alterações na liberação de grelina, leptina, PYY, GLP-1, GLP-2 etc. Os AGCCs apresentam também efeito redutor da aderência de cepas patogênicas ao nosso intestino e estimulador da atividade de células *natural killers* e da atividade fagocítica (dificultando as infecções bacterianas). Eles modulam ainda a resposta imunológica via ação de TL das células dendríticas e são capazes de reduzir a inflamação, promovendo a

secreção de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e diminuindo a secreção de citocinas inflamatórias como a IL-1-beta e a IL-6. São descritos inclusive efeitos antimitóticos, psiquiátricos e neurológicos^{12,35,50,51,55}

Bactérias ingeridas pela alimentação podem trocar material genético com nossas bactérias intestinais e, assim, modificar suas funções (fenômeno conhecido como “horizontal” ou *lateral gene transfer*). O resultado pode ser ruim caso os alimentos ingeridos não contenham microrganismos que apresentem efeito benéfico ou pode ser extremamente importante, podendo essa troca genética facilitar a digestão dos produtos ingeridos. Mudanças na alimentação podem alterar rapidamente a microbiota, e essa modificação poderá ser benéfica ou não.^{56,57} (Figura 5)

FIGURA 5. A dieta pode modificar a microbiota e interferir diretamente nas funções cerebrais. Os ácidos graxos de cadeia curta secundários à fermentação de fibras solúveis modificam diretamente o eixo cérebro-intestinal



HPA: hipotálamo-hipófise-adrenal.

Ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), catabólitos do triptofano (TRYCATs) e padrões moleculares associados a micróbios (MAMPs). Probióticos e prebióticos (Pro/Pre), e transplantes de microbiota fecal (FMT)

Adaptada de: Peirce JM, Alviño K. J Neurosci Res. 2019;97(10):1223-41.⁵⁵

Um segundo modo de alterarmos nossa microbiota é por meio da **atividade física**. A prática regular de exercícios melhora o humor, previne o declínio cognitivo, modifica a imunidade da mucosa e interfere diretamente na microbiota intestinal, aumentando sua diversidade, diminuindo cepas patobiontes, produzindo agentes antioxidantes e também incrementando a produção de AGCCs.⁵⁸⁻⁶⁰

Qualquer medicamento que interfira na motilidade e secreção intestinais, imunidade, secreção ácido-péptica etc. pode também modificar a microbiota. Fármacos como inibidores da bomba de prótons, antidepressivos, quimioterápicos, diuréticos, entre inúmeros outros, são exemplos conhecidos. Entretanto, são os antibióticos, sem dúvida, os que causam maior impacto, como exemplos clássicos de promotores de disbiose. Os antimicrobianos podem, todavia, ser utilizados para manipulação da microbiota de maneira positiva, como é o caso das infecções intestinais e extraintestinais ou, por exemplo, na síndrome do supercrescimento bacteriano de intestino delgado. O uso desses medicamentos de forma indiscriminada, especialmente durante a formação da microbiota, ou seja, nos 1.000 primeiros dias de vida, pode trazer impacto para o resto de nossas vidas, por exemplo, promovendo maior predisposição para obesidade ou magreza excessiva, doenças alérgicas, autoimunes e neuropsiquiátricas. A resposta obtida com o uso de alguns medicamentos como os antidepressivos pode, além do efeito central desses medicamentos, ser secundária à alteração da microbiota promovida por eles.⁶¹⁻⁶³

É possível ainda manipular a microbiota intestinal com o **transplante fecal**, que sabidamente modifica claramente a microbiota, tendo seu uso na prática clínica restrito ao tratamento de colites secundárias ao *Clostridioides difficile* que não respondem à terapia com metronidazol e vancomicina. Protocolos em andamento tentam estudar esse método de manipulação da microbiota para tratamento também de doenças inflamatórias intestinais, doenças funcionais, depressão, obesidade, doenças autoimunes etc. É muito importante que se diga que o uso do transplante fecal engloba a introdução no intestino do hospedeiro não somente de bactérias, mas de todos os componentes fecais, podendo incluir microrganismos e variada quantidade de proteínas, citocinas, carboidratos etc. Esses fatores fazem com que o quesito segurança do transplante de fezes seja analisado com extremo cuidado. Trabalhos promissores têm estudado esse método de modificação da microbiota também no tratamento de doenças neuropsiquiátricas.⁶⁴⁻⁶⁶ (Figura 5)

Por fim, outra maneira de manipular o conjunto de microrganismos intestinais consiste na suplementação com **probióticos** (“organismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, fazem bem para a saúde do hospedeiro” – *World Health Organization* – WHO 2001). Os probióticos podem ser bactérias ou fungos e devem, portanto, estar vivos e em número adequado, no seu local de ação, a luz intestinal. Para que isso aconteça, eles devem resistir à passagem pelo estômago e intestino delgado, já que o ácido clorídrico, pepsina, sais biliares e as enzimas pancreáticas apresentam forte poder bactericida. É muito importante que sejam conservados e transportados de forma adequada. Desse modo, em relação aos probióticos que necessitam ser conservados refrigerados, quando não o são, existe perda de cepas viáveis, interferindo no resultado final da suplementação. Alguns microrganismos não podem ser transportados de avião por não resistirem à variação de pressão atmosférica. A conservação

dos probióticos parece ser influenciada também pela zona climática, podendo haver diferença de viabilidade e ação dos probióticos em diferentes regiões do planeta, mesmo considerando-se uma mesma cepa.^{1,67}

Para o desenvolvimento de um probiótico, deve-se respeitar um longo período de estudo, que engloba a escolha da cepa com potencial probiótico, o estudo de seu comportamento, o teste de sua segurança e eficácia *in vitro* e, posteriormente, *in vivo*, passando por estudo em cobaias e, depois, em humanos.⁶⁸

Depois de todo esse processo, os probióticos passam por um processo de multiplicação para que possam ser comercializados, sendo muito importante um controle sobre eventuais mutações espontâneas ou induzidas por fagos pelo fabricante, já que esses fatores podem interferir na eficácia e, principalmente, na segurança da cepa ou cepas suplementadas.⁶⁸

É muito importante mencionar que probióticos não são iguais, embora possam existir características comuns a gêneros e espécies, pois, do mesmo jeito que somos todos *Homo sapiens*, existe grande variação de acordo com a cepa considerada, assim como nós possuímos diferentes RGs e CPFs. Portanto, bactérias de mesmo gênero e espécie, mas com RGs diferentes (cepas diferentes), podem acarretar respostas completamente diferentes. Cepas diversas de mesmo gênero e espécie podem ser tão parecidas como nós somos com uma palmeira ou um peixe.^{1,69,70}

A ação dos probióticos pode variar de acordo primeiro com a cepa, característica genética dos PRRs, clima, temperatura, medicamentos e alimentos utilizados em conjunto e restante da microbiota. É muito importante que mencionemos que a associação de diferentes cepas em um único produto não necessariamente leva à melhor resposta clínica. Cepas diferentes podem competir por nutrientes e receptores, podem produzir bacteriocinas que matam outras cepas e podem ter diferentes características no que diz respeito à interação com alimentos e medicamentos e sobrevivência em diferentes regiões climáticas. A ação dos probióticos também pode variar de acordo com a matriz utilizada, ou seja, probióticos em leites fermentados podem funcionar de forma diversa daqueles fornecidos em cápsulas. E, finalmente, como foi dito anteriormente, o uso de simbióticos não necessariamente é melhor do que o de probióticos isolados, já que para cada probiótico existe um prebiótico ideal.^{67,70}

Lactobacillus e *Bifidobacterium* são gêneros com maior resistência às condições do trato gastrointestinal como a presença de sais biliares, enzimas pancreáticas e suco gástrico. Além disso, elas não têm histórico de virulência no intestino e são importantes na inibição de microrganismos patogênicos entéricos como *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* enteropatogênicas, *Clostridium perfringens* e *Clostridioides difficile*.⁷¹ A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) preconiza o uso de tais microrganismos como probióticos e determina ainda que a quantidade mínima viável para os probióticos deve estar situada entre 10^8 e 10^9 UFC (unidades formadoras de colônia) na recomendação diária do produto pronto para o consumo, conforme indicação do fabricante (portal.anvisa.gov.br 2019). Valores menores podem ser aceitos desde que a sua eficácia seja comprovada.^{69,71}



Devemos ainda mencionar que nem sempre o efeito benéfico encontrado com a suplementação com probióticos se deve à cepa como um todo. É possível que somente uma parte da bactéria ou algum de seus produtos exerça esse efeito. Quando conseguimos identificar esses produtos, podemos suplementá-los no lugar do microrganismo inteiro. A isso chamamos de posbiótico.^{71,72}

Embora algumas pessoas possam apresentar reações adversas com a ingestão dos probióticos, relacionadas com a liberação produtos celulares tóxicos (*die-off reaction*), imunomodulação indesejada ou mesmo transferência de resistência antimicrobiana, eles são considerados muito seguros e bem tolerados, e poucos efeitos colaterais têm sido descritos em estudos clínicos controlados. Sua segurança foi demonstrada em diversos trabalhos envolvendo crianças e adultos, inclusive grávidas e idosos.⁷³



Eficácia clínica dos probióticos

Inúmeros estudos recentes demonstraram que os probióticos são eficazes como auxiliares ou coadjuvantes no tratamento de várias doenças digestivas e extradigestivas, agudas e crônicas, embora ainda seja necessário que as pesquisas determinem as cepas ideais a serem empregadas para cada situação clínica.⁷⁴⁻⁷⁶ Como descrito acima, os probióticos começam seu efeito benéfico no intestino, deslocando patógenos, consumindo nutrientes, fermentando fibras solúveis e, sobretudo, modulando a imunidade do hospedeiro.^{71,72} Sabe-se também que eles são capazes de realizar a manutenção da integridade da mucosa (produção de muco, defensinas e IgA) e da permeabilidade intestinal (eficácia dos *tight junctions*).^{71,72,77} Esses estudos marcaram o início dos nossos conhecimentos sobre esse tema, agora motivo de centenas de investigações científicas em todo o mundo.

Várias metanálises de ensaios clínicos foram publicadas, mostrando resultados promissores, sugerindo que os probióticos são seguros e eficazes como auxiliares ou coadjuvantes no tratamento de diversas doenças, por exemplo, diarreia aguda infecciosa, diarreia associada a antibióticos, síndrome do intestino irritável (SII), constipação funcional e retocolite ulcerativa.^{75,78-82} Diversos estudos controlados compararam o efeito de probióticos no tratamento desses pacientes, demonstrando melhora significativa dos sintomas no grupo que recebeu a terapia probiótica em comparação ao grupo placebo.⁷⁸⁻⁸⁰ É importante salientar, contudo, a grande heterogeneidade entre os estudos, especialmente no que se refere às cepas probióticas empregadas, subgrupo de pacientes avaliados, período de acompanhamento e interpretação da resposta terapêutica.^{75,80-82}

Os probióticos também parecem capazes de reduzir os efeitos de citotóxicos e genotóxicos, a concentração de amônia, a atividade da β -glucuronidase, o dano oxidativo e a inflamação em pacientes com neoplasia colorretal.⁷⁵ Estudos experimentais empregando diferentes cepas probióticas de lactobacilos, bifidobactérias e estreptococos demonstraram resultados encorajadores, sugerindo que os probióticos são capazes de inibir a neoplasia ao interferir no sistema imune e apoptose, sendo capazes de modular as bactérias intestinais e seu metabolismo.⁸² Foi também demonstrada redução da zonulina sérica e de biomarcadores inflamatórios nesse grupo

de pacientes. Os probióticos têm sido estudados tanto para prevenção como terapia coadjuvante em pacientes com câncer colorretal.^{75,82}

Alguns probióticos têm seu uso voltado para afecções específicas, como é o caso dos probióticos, cuja suplementação tem o intuito de corrigir afecções centrais ou psicomediadas como ansiedade, depressão, autismo, Parkinson etc. Cada vez mais existe a tendência de direcionar cepas ou combinações de cepas para situações clínicas específicas.^{4,77,83} Um exemplo de combinação probiótica com efeito psicobiótico é a associação de *Lactobacillus helveticus* (R0052) 89,6% e *Bifidobacterium longum* (R0175) 10,4% ($\geq 3 \times 10^9$ CFU), cuja evidência clínica será abordada a seguir.



Evidências científicas da eficácia da associação de *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175

As cepas de *L. helveticus* e *B. longum* têm sido usadas em associação há alguns anos, e a sua eficácia foi demonstrada em diversos estudos clínicos. Daremos ênfase aos estudos que demonstraram o efeito dessa associação em pacientes com sintomas gastrointestinais, SII, ansiedade e depressão.



Sintomas gastrointestinais e SII

Embora a fisiopatologia da SII não seja totalmente conhecida, diversas alterações fisiopatológicas têm sido descritas, tratando-se provavelmente de uma doença multifatorial.⁸⁰ Nos últimos anos, vários pesquisadores demonstraram uma evidente alteração da microbiota (disbiose) em parcela significativa de pacientes portadores da SII.

Um dos mais fortes indícios da importância da microbiota e da inflamação de baixo grau na etiologia da SII é o aparecimento de sintomas crônicos compatíveis com a SII após um quadro de gastroenterite aguda.⁸⁴ A SII pós-infecção (SII-PI) tem sido descrita após infecções bacterianas, viróticas ou parasitárias. Também tem sido demonstrado que a prevalência de supercrescimento bacteriano no intestino delgado é significativamente maior em pacientes com SII do que em controles saudáveis.^{82,84} Um estudo realizado por Pimentel observou clara associação entre a presença de supercrescimento bacteriano e a redução das células intersticiais de Cajal, o que poderia explicar o desenvolvimento da SII pós-infecciosa.⁸⁵

Evidências na literatura sugerem que terapias capazes de modular a microbiota intestinal, como dieta, probióticos e até mesmo o transplante fecal, podem promover melhora para os pacientes

com SII, reforçando o papel da disbiose na etiopatogenia da síndrome.^{76,80} Algumas pesquisas sugerem que especialmente a suplementação com probióticos pode restituir a eubiose, modificando ainda as funções metabólicas, imunes, motoras e do eixo cérebro-intestinal.^{80,84}

Algumas revisões sistemáticas incluindo estudos controlados e aleatorizados concluíram que os probióticos são superiores ao placebo no alívio dos sintomas da SII. Morales-Suárez realizou no México um ensaio clínico multicêntrico, prospectivo e observacional para avaliar o efeito da combinação dos probióticos *L. helveticus* e *B. longum* no tratamento de pacientes com SII.⁸⁶ Duzentos e cinquenta e um pacientes portadores da SII (idade média de 42 anos, 73% mulheres) receberam os probióticos durante dois meses. Foi evidenciada uma melhora significativa dos sintomas, notadamente da dor, distensão abdominal, flatulência, constipação intestinal e sensação de evacuação incompleta. Nenhum efeito colateral importante foi relatado pelos pacientes no período de acompanhamento. O autor concluiu que essa associação probiótica é eficaz e segura para o alívio dos principais sintomas da SII.⁸⁶

Outros estudos utilizando *B. longum* e lactobacilos demonstraram resultados também favoráveis ao emprego de probióticos em pacientes com SII. Lewis e colaboradores demonstraram que a associação de lactobacilos e *Bifidobacterium longum* R0175 melhora os sintomas intestinais, o bem-estar emocional e a qualidade de vida dos pacientes portadores da SII, nas suas diferentes formas (SII com diarreia, SII com constipação e forma mista).⁸⁷ Um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado realizado por Diop e colaboradores demonstrou que a suplementação com *L. acidophilus* e *B. longum* por um período de três semanas é capaz de reduzir, sobretudo, os sintomas de dor abdominal ($p < 0,004$), náuseas e vômitos ($p < 0,009$) em pacientes com sintomatologia funcional associada ao estresse.⁸⁸ Foi também observado que a suplementação com lactobacilos se associa com a diminuição de sintomas relacionados à produção de gases em pacientes com SII.⁸⁶



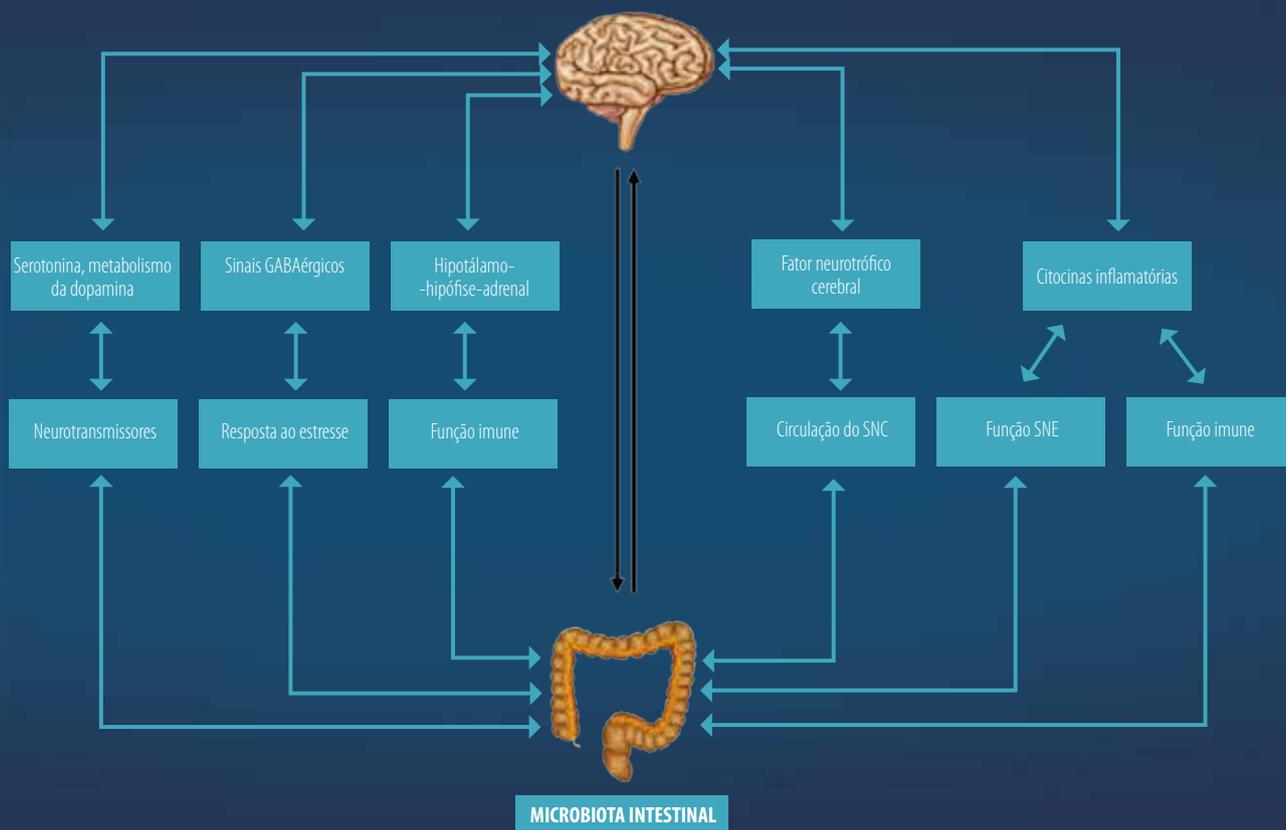
Ansiedade e depressão

Como já descrevemos, o cérebro e o intestino se comunicam de forma dinâmica e complexa através de diferentes vias, formando um eixo bidirecional cujo equilíbrio depende da composição e da diversidade da microbiota que coloniza o intestino.^{30,34,35} O papel modulador que esse ecossistema exerce sobre o eixo cérebro-intestino e, especificamente, sobre o comportamento humano é uma área fascinante que está em franco crescimento. Vários pesquisadores têm proposto a participação efetiva da microbiota intestinal na etiopatogenia de inúmeras doenças psiquiátricas. A **figura 6** apresenta alguns possíveis mecanismos que envolvem a microbiota e o eixo cérebro-intestino na fisiopatologia da depressão.⁸⁹

Dessa forma, diversos centros de investigação em todo o mundo têm se dedicado atualmente a avaliar o impacto da disbiose na fisiopatologia das doenças psiquiátricas e o possível papel dos probióticos na promoção da eubiose (dando lugar ao conceito emergente de psicobiótico).⁸² Existem várias evidências na literatura de que algumas cepas probióticas específicas podem ser

benéficas e eficazes, representando uma promissora terapia adjuvante para os distúrbios psiquiátricos. As bactérias que se conhecem até ao momento com essas propriedades psicobióticas pertencem ao género *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*.^{89,90}

FIGURA 6. Potenciais mecanismos subjacentes ao envolvimento do eixo microbiota-intestino-cérebro na depressão



Adaptada de: Du Y, et al. *Heliyon*. 2020;6:e04097.⁸⁹

Alguns pesquisadores ressaltam que os probióticos podem ser utilizados como adjuvantes terapêuticos na depressão maior, uma vez que promovem aumento do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) possivelmente por meio da redução da resposta inflamatória sistêmica.⁹⁰ O BDNF é fundamental para a sobrevivência neuronal e para o crescimento e a diferenciação de novos neurônios. Ele está também envolvido na regulação do comportamento e de aspectos cognitivos.^{89,90} As alterações identificadas nos seus níveis de expressão parecem associar-se a doenças psiquiátricas e neurológicas.

De fato, estudos em animais germe-ausente indicam que a ausência da microbiota intestinal conduz a alterações na neurotransmissão entre o cérebro e o intestino, alterações bioquímicas e de neuroinflamação e, conseqüentemente, a significativas mudanças comportamentais. Algumas dessas alterações parecem ser reversíveis com a exposição precoce a bactérias comensais intestinais.⁹¹

Um estudo experimental com o objetivo de avaliar o comportamento de animais de experimentação (ratos) relacionados com a depressão, por meio de um modelo de separação materna, demonstrou que os animais tratados com probióticos apresentavam normalização dos défices comportamentais e dos níveis de noradrenalina no tronco cerebral. Os autores evidenciaram ainda uma diminuição da citocina pró-inflamatória IL-6, que parece estar envolvida nos mecanismos fisiopatológicos da depressão.⁹²

Outro estudo revelou que a *Bifidobacterium longum* exerce um efeito ansiolítico dependente da integridade do nervo vago.⁹³ A microbiota intestinal consegue transmitir sinais para o cérebro através do nervo vago, o qual é crucial para diversas funções vitais, e sabemos que essa comunicação também ocorre em sentido inverso.^{34,35}

Na etiopatogênese dos distúrbios do humor, parecem fundamentais as alterações no nível de expressão dos receptores GABA. Bravo e colaboradores demonstraram que alguns probióticos exercem efeitos com propriedades antidepressivas e ansiolíticas em ratos.⁹⁴ Esses autores evidenciaram o envolvimento do nervo vago e do sistema GABA na modulação do comportamento emocional.⁹⁴

Ait-Belgnaoui e colaboradores realizaram um estudo experimental com ratos e mostraram que a administração da associação dos probióticos *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* atenuou a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e do sistema nervoso autônomo ao estresse induzido de forma continuada, traduzindo-se numa redução dos níveis séricos de adrenalina, noradrenalina e corticosterona.⁹⁵ Sabe-se que essas substâncias contribuem para a conservação da plasticidade neuronal hipotalâmica e que, por sua vez, protegem contra a disfunção gerada pelo estresse. Esse mesmo grupo de pesquisadores demonstrou que a administração dessas cepas probióticas foi capaz de reduzir a permeabilidade intestinal que se encontra aumentada nos períodos de estresse crônico.⁹⁶ Eles comprovaram que a associação probiótica contendo *L. helveticus* e *B. longum* administrada durante quatro semanas é mais eficaz na regulação da retroalimentação negativa de glicocorticoides no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal do que esses mesmos probióticos empregados de forma isolada. A expressão dos receptores glicocorticoides foi determinada nas diferentes áreas do cérebro envolvidas na resposta ao estresse (hipotálamo, hipocampo e córtex pré-frontal). Essa formulação probiótica também reduziu significativamente a hipersensibilidade visceral induzida pelo estresse crônico.^{95,96}

Um estudo muito interessante foi realizado na França por Messaoudi e colaboradores com o objetivo de investigar a atividade ansiolítica de uma formulação probiótica em ratos e também seus possíveis efeitos na ansiedade, depressão e estresse em voluntários saudáveis.⁹⁷ No estudo pré-clínico, os animais receberam diariamente, durante duas semanas, uma associação probiótica contendo *L. helveticus* e *B. longum*, e posteriormente foram submetidos a testes de condicionamento,

modelos de triagem que determinam a eficácia de medicamentos ansiolíticos. No ensaio clínico, aleatorizados, duplo-cego e placebo-controlado, 66 adultos saudáveis com menos de 12 pontos nas escalas HADS e HSCL-90 (HADS-A e HADS-D – escalas hospitalares para determinar graus de ansiedade e depressão; SCL-90-R – escala multidimensional de autoavaliação para sintomas psicopatológicos) receberam a associação probiótica contendo *L. helveticus* e *B. longum* durante quatro semanas. A administração dessas cepas probióticas reduziu significativamente o comportamento *ansiedade-like* em ratos ($p=0,05$) e aliviou o sofrimento psicológico dos voluntários, conforme medido particularmente por essas escalas (depressão, ansiedade, raiva, hostilidade, resolução de problemas), como mostra a **tabela 1**. Em relação ao placebo, os participantes tratados com probióticos mostraram declínios significativos nas características negativas de humor e sofrimento autorrelatados. Além disso, os voluntários tratados com probióticos relataram estar mais focados na solução de problemas do que os voluntários do grupo controle (resolução de problemas, $p<0,05$). Paralelamente a essas mudanças, houve diminuição dos níveis séricos do cortisol urinário dos indivíduos tratados com probióticos, enquanto os controles permaneceram estáveis ($p<0,05$). O cortisol é geralmente referido como o “hormônio do estresse”, pois está envolvido em resposta ao estresse e à ansiedade.⁹⁷ Os autores desse estudo concluíram que a associação probiótica de *L. helveticus* R0052 e *B. longum* R0175 exibe atividade ansiolítica em ratos e efeitos psicológicos benéficos em voluntários humanos saudáveis. (**Tabela 1**)

TABELA 1. Efeitos da associação probiótica contendo *L. helveticus* e *B. longum* (n=26) e placebo (n=29) nos sintomas de ansiedade e depressão (escala HSCL-90) em voluntários sadios

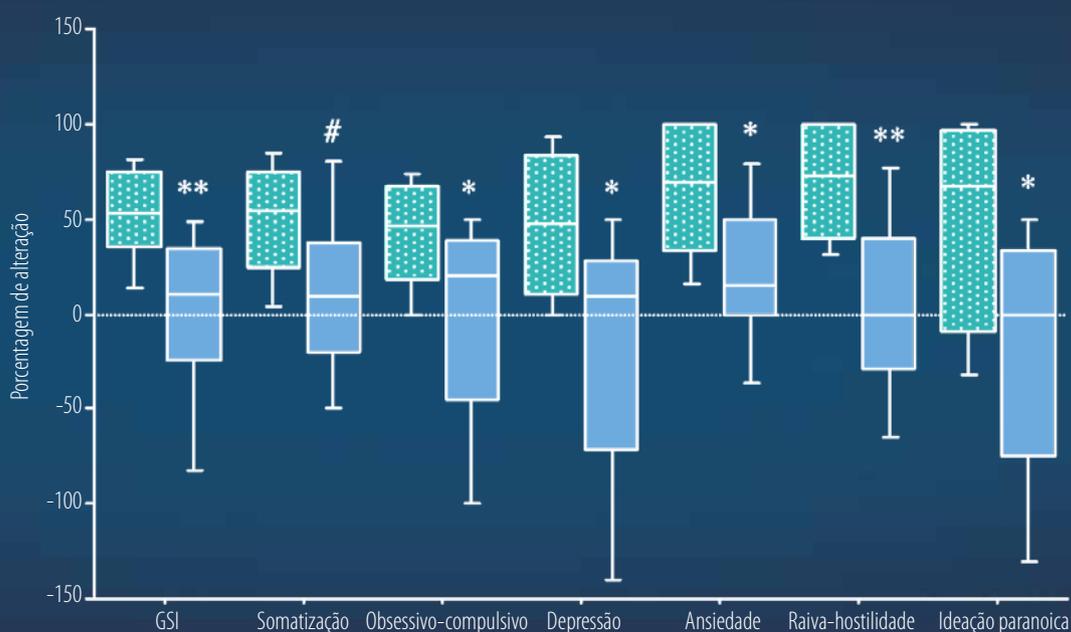
SINTOMAS (MÉDIA)	PROBIÓTICOS		PLACEBO	
	INÍCIO	SEGUIMENTO	INÍCIO	SEGUIMENTO
Índice global de gravidade	49,0	25,0	42,0	32,0*
Somatização	7,5	3,5	5,5	5,0*
Obsessão-compulsão	8,0	4,5	8,	5,5
Sensibilidade interpessoal	4,5	2,0	4,0	5,0
Depressão	8,0	4,0	7,0	6,0
Ansiedade	5,0	2,0	4,5	2,0*
Raiva-hostilidade	2,5	1,0	3,0	2,0
Ansiedade fóbica	0	0	1,0	0
Ideação paranoica	2,5	1,0	3,5	2,0
Psicoticismo	2,0	0	2,0	1,0

*Valores médios com diferenças estatísticas significativas entre grupo probiótico e placebo ($p<0,05$).

Adaptada de: Messaoudi M, et al. Br J Nutr. 2011;105:755-64.⁹⁷

Em outra publicação, esses pesquisadores franceses apresentaram uma nova análise desses resultados iniciais.⁹⁸ Os dados mostram que a formulação probiótica contendo *L. helveticus* e *B. longum* R0175 melhora as mesmas pontuações já indicadas no estudo inicial (a pontuação global da HADS, o índice de gravidade global do HSCL-90 e três de suas subpontuações, isto é, somatização, depressão e hostilidade). Além disso, os índices referentes à ansiedade e à depressão foram significativamente melhorados ao longo do tempo em pacientes tratados com a associação desses probióticos em comparação aos controles, como mostra a **figura 7**.⁹⁸

FIGURA 7. Efeitos da formulação probiótica (tracejado) (n=10) e do placebo (branco) (n=15) na porcentagem de melhora da gravidade global do HSCL-90 (GGS) e algumas subpontuações entre o início do tratamento e o seguimento em voluntários saudáveis com baixos níveis de cortisol na urina no seguimento do tratamento



Teste U de Mann-Whitney: # $p < 0,10$; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ (Probióticos vs. Placebo). A administração oral de probióticos contendo *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 se mostrou eficaz para o tratamento de sintomas psicológicos relacionados ao estresse.

Adaptada de: Messaoudi M, et al. *Gut Microbes*. 2011;2:256-61.⁹⁸

Esses autores concluíram, mais uma vez, que a associação dessas cepas probióticas pode contribuir para o bem-estar mental e representar uma estratégia profilática para doenças relacionadas ao estresse da vida diária.

Um estudo recentemente publicado, realizado por Kazemi e colaboradores, apresentou resultados importantes.⁹⁹ Trata-se de um ensaio clínico, aleatorizado, duplo-cego e placebo-controlado, em que foram incluídos 110 adultos com quadro de depressão leve a moderada. Os pacientes foram randomizados para receber probióticos (associação de *L. helveticus* e *B. longum*),

prebióticos (galacto-oligosacarídeos) ou placebo durante oito semanas. Os autores utilizaram escala com pontuações de sintomas (*Beck Depression Inventory*). O triptofano sérico e os aminoácidos de cadeia ramificada (AACRs) foram dosados no início e no final do estudo. Da mesma forma, os padrões da dieta e a atividade física de todos os participantes foram registrados antes de se iniciar a suplementação. Oitenta e um pacientes (36,5±8,03 anos de idade; 2,27 [1,76-2,93] anos/média de duração da depressão) completaram o estudo (28 no grupo probiótico, 27 no grupo prebiótico e 26 no grupo placebo). Desde o início até a oitava semana, a suplementação com probióticos resultou em uma significativa redução na pontuação dos sintomas de depressão em comparação com a suplementação com prebióticos e placebo ($p=0,042$). A comparação intergrupos não indicou diferenças significativas em termos do nível sérico de triptofano e razão de triptofano/AACR.

Foi demonstrado ainda que a relação triptofano/isoleucina aumentou significativamente no grupo probiótico quando comparado ao grupo placebo ($p=0,023$), ou seja, houve aumento de triptofano nos pacientes suplementados com essas cepas probióticas. O potencial mecanismo da mistura de probióticos na melhora da depressão pode estar associado com a redução da relação quinurenina/triptofano e a melhora da relação triptofano/isoleucina. Sabe-se que os AACRs (leucina, isoleucina e valina) competem com o triptofano por um transportador envolvido na captação de ambos (triptofano e AACRs) do sangue para o cérebro, e a microbiota intestinal tem o potencial de afetar os AACRs séricos. Os autores enfatizam, contudo, que, uma vez que os níveis circulantes de triptofano não representam diretamente a disponibilidade de triptofano no cérebro, o mais indicado é dosar os níveis séricos da relação triptofano/AACRs. Embora esse estudo apresente algumas limitações (falta da análise do microbioma fecal, uso de diferentes antidepressivos e longo período de recrutamento dos pacientes), os autores puderam concluir que oito semanas de suplementação de *L. helveticus* R0052 e *B. longum* R0175, em pacientes com depressão leve e moderada, resultaram em melhora no escore da depressão comparado ao placebo, ao passo que nenhum efeito significativo da suplementação com prebióticos foi observado.⁹⁹

Todos esses estudos apoiam, incontestavelmente, a noção de que os probióticos influenciam de forma positiva no humor, identificando o seu grande potencial como ansiolítico e antidepressivo. Obviamente, a literatura reforça a ideia de que apenas cepas probióticas específicas apresentam esses efeitos e representam uma nova opção terapêutica coadjuvante para os pacientes com doenças psiquiátricas. Na maioria das vezes, a terapêutica probiótica deverá ser indicada em associação com o tratamento convencional.



Conclusões

» Nossa microbiota é formada por um conjunto enorme de microrganismos, os quais se relacionam com uma gama variada de efeitos benéficos. A modificação dessa microbiota pode ser conseguida com modificação dietética, exercício físico, transplante de fezes, uso de medicamentos que alterem a fisiologia ou imunidade intestinal, antibióticos ou ainda pela suplementação com prebióticos, probióticos, simbióticos e posbióticos. A ação de um probiótico é cepa-específica e deve ser estudada como tal. Quanto mais estudada a cepa, mais podemos confirmar suas indicações e eficácia em diferentes situações clínicas, as quais podem inclusive variar de um indivíduo para outro. Cepas probióticas específicas, como demonstrado com a associação de *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum*, têm se mostrado eficazes para o alívio de sintomas gastrointestinais e sensações de ansiedade e representam uma opção terapêutica para a nossa prática diária.

Referências

1. Davenport ER, Sanders JG, Song SJ, Amato KR, Clark AG, Knight R. The human microbiome in evolution. *BMC Biol.* 2017;15(1):127.
2. Willey JM, Sherwood L, Woolverton CJ, Prescott LM. *Prescott's Principles of Microbiology.* Boston: McGraw-Hill; 2009.
3. Akagawa S, Tsuji S, Onuma C, Akagawa Y, Yamaguchi T, Yamagishi M, et al. Effect of Delivery Mode and Nutrition on Gut Microbiota in Neonates. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(2):132-9.
4. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013;74(10):720-6.
5. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(1):6-21.
6. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turroni F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4).
7. Bode L, Jantscher-Krenn E. Structure-function relationships of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr.* 2012;3(3):383S-91S.
8. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr Rev.* 2009;67 Suppl 2:S183-91.
9. Jantscher-Krenn E, Bode L. Human milk oligosaccharides and their potential benefits for the breast-fed neonate. *Minerva Pediatr.* 2012;64(1):83-99.
10. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev.* 2015;91(11):619-22.
11. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012;22(9):1147-62.
12. Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, Weersma RK, Harmsen HJM, Faas M, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr.* 2018;57(Suppl 1):1-14.
13. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect.* 2014;44(1):1-8.
14. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis.* 2018:1-8.
15. Schloissnig S, Arumugam M, Sunagawa S, Mitreva M, Tap J, Zhu A, et al. Genomic variation landscape of the human gut microbiome. *Nature.* 2013;493(7430):45-50.
16. Wammes LJ, Mpairwe H, Elliott AM, Yazdanbakhsh M. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1150-62.
17. Virgin HW. The virome in mammalian physiology and disease. *Cell.* 2014;157(1):142-50.
18. ConsortiumHMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207-14.
19. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;7(7):688-93.
20. Dobson A, Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocin production: a probiotic trait? *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(1):1-6.
21. Hammami R, Fernandez B, Lacroix C, Fliss I. Anti-infective properties of bacteriocins: an update. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(16):2947-67.
22. Brüssow H, Parkinson SJ. You are what you eat. *Nat Biotechnol.* 2014;32(3):243-5.
23. Indira M, Venkateswarulu TC, Abraham Peele K, Nazneen Bobby M, Krupanidhi S. Bioactive molecules of probiotic bacteria and their mechanism of action: a review. *3 Biotech.* 2019;9(8):306.
24. Barzegari A, Kheyrolahzadeh K, Hosseiniyan Khatibi SM, Sharifi S, Memar MY, Zununi Vahed S. The Battle of Probiotics and Their Derivatives Against Biofilms. *Infect Drug Resist.* 2020;13:659-72.
25. Oleskin AV, Shenderov BA. Probiotics and Psychobiotics: the Role of Microbial Neurochemicals. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019.
26. Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018:1-9.
27. Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):233-43.
28. Piche T. Tight junctions and IBS – the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(3):296-302.
29. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(5):405-13.
30. Khlevner J, Park Y, Margolis KG. Brain-Gut Axis: Clinical Implications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47(4):727-39.
31. Fukui H, Xu X, Miwa H. Role of Gut Microbiota-Gut Hormone Axis in the Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(3):367-86.
32. Dongarrà ML, Rizzello V, Muccio L, Fries W, Cascio A, Bonaccorsi I, et al. Mucosal immunology and probiotics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):19-26.
33. Yousefi B, Eslami M, Ghasemian A, Kokhaei P, Salek Farrokhi A, Darabi N. Probiotics importance and their immunomodulatory properties. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8008-18.



34. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell*. 2016;167(4):915-32.
35. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):565-76.
36. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol*. 2014;28(8):1221-38.
37. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(1):55-63.
38. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013.
39. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol*. 2015;179(3):363-77.
40. Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;29:77-89.
41. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Shanahan F, Dinan TG, Claesson MJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e774.
42. Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1420(1):5-25.
43. Zhou L, Foster JA. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:715-23.
44. Codagnone MG, Spichak S, O'Mahony SM, O'Leary OF, Clarke G, Stanton C, et al. Programming Bugs: Microbiota and the Developmental Origins of Brain Health and Disease. *Biol Psychiatry*. 2019;85(2):150-63.
45. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour – epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav*. 2014;13(1):69-86.
46. Luna RA, Oezguen N, Balderas M, Venkatachalam A, Runge JK, Versalovic J, et al. Distinct Microbiome-Neuroimmune Signatures Correlate With Functional Abdominal Pain in Children With Autism Spectrum Disorder. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3(2):218-30.
47. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133-48.
48. Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microb Biotechnol*. 2020;13(2):423-34.
49. Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients*. 2019;11(5):1155.
50. Saad S. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Rev Bras Cienc Farm*. 2006;42(1):1-16.
51. Saad N, Delattre C, Urdaci M, Schmitter J, Bressollier P. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *LWT – Food Sci Technol*. 2013;50(1):1-16.
52. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev*. 2017;35:36-45.
53. Anderson JW, Baird P, Davis RH, Ferreri S, Knudtson M, Koraym A, et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev*. 2009;67(4):188-205.
54. Leonel AJ, Alvarez-Leite JL. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(5):474-9.
55. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *J Neurosci Res*. 2019;97(10):1223-41.
56. Juhas M. Horizontal gene transfer in human pathogens. *Crit Rev Microbiol*. 2015;41(1):101-8.
57. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-63.
58. Bilski J, Mazur-Biala A, Brzozowski B, Magierowski M, Zahradnik-Bilska J, Wójcik D, et al. Can exercise affect the course of inflammatory bowel disease? Experimental and clinical evidence. *Pharmacol Rep*. 2016;68(4):827-36.
59. O'Sullivan O, Cronin O, Clarke SF, Murphy EF, Molloy MG, Shanahan F, et al. Exercise and the microbiota. *Gut Microbes*. 2015;6(2):131-6.
60. Cook MD, Allen JM, Pence BD, Wallig MA, Gaskins HR, White BA, et al. Exercise and gut immune function: evidence of alterations in colon immune cell homeostasis and microbiome characteristics with exercise training. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(2):158-63.
61. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018;555(7698):623-8.
62. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544-5.
63. Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(3):182-90.

64. Ramai D, Zakhia K, Ofosu A, Ofori E, Reddy M. Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness. *Ann Gastroenterol.* 2019;32(1):30-8.
65. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol.* 2017;23(30):5486-98.
66. Kelly JR, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. *Ann Epidemiol.* 2016;26(5):366-72.
67. Sanders ME, Klaenhammer TR, Ouwehand AC, Pot B, Johansen E, Heimbach JT, et al. Effects of genetic, processing, or product formulation changes on efficacy and safety of probiotics. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1309(1):1-18.
68. Rodriguez J. Probióticos: del laboratorio al consumidor. *Nutr Hosp.* 2015;31(Supl 1):33-47.
69. Petschow B, Doré J, Hibberd P, Dinan T, Reid G, Blaser M, et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1306:1-17.
70. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(5):4745-67.
71. Tsai YL, Lin TL, Chang CJ, Wu TR, Lai WF, Lu CC, et al. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):3.
72. Tsilingiri K, Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes.* 2013;4(1):101-7.
73. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019;4:CD004827.
74. Floch MH, Walker WA, Sanders ME, Nieuwdorp M, Kim AS, et al. Recommendations for probiotic use – 2015 update: Proceedings and consensus opinion. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:S69-73.
75. Koretz RL. Probiotics in Gastroenterology: How pro is the evidence in adults? *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1125-36.
76. Passos MCF, Moraes-Filho JP. Intestinal Microbiota in Digestive Diseases. *Arq Gastroenterol.* 2017;54:255-62.
77. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PW. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci.* 2016;39(11):763-81.
78. Hungin APS, Mitchell CR, Whorwell P, Mulligan C, Cole O, Agréus L, et al. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms – an updated evidence-based international consensus. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:1054-70.
79. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 (11):CD003048.
80. Dale HF, Rasmussen SH, Asiller ÖÖ, Lied GA. Probiotics in Irritable Bowel Syndrome: An Up-to-Date Systematic Review. *Nutrients.* 2019;11(9):2048.
81. Aggeletopoulou I, Konstantakis C, Assimakopoulos SF, Triantos C. The role of the gut microbiota in the treatment of inflammatory bowel diseases. *Microb Pathog.* 2019;137:103774.
82. Eslami M, Yousefi B, Kokhaei P, Hemati M, Nejad ZR, Arabkari V, et al. Importance of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer. *Cell Physiol.* 2019;234:17127-43.
83. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PW. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci.* 2016;39(11):763-81.
84. Menees S, Chey W. The gut microbiome and irritable bowel syndrome. *F1000Res.* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1029.
85. Pimentel M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43:37-49.
86. Morales-Suárez MO. Study of effectiveness of *Lactobacillus helveticus* Rosell-52 and *Bifidobacterium longum* Rosell-175 in Mexican patients with irritable bowel syndrome. Multicentre study. *Mexican Journal of Digestive System Surgery.* 2013;2:1-6.
87. Lewis ED, Antony JM, Crowley DC, Piano A, Bhardwaj R, Tompkins TA, et al. Efficacy of *Lactobacillus paracasei* HA-196 and *Bifidobacterium longum* R0175 in Alleviating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome (IBS): A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients.* 2020;12:1159.
88. Diop L, Guillou S, Durand H. Probiotic Food Supplement Reduces Stress-Induced Gastrointestinal Symptoms in Volunteers: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Nutr Res.* 2008;28:1-5.
89. Du Y, Gao XR, Peng L, Ge JF. Crosstalk Between the Microbiota-Gut-Brain Axis and Depression. *Heliyon.* 2020;6:e04097.
90. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: Probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses.* 2005;64:533-8.
91. Forsythe P. Gut microbes as modulators of neuro-immuno-endocrine system. *Pharma Nutrition.* 2013;1:115-22.
92. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010;170:1179-88.



93. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel L, Lu A, Huang X, et al. The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23:1132-9.
94. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci.* 2011;108:16050-5.
95. Ait-Belgnaoui A, Payard I, Rolland C, Harkat C, Braniste V, Théodorou V, et al. Bifidobacterium longum and Lactobacillus helveticus Synergistically Suppress Stress-related Visceral Hypersensitivity Through Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24:138-46.
96. Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, Ramalho L, Marrot A, Cartier C, et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26:510-20.
97. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdj A, et al. Assessment of Psychotropic-Like Properties of a Probiotic Formulation (Lactobacillus Helveticus R0052 and Bifidobacterium Longum R0175) in Rats and Human Subjects. *Br J Nutr.* 2011;105:755-64.
98. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial Psychological Effects of a Probiotic Formulation (Lactobacillus Helveticus R0052 and Bifidobacterium Longum R0175) in Healthy Human Volunteers. *Gut Microbes.* 2011;2:256-61.
99. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of Probiotic and Prebiotic vs Placebo on Psychological Outcomes in Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *Clin Nutr.* 2019;38:522-8.

Material elaborado e produzido pela Europa Press Comunicação Brasil Ltda.

© EUROPA PRESS
Produção editorial: Europa Press
Tiragem: 10.000 exemplares
13154_SAN_BRA_TOM_v14


europa press®
Jornalista responsável: Pedro S. Erramouspe

COPYRIGHT 2020
Desenho: Europa Press
Empresa responsável:
Europa Press Comunicação

O conteúdo desta publicação reflete exclusivamente a opinião dos autores e não necessariamente a opinião da Apsen Farmacêutica.

probid[®]

suplemento alimentar de *Lactobacillus helveticus* R0052
e *Bifidobacterium longum* R0175 em cápsula

LANÇAMENTO

ÚNICO com atuação no
eixo cérebro-intestino²⁻⁴

1º PROBIÓTICO
COM ALEGAÇÃO* FUNCIONAL APROVADA
para auxiliar na REDUÇÃO de:¹

- COMPLICAÇÕES GASTROINTESTINAIS¹
- DOR ABDOMINAL¹
- NÁUSEA / VÔMITO¹



- ▶ 1x ao dia
- ▶ Apresentações com
5, 15 e 30 cápsulas

**Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 podem auxiliar na redução de sensações de ansiedade em pessoas saudáveis. *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 ajudam a reduzir complicações gastrointestinais como dor abdominal e náusea/vômito devido ao estresse leve a moderado em pessoas saudáveis.

Referências: 1. Diop L, Guilou S, Durand H. Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutrition Research* 28 (2008): 1-5 2. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al. 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* (2010), page 1 of 9 3. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes* 2011; 2:4: 1-6 4. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, et al. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial. *Clinical Nutrition* 2018: 1-7

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde. É proibida a reprodução parcial ou total do conteúdo deste material por qualquer meio sem autorização prévia da Apsen Farmacêutica.