



**Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa**  
**Clínica Universitária de Psiquiatria**  
**Director: Professor Doutor Daniel Sampaio**  
**Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina**



# **O diálogo entre o cérebro e o intestino – Qual o papel dos probióticos?**

---

*Revisão de Literatura*

Discente: Carina Maria Rôlo Ferreira Silvestre  
Orientador: Professor Doutor Mário Pinto Simões

**Lisboa, Maio de 2015**

## **Índice**

Abstract.....	2
Resumo .....	2
Abreviaturas.....	2
Índice de Figuras .....	4
Índice de Tabelas .....	5
I. Introdução.....	6
II. Metodologia.....	6
III. O eixo cérebro-intestino .....	7
IV. A microbiota intestinal .....	8
a. As alterações da microbiota ao longo da vida .....	11
b. A flora microbiana entérica e a inflamação .....	14
c. A microbiota e a produção de neurotransmissores .....	15
V. A disbiose intestinal: Qual o impacto na saúde mental? .....	16
a. Transplante intestinal.....	21
VI. Probióticos, prebióticos e simbióticos – qual a funcionalidade?.....	21
a. Como actuam? .....	25
b. Protegem ou infectam - Serão seguros os probióticos? .....	26
c. Um novo conceito: Psicobióticos .....	26
VII. Conclusão .....	29
a. Excurso clínico – Correlação entre a clínica e a evidência científica .....	30
VIII. Perspectivas futuras .....	32
IX. Agradecimentos.....	32
X. Referências Bibliográficas.....	34
XI. Anexos.....	44
a. A opinião dos especialistas – uma abordagem à prática clínica .....	44
1. Dra. Isabel Castro .....	44
2. Dra. Cristina Sales .....	46
3. Dr. Eduardo Pereira .....	49
4. Professor Doutor António Sousa Guerreiro.....	51

## **Abstract**

---

Communication between brain and gut is complex, dynamic and uses different pathways. This communication forms a bidirectional axis whose equilibrium depends on the composition of the gut microbial community that inhabits the intestines. This ecosystem has a modulator role on the gut-brain axis. Because of this it has become a fascinating growing study area.

The disturbance of the intestinal community homeostasis, the dysbiosis, has a negative impact on the host's health and can lead to several diseases, namely psychiatric disorders. In this context, probiotics appear to have a significant role in the maintenance of eubiosis, giving way to the emerging concept of psychobiotic, revealing a new therapeutic potential for mental health.

**Keywords:** Gut-brain axis; Microbiota; Probiotics; Mental health

## **Resumo**

---

O cérebro e o intestino comunicam de forma dinâmica e complexa através de diferentes vias, formando um eixo bidirecional, cujo equilíbrio depende da composição da comunidade microbiana que habita o intestino. O papel modulador que este ecossistema exerce sobre o eixo cérebro-intestino e, concretamente, sobre comportamento é uma área fascinante que está em franco crescimento.

O distúrbio da homeostase da comunidade bacteriana intestinal, a disbiose, exerce um impacto negativo na saúde do hospedeiro, podendo conduzir a patologias distintas, nomeadamente, do foro psiquiátrico. Neste contexto, os probióticos parecem possuir um papel relevante para a manutenção da eubiose entérica, dando lugar ao conceito emergente de psicobiótico revelando um novo potencial como terapêutica a favor da saúde mental.

**Palavras-chave:** Eixo cérebro-intestino; Microbiota; Probióticos; Saúde mental.

## **Abreviaturas**

ASCA – *Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies*

BDNF – *Brain Derived Neurotropic Fator*

DNA – *Ácido desoxirribonucleico*

FAO – *Food and Agriculture Organization*

GABA – *Gama Aminobutiric Acid*

GALT – *Gut Associated Lymphoid Tissue*

GI – *Gastrointestinal*

GOS – *Galacto-oligosacárido*

Ig – *Imunoglobulinas*

IL – *Interleucina*

mRNA – *Ácido Ribonucleico mensageiro*

SNE – *Sistema Nervoso Entérico*

SNC – *Sistema Nervoso Central*

TNF-  $\alpha$  – *Factor de Necrose Tumoral alfa*

WGO – *World Gastroenterology Organization*

WHO – *World Health Organization*

## **Índice de Figuras**

Figura 1 – Comunicação bi-direcional do eixo cérebro-intestino-microbiota.....	8
Figura 2 – Perfil temporal da sequência do neurodesenvolvimento.....	12
Figura 3 – Patologias associadas a disbiose intestinal que poderão vir a ser tratadas com transplante intestinal.....	21

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 – Bactérias e a produção de neurotransmissores .....	15
Tabela 2 – Alterações na dieta e disbiose.....	18
Tabela 3 – Alterações na microbiota intestinal associadas a doenças .....	18
Tabela 4 – Bactérias intestinais e os seus metabolitos .....	23

## I. Introdução

A presente revisão de conjunto pretende destacar uma temática emergente na medicina, a interessante comunicação que se estabelece entre o cérebro e o intestino. O papel que as bactérias intestinais exercem na saúde e na doença do hospedeiro tem vindo a ganhar destaque. Este é um tema de vanguarda, com um número crescente de estudos o que denota a sua importância e o quão aliciante se torna explorá-la.

Estudos recentes têm posto em evidência que há um forte contributo de factores ambientais para as doenças psiquiátricas, nomeadamente, o papel que a flora intestinal repleta de microrganismo pode exercer na saúde e doença do seu hospedeiro [1, 2, 3].

A saúde mental, ao longo dos anos, não tem tido o mesmo destaque que outras áreas, nomeadamente, no que concerne à oncologia e às doenças cardiovasculares. Todavia, as perturbações psiquiátricas encontram-se entre as principais causas de incapacidade, ocupando, actualmente, o quinto lugar, a tendência progride no sentido de atingir a primeira posição. A depressão assume um lugar de destaque, representando cerca de 40% da totalidade dos casos de incapacidade, seguindo-se as perturbações da ansiedade [4]. Neste sentido, investir nesta área de estudo reveste-se de especial interesse, dada a sua importância para a Saúde Pública e para a Economia, realçando ainda o seu contributo para o esclarecimento de mecanismos da doença e o alargar do horizonte para novas terapêuticas, sendo uma área promissora para a psiquiatria e para a gastroenterologia.

A presente Tese de Mestrado Integrado tem por objectivos auxiliar a esclarecer, através de uma revisão bibliográfica cuidada, o conhecimento que existe sobre a relação que se estabelece entre o cérebro e o intestino e o papel que a microbiota intestinal tem sobre estes, realçando o contributo que os probióticos exercem nesta comunicação e consequentemente na saúde mental.

## II. Metodologia

Após o estabelecimento dos objectivos primordiais da presente Tese deu-se início à pesquisa sistemática nas bases de dados electrónicas *Pubmed*, *ScienceDirect* e *Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal (RCAAP)*. Para a realização da consulta foram introduzidos como conceitos base os termos: *gut-brain axis* e *probiotics*.

A partir dos artigos inicialmente encontrados, refinou-se a procura com a combinação das palavras-chave: *intestinal microbiota* and *gut-brain axis*; *dysbiose* and *disease*; *probiotics* and *microbiota*; *probiotics* and *psychiatric disorders*.

Dos artigos encontrados, na janela temporal entre Janeiro de 2000 e Fevereiro de 2015, só foram tomados em consideração os que se encontravam em português ou inglês aos quais foi possível aceder na íntegra. Destes, foram eleitos os mais relevantes para alcançar os objectivos propostos, dada a sua pertinência, fiabilidade e actualidade.

A presente revisão propõem-se a apresentar o resultado e a discussão dessa análise, através de uma estrutura própria, que recorre também, à procura do conhecimento clínico através de entrevistas realizadas a médicos e dietistas, que possuem experiência e interesse por esta temática.

### **III. O eixo cérebro-intestino**

Há muito que é reconhecido o papel que o Sistema Nervoso Central (SNC) exerce sobre o intestino, regulando funções gastrointestinais como por exemplo a motilidade, a secreção de mucina, produção hormonal e uma componente imunológica, que se revela na produção de citocinas pelas células do sistema imune ao nível da mucosa intestinal [5]. Todavia, só recentemente se tem despertado para a importância que o Sistema Nervoso Entérico (SNE) parece exercer a nível central.

O SNE deriva da crista neural e possui cerca de 200 a 600 milhões de neurónios. Este representa a maior e mais complexa rede neuronal do sistema nervoso periférico e autonómico, que se organiza nos plexos de *Auerbach* e *Meissner*. O intestino aliado à sua estrutura neuronal, à comunidade microbiana e aos seus metabolitos possui a capacidade de modular o SNC [1].

O lúmen entérico pode ser descrito como um local de intensa interacção entre as bactérias, as células imunitárias e uma rede neuronal complexa [6]. O cérebro e o intestino formam um eixo de comunicação bidirecional podendo a informação gerar-se tanto ao nível intestinal como do sistema nervoso [5, 7].

Existe evidência crescente de que a comunidade simbiótica intestinal exerce um impacto fulcral no diálogo estabelecido no eixo cérebro-intestino, pelo que é considerado fundamental para a manutenção da saúde do hospedeiro, dado que os microrganismos comensais influenciam o SNE e o SNC [1, 8]. Assim, a interacção dinâmica que se estabelece entre o grande e o pequeno cérebro (intestino) possui um papel crítico para a homeostasia do hospedeiro [6]. Todavia, para além da componente neuronal existem outras vias de sinalização, igualmente importantes para este eixo, nomeadamente, hormonal, metabólica e imunológica [2, 7]. As diferentes vias de comunicação providenciam à flora entérica e aos seus metabolitos formas distintas para

estabelecer contacto com o cérebro. O que permite relacionar e inferir sobre a influência que a complexa comunidade bacteriana intestinal pode exercer no comportamento humano [10].

A alteração do equilíbrio deste eixo associa-se a disfunção tanto ao nível gastrointestinal (GI) como do SNC, nomeadamente, traduzindo-se em doenças inflamatórias intestinais, perturbações funcionais gastrointestinais, do comportamento alimentar (anorexia, obesidade), perturbações do espectro do autismo e perturbações do humor, ansiedade e depressão [5, 7]. São vários os estudos que estabelecem uma relação frequente entre as doenças gastrointestinais e as perturbações psiquiátricas, são mais uma evidência da importância do diálogo harmonioso entre o grande e o pequeno cérebro [7, 9].

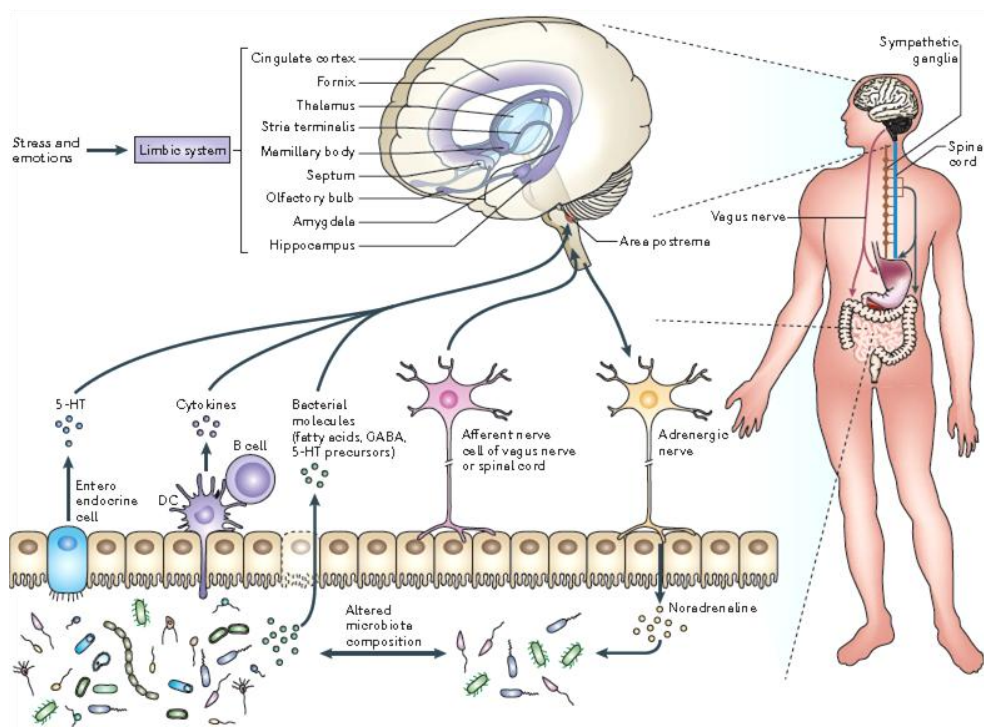


Figura 1 – Comunicação bidirecional do eixo cérebro-intestino-microbiota. As vias neuronal, imunológica, endócrina e metabólica estão esquematizadas nesta figura, demonstrando como a flora influencia o cérebro e o inverso [10].

#### IV. A microbiota intestinal

À comunidade microbiana comensal que habita o lúmen entérico nem sempre foi dada a notoriedade merecida. Actualmente, esta tem sido alvo de um crescente interesse dado o reconhecimento do seu importante contributo para a regulação de inúmeras funções fisiológicas, desde a produção de energia à imunidade contra agentes

patogénicos [11]. O ecossistema simbiótico complexo e dinâmico com o qual os seres humanos estão em permanente interacção designa-se de microbiota intestinal.

A simbiose entre os procariotas e o ser humano reveste-se de especial importância, na medida em que a microbiota entérica é composta por  $10^{13}$  a  $10^{14}$  microrganismo, constituindo um ecossistema rico, em termos qualitativos e quantitativos, com cerca de 500 espécies bacterianas, estas representam a maioria dos agentes aí existentes [12]. A estes habitantes intestinais deve-se cerca de metade do peso húmido do conteúdo do cólon, o seu número é 10 vezes superior ao das células que constituem o corpo humano [13, 14]. O peristaltismo e a acidez gástrica influenciam a variedade e a localização das bactérias no tubo digestivo [12]. O que faz com que a distribuição da microbiota não seja homogénea, a sua diversidade e quantidade é crescente ao longo do tracto GI, sendo que o colón representa a porção intestinal mais densamente povoada [15, 16, 17].

A biomassa intestinal possui fenótipos distintos, os quais podem ser classificados em residentes permanentes ou autóctones, estes formam a população estável do ecossistema [18]. Nos adultos considerados saudáveis a flora entérica é regular ao longo do tempo [19]. Esta estabilidade do ecossistema comensal intestinal é assumida quando variáveis como a dieta e o ambiente se mantêm relativamente constantes [19, 20]. Estas variáveis podem introduzir alterações entéricas, dando origem aos residentes intestinais temporários [18].

Cada indivíduo alberga perto de 160 espécies bacterianas distintas [21]. Apesar de existir um núcleo prevalente de espécies, cerca de 80% da microbiota é específica de cada indivíduo [12]. Verifica-se, assim, que existe uma alta diversidade microbiana interindividual, sendo que cada ser humano possui um padrão bacteriano exclusivo, o qual é determinado em parte pelo próprio genótipo do hospedeiro [16]. Cerca de 90% da comunidade bacteriana fecal autóctone no adulto pertence às divisões Firmicutes (Gram positivas - 65%) e Bacteroidetes (Gram negativas - 25%) [20, 22]. Sendo que os anaeróbios dominam face aos aeróbios. Os géneros, anaeróbios, mais relevantes incluem *Bacteroides* e *Bifidobacterium*, representando respectivamente 30% e 25% [22].

A designação de “superorganismos” tem sido utilizada para apelidar os seres humanos, devido à sua íntima ligação com as comunidades de microrganismos que povoam o intestino e outros nichos ecológicos [13, 23].

Ao genoma colectivo destes microrganismos designa-se de microbioma, o qual contém cerca de 100 vezes mais genes do que os existentes no genoma humano [13].

Estes fornecem em média 600 000 genes a cada indivíduo [16]. Ao genoma conjunto (humano e microbiano) intitula-se de metagenoma [13]. Esta área é tão promissora que nos últimos anos têm surgido grandes projectos de investigação. O mais recente, um projecto europeu, multidisciplinar, designado de *MyNewGut*, nasceu em 2013 com o objectivo de perceber o impacto que o microbioma tem sobre a saúde humana. Foram os avanços recentes na tecnologia de sequenciação que impulsionaram a metagenómica, permitindo um passo importante para o conhecimento da flora intestinal, que até aqui estava eclipsado, revelando-se num enorme contributo para a compreensão da fisiologia humana e da saúde. Só através do conhecimento de como é constituída a microflora saudável e da sua variação entre populações permitirá perceber o que conduz a desvios do equilíbrio comensal e qual a sua composição num estado de desequilíbrio. Todavia, os estudos dispendiosos de metagenómica são inventários genéticos que não permitem conhecer a dinâmica que se estabelece entre as diferentes espécies e destas com as paredes intestinais.

São, essencialmente, três as funções benéficas atribuídas à microbiota intestinal, podendo ser divididas em metabólicas, tróficas e protectoras [15, 24]. No que concerne aos efeitos metabólicos, destaca-se a fermentação de ácidos gordos de cadeia curta, a produção de energia (essencial a inúmeras funções biológicas), a síntese de vitaminas e a absorção de minerais, como o magnésio e o cálcio [11, 25]. Das propriedades tróficas realça-se a diferenciação, a proliferação das células epiteliais intestinais e a proliferação de linfócitos intraepiteliais. Em relação às capacidades protectoras, os estudos básicos com recurso a animais, demonstram que a colonização intestinal induz o desenvolvimento anatómico do epitélio intestinal, no padrão de microvilosidades, acelera a taxa de renovação epitelial e dá início à maturação do tecido linfoide *Gut Associated Lymphoid Tissue* (GALT). O grande número de estruturas linfoides na mucosa do intestino delgado, as placas de *Peyer*, sugere que a microbiota possui influência sobre a função imune [6, 18]. Atribui-se ao microbioma a aptidão para formar uma barreira à colonização do intestino por bactérias patogénicas, a diminuição do pH associada à produção de ácidos e o estímulo à produção de substâncias, como a imunoglobulina (Ig) A e mucina que inibem a adesão de agentes patogénicos [15, 20, 25].

Existem indícios de que o microbioma influencia a maturação do sistema imunitário, bem como, o desenvolvimento de diversas patologias cuja prevalência tem vindo a aumentar, nomeadamente, alergias e doenças inflamatórias intestinais.

Possivelmente, também doenças metabólicas e degenerativas [14, 20]. O hospedeiro está em permanente interação com a comunidade bacteriana que povoa o seu intestino e é este processo dinâmico que leva à maturação imunitária [26]. Assim, compreende-se que uma microbiota saudável é crucial para o correcto desenvolvimento imunológico [27].

Do metabolismo dos alimentos e dos xenobióticos resultam inúmeras moléculas que são co-produzidas pela complexa interacção entre a microbiota e o hospedeiro, muitas das quais possuem um papel crucial no diálogo cérebro-intestino [28]. Pelo que, a sua identificação e análise é importante.

#### **a. As alterações da microbiota ao longo da vida**

Os seres humanos desde que nascem até ao fim das suas vidas estão em permanente mudança e a microbiota entérica, que faz parte integrante da biologia do hospedeiro, passa pelo mesmo processo co-evolutivo.

O desenvolvimento do cérebro humano inicia-se *in utero*, deste modo há que ter especial atenção a todos os condicionantes internos e externos que possam interferir neste processo.

Os períodos pré e pós-natal são caracterizados por alterações intensas na organização neuronal, tratando-se de fases críticas, nas quais os factores ambientais podem influenciar determinadamente o cérebro e o comportamento. A microbiota materna parece ter uma função programadora no futuro do feto. A caracterização do ambiente intrauterino permitiu identificar o seu contributo para uma maior susceptibilidade no desenvolvimento de diferentes patologias numa fase mais tardia da vida [2].

A interacção entre procariotas e as células eucariotas exerce um papel importante desde o nascimento, na medida em que é aí que tem início a colonização do intestino estéril [1, 12]. A teoria de que o intestino dos recém-nascidos é virgem de bactérias ao nascimento é controversa, pois existem estudos que afirmam que o líquido amniótico não é estéril tal como o mecónio [29, 30]. Independentemente, de uma ou outra teoria, sabe-se que numa fase inicial o número e a diversidade da comunidade bacteriana são extremamente reduzidos, passando por um processo de aumento gradual da sua complexidade, o que se traduz num ecossistema imaturo, que por volta dos dois anos e meio de idade adquire a maioria dos atributos da microbiota do adulto, onde se encontra um microbioma mais rico e estável [9, 31]. Associado a esta gradual alteração da

diversidade com o tempo sobrepõem-se os efeitos de determinados episódios ao longo da vida [31]. Pensa-se que, certos factores podem influenciar de forma determinante a colonização do hospedeiro na sua fase mais precoce de existência. O comportamento das crianças nos primeiros 3 anos de vida promove uma exposição clara aos micróbios, como por exemplo, o tipo de parto (cesariana vs. vaginal), a transferência materna, a exploração oral (com a constante introdução das mãos e de objectos na boca), o leite materno vs. leite artificial, a introdução da diversidade alimentar, a genética e o ambiente (o uso de antibióticos, doenças, localização geográfica) vão influenciar todo este processo [9, 11, 32].

As sociedades mais evoluídas, com mais recursos económicos e financeiros, foram submetidas a intensas alterações do estilo de vida das suas populações, trouxeram melhorias das condições sanitárias, dos índices de sobrevivência infantil com a utilização de antibióticos e com as elevadas taxas de imunização. Estes são apenas alguns dos possíveis factores que parecem conduzir a alterações da microbiota [31]. Não é assim de estranhar que vários estudos tenham revelado diferenças significativas entre o microbioma de populações distintas.

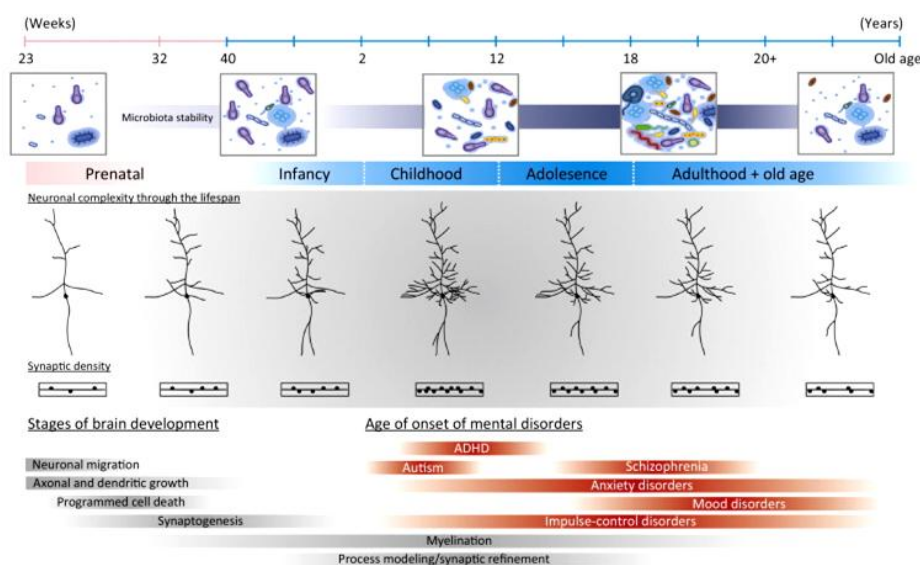


Figura 2 – Perfil temporal da sequência do neurodesenvolvimento, estabelecendo-se a relação com a idade de início de aparecimento das perturbações psiquiátricas e o grau de estabilidade /diversidade da microbiota intestinal [33]. Abreviaturas: ADHD, *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*).

A literatura identifica a existência de períodos críticos, nomeadamente, a infância, a adolescência e a velhice, para o desenvolvimento de perturbações psiquiátricas, na medida em que coincidem com fases chave para a colonização bacteriana e para o

neurodesenvolvimento [33]. Assim, a composição da comunidade microbiana que povoa o intestino na infância parece influenciar determinantemente o risco de desenvolver certas doenças [11].

No que concerne ao determinante alimentação, o impacto da dieta sobre a microbiota entérica tem sido cada vez mais estudado. Uma vez que, têm surgido fortes evidências sobre a sua capacidade de induzir alterações de forma rápida na composição do microbioma [34, 35, 36]. Verificou-se que, as fezes de bebés que são amamentados possuem 99% de bifidobactérias na sua microbiota, já os que se alimentam de leite de fórmula detêm uma flora mais diversificada. O leite humano é rico em oligossacáridos que funcionam como prebióticos estimulando a actividade e a viabilidade das bifidobactérias [25]. A composição das espécies de bifidobactérias que colonizam o intestino das crianças é diferente da do adulto existindo predomínio de *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium bifidum*. Os bebés que são amamentados apresentam melhores resultados nos testes de inteligência [37].

O processo de envelhecimento também exerce influência sobre a microbiota e consequentemente, tem impacto no eixo cérebro-intestino. Constatou-se, em vários estudos, que existe uma redução da diversidade e alguma instabilidade da microflora intestinal dos idosos quando comparados com indivíduos mais jovens [38, 39]. Parece existir maior variabilidade da comunidade bacteriana nos idosos o que se correlaciona com as co-morbilidades e com a maior utilização de fármacos que é comum nesta fase da vida [20].

O distúrbio do equilíbrio microbiano leva ao favorecimento dos patobiontes, ou seja, espécies bacterianas que favorecem estados patológicos [40]. Os patobiontes não são capazes de gerar doença na presença de uma flora microbiana normal de um hospedeiro saudável, apenas causam patologia quando a microbiota ou a imunidade do hospedeiro está afectada, tem-se como exemplo, as seguintes espécies *Helicobacter hepaticus*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, *Prevotella spp.* e *Klebsiella spp.* [27, 41].

Os idosos apresentam um aumento de bactérias anaeróbias facultativas do género *Streptococcus*, *Staphylococcus* e *Enterococcus* e algumas espécies da família *Enterobacteriaceae*, as quais, numa flora saudável seriam apenas um componente minoritário, dado que são patobiontes [39].

## **b. A flora microbiana entérica e a inflamação**

A microbiota intestinal possui um contributo importante para a saúde e o bem-estar na medida que promove o equilíbrio entre repostas anti e pró-inflamatórias [14, 42].

Pensa-se que um estado inflamatório estará na base das doenças crónicas do idoso, parecendo favorecer o crescimento dos patobiontes e provocar um desequilíbrio que penaliza as espécies simbiontes [26].

A activação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal associa-se a situações de stresse, o que exerce impacto ao nível GI, alterando a motilidade, a permeabilidade, a função imune e conduz a um aumento de cortisol. A literatura espelha a capacidade que este eixo possui em influenciar o microbioma [44]. Verificou-se, ainda, em estudos animais, que simulavam situações de stresse crónico, uma diminuição de *Bacteroides spp.* e um aumento de *Clostridium spp.* ao nível do cego. A estas alterações do ecossistema soma-se um acréscimo dos níveis de IL-6, uma citocina pró-inflamatória [29]. Identificou-se, também, que o estado de stresse prolongado gera alterações na barreira intestinal [44]. As infecções e outras agressões intestinais podem também contribuir, para o que a literatura internacional identifica como permeabilidade intestinal (*leaky gut*). Este compromisso da barreira de defesa entérica, aumenta a sua permeabilidade, o que possibilita a translocação de patobiontes pela mucosa, permitindo a sua interacção com as células imunitárias, conduzindo à activação de uma resposta imunológica com a consequente produção de citocinas pro-inflamatórias proporcionando um estado inflamatório prejudicial ao hospedeiro [33, 36]. A literatura defende que são as citocinas inflamatórias as responsáveis pela alteração da permeabilidade intestinal, associando-as à fisiopatologia da diabetes tipo 1, enterocolite necrotizante, doenças inflamatórias intestinais e síndrome do colon iritável [45].

Recentemente, muitas patologias neuropsiquiátricas têm sido associadas a um estado de inflamação crónica. São vários os estudos que denunciam que a depressão major tem um contributo inflamatório na sua génese [46, 47]. Nestes doentes constatou-se, um aumento da translocação bacteriana, por permeabilidade intestinal. A microbiota translocada parece activar uma resposta pautada por um aumento de Ig A e Ig M, conduzindo à amplificação de respostas imunológicas que terão um contributo fundamental para fisiopatologia da depressão [48]. Outras perturbações psiquiátricas como a esquizofrenia, as perturbações do stresse pós-traumático e as perturbações bipolares também têm sido associadas à activação de vias inflamatórias [47].

Na procura de respostas sobre o papel dos inibidores da recaptação da serotonina, verificou-se que, possuem efeitos imunorreguladores, contribuindo para a diminuição de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$  e IL-6, e para o aumento de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 [49]. Assumindo um outro ângulo de análise, identificou-se que, a administração de citocinas, ou a criação de estados inflamatórios como acontece com a administração de vacinas, conduziu à manifestação de sintomatologia “*depressive like*” em animais e em humanos [46].

Constatou-se que, as citocinas influenciam o metabolismo de vários neurotransmissores, como a serotonina, a dopamina e o glutamato, e que possuem um papel importante sobre a plasticidade neuronal [46, 50]. A tetrahidrobiopterina (BH4) é um cofactor crítico para as enzimas envolvidas na síntese de neurotransmissores como a serotonina e a dopamina. Na presença de um estado inflamatório parece haver uma diminuição da BH4 com consequente diminuição da síntese destes neurotransmissores [46].

### c. A microbiota e a produção de neurotransmissores

São vários os neurotransmissores produzidos por espécies comensais como a serotonina, o GABA, as catecolaminas, a acetilcolina e a histamina [1]. Diferentes estudos revelam que as bactérias probióticas estão aptas a produzir substâncias neuroactivas, as quais exercem influência sobre o eixo cérebro intestino [51, 52].

Tabela 1 – Bactérias e a produção de neurotransmissores [52].

Género	Neurotransmissor
<i>Lactobacillus, Bifidobacterium</i>	GABA
<i>Escherichia, Bacillus, Saccharomyces</i>	Noradrenalina
<i>Candida, Streptococcus, Escherichia, Enterococcus</i>	Serotonina
<i>Bacillus, Serratia</i>	Dopamina
<i>Lactobacillus</i>	Acetilcolina

Uma vertente recente de investigação tem vindo a salientar e a clarificar o papel que a microbiota tem no metabolismo do triptofano, um aminoácido essencial. É já conhecido o valor que tanto o triptofano, como a serotonina, o seu metabolito, têm para

a saúde mental. Estes princípios denotam a componente crítica e vital, que a flora entérica exerce sobre a comunicação que se estabelece entre o pequeno e o grande cérebro. A serotonina parece ser determinante neste diálogo. A maior parte deste neurotransmissor encontra-se ao nível entérico, sendo sintetizado pelas células enterocromafins [53].

Extraindo a informação obtida sobre a microbiota, a idade, a inflamação e a acção sobre os neurotransmissores é possível inferir que existe uma linha condutora que é consistente com as alterações verificadas nos idosos, nomeadamente, ao nível do sono e do humor.

#### **V. A disbiose intestinal: Qual o impacto na saúde mental?**

Existe quem defenda que o microbioma deve ser considerado como um “órgão virtual” do hospedeiro, dada a sua importância para este [54]. Assim, conhecer e caracterizar este ecossistema tão diverso parece ser crucial para compreender o seu contributo para a saúde e para a doença. Identificar o que desregula o equilíbrio da comunidade microbiana, ou seja, o que provoca disbiose, num indivíduo ao longo do tempo, torna-se um passo importante para prever estados patológicos e para desenvolver novas terapêuticas. Actualmente, existe uma corrente de investigação que tem como hipótese de trabalho o contributo da disbiose entérica para a inflamação GI e a influência desta no eixo cérebro-intestino. Há evidência de que qualquer perturbação no equilíbrio deste eixo produz alterações na resposta desencadeada face ao stress e no comportamento em geral [55].

A informação existente sobre a composição microbiana do ecossistema intestinal no estado de saúde e patológico é ainda escassa dada a sua complexidade e diversidade. É por este motivo que a metagenómica tem vindo a ganhar destaque, tornando-se um alvo de estudo intenso na procura do conhecimento dos organismos que vivem em nós [11, 14, 56]. Em estudos metagenómicos, verificou-se que existe uma associação entre a menor diversidade bacteriana (baixo número de genes) e o risco de desenvolver doenças inflamatórias e, ainda, uma maior tendência para a obesidade e o excesso de peso [57].

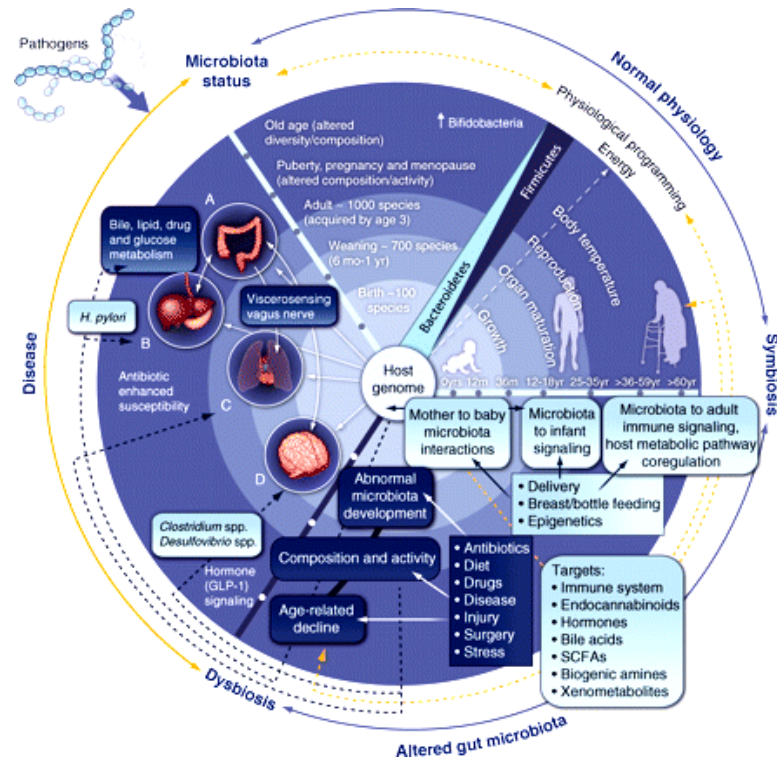


Figura 3 – A influência contínua da microbiota intestinal na saúde e na doença desde o nascimento à velhice [11].

O padrão alimentar é crucial para o estabelecimento das espécies comensais dominantes. Alterações na dieta podem condicionar mudanças significativas na comunidade entérica, nomeadamente, a alimentação rica em gorduras animais e pobre em fibras conduz a disbiose intestinal [58]. Este padrão dietético caracteriza-se por um aumento do género *Bacteroides* e diminuição das bactérias pertencentes aos filos *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* (do qual fazem parte as bifidobactérias) enquanto nas dietas que possuem um baixo teor de gorduras e alto conteúdo em fibras, associada à ingestão de vegetais e frutos, há dominância do género *Prevotella*. Estas alterações parecem ser importantes para determinar a existência de um padrão anti ou pró-inflamatório no intestino [34]. Assim, a diminuição das espécies importantes para a protecção da barreira intestinal, como as bifidobactérias, propicia um estado facilitador de doença [58].

Diferentes estudos identificam correlações entre determinadas patologias e alterações na microbiota do hospedeiro. Constatou-se que, doentes com depressão major ou autismo possuíam alteração da sua microbiota entérica [59, 60]. As perturbações do espectro do autismo são das mais estudadas, existindo evidência de disbiose intestinal, a qual se caracteriza por um aumento de *Clostridium spp.*. Pensa-se que a produção de

toxinas pelo *Clostridium spp.* contribuirá para a sintomatologia expressa por estes doentes [61]. Verificou-se que, a administração de vancomicina, antibiótico utilizado no caso de infecções por *Clostridium difficile*, a um grupo de autistas resultou numa melhoria significativa do comportamento e da comunicação [62].

Tabela 2 – Alterações na dieta e disbiose (adaptada de: [58]).

Dieta rica	Alterações <sup>a</sup>
Gordura	<i>Bifidobacteria spp.</i> ↓
Gordura e açucars simples	<i>Clostridium innocuum</i> , <i>Enterococcus spp.</i> e <i>Catenibacterium mitsuokai</i> ↑
Açucars refinados	<i>Clostridium difficile</i> e <i>C. perfringes</i> ↑
Açucars complexos	<i>Enterobacteriaceae</i> e <i>Mycobacterium avium</i> ↓ <i>B. longum</i> e <i>B. breve</i> ↑

<sup>a</sup> ↓ - diminuição, ↑ - aumento.

Estudos de investigação básica revelaram que o estado inflamatório crónico ao nível GI leva à activação de determinadas áreas cerebrais, as quais se encontram associadas com a saúde mental, como o hipotálamo e a amígdala [63]. Um modelo de infecção intestinal *in vivo* em ratos que procurava estudar o papel inflamatório nas doenças intestinais, demonstrou que a infecção induzida por *Citrobacter rodentium* levou a alterações comportamentais, mais concretamente, a um estado conotado por ansiedade [64].

Tabela 3 – Alterações na microbiota intestinal associadas a doenças (adaptada de [20]).

Microbiota <sup>a</sup>	Alterações
<b>Carcinoma Gástrico</b>	
<i>H. pylori</i> ↑	Elemento importante no desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico
<b>Autismo</b>	
<i>Bacteroidetes</i> ↑	
<i>Proteobacteria</i> ↑	Há um aumento da diversidade bacteriana nas fezes das crianças autistas quando comparadas com o controlo
<i>Actinobacteria</i> ↓	
<i>Firmicute</i> ↓	
<b>Anorexia</b>	
<i>Methanobrevibacter smithii</i> ↑	Há um aumento significativo nos doentes anoréticos

<sup>a</sup> Alterações relativamente a indivíduos saudáveis: ↑ - aumento; ↓ - diminuição.

Constatou-se em animais, que a redução do estado inflamatório intestinal está ligada à diminuição da ansiedade [65].

Para além das espécies bacterianas o intestino é também habitado por uma comunidade de fungos conhecida por microbiota. O género *Saccharomyces* é o mais comum, seguindo-se o género *Candida*, sendo *Candida albicans* uma das espécies mais implicadas na disbiose, associando-se a patologias psiquiátricas e GI [66, 67]. Identificou-se, na doença de Crohn que um aumento da expressão *Candida albicans* gera um acréscimo de citocinas inflamatórias como o TNF- $\alpha$  e o IFN- $\gamma$  [68].

A esquizofrenia é uma perturbação psiquiátrica devastadora que parece ter na sua etiopatogenese a interação entre factores predisponentes genéticos e não genéticos. As abordagens mais recentes desta temática reforçam que é possível interligar todos os factores de risco numa via comum ao nível do tracto GI. Os esquizofrénicos apresentam uma maior incidência de disfunção da barreira GI, perfil inflamatório e síndrome metabólico. Sendo que todos estes achados podem estar associados a uma perda do equilíbrio da flora intestinal [69]. Ao *Toxoplasma gondii* reconheceu-se a aptidão para alterar significativamente a flora entérica. Vários estudos indiciam-no como factor de risco para o desenvolvimento de perturbações psiquiátricas, em particular a esquizofrenia [70, 71]. Demonstrou-se que, uma parte significativa dos doentes esquizofrénicos apresenta níveis séricos elevados de anticorpos anti-toxoplasma, os quais aparentemente correlacionam-se com o aumento de anticorpos contra antigénios alimentares [69, 72]. Identificou-se ainda que, esta alteração imunológica pautada por um aumento de anticorpos alimentares, nomeadamente, anticorpos anti-caseína e Ig G anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), gera lesões ao nível GI promovendo alterações nas paredes intestinais que permitem a passagem de anticorpos potencialmente nefastos para a circulação sistémica. Deste modo, a resposta inflamatória intestinal associa-se a uma activação imunológica que parece ser a base de todo o processo patológico [72]. Seguindo esta linha de raciocínio outros estudos apontam a doença celíaca, a qual se define por uma reacção imunológica ao glúten com destruição inflamatória das vilosidades intestinais, como um factor de risco bem estabelecido para o desenvolvimento da esquizofrenia. Uma vez que, estes doentes apresentam maior prevalência da doença e de níveis de Ig G anti-gliadinas [73].

Markovitz e os seus colaboradores revelaram que a infecção pelo *Toxoplasma gondii*, agente neurotrópico, se associa também às perturbações da ansiedade, não

parecendo estar correlacionado com estados depressivos ou perturbações do stresse pos-traumático [74].

O papel dinâmico que a microbiota exerce no eixo cérebro-intestino parece ser mediado tanto por mecanismos directos e indirectos imunes e não imunes [17]. A literatura revela que a disbiose microbiana está associada a alterações gastrointestinais ou metabólicas. Collins e os seus colaboradores identificaram que as interacções entre os microrganismos intestinais e o hospedeiro podem desregular funções neuroimunes, exercendo assim um forte impacto no comportamento, propondo deste modo, a designação eixo microbiota-intestino-cérebro [10].

Verificou-se num estudo com ratos que, a administração de antimicrobianos alterou a microbiota intestinal e o comportamento dos animais. Constatou-se que houve variação dos níveis de *Brain Derived Neurotropic Fator* (BDNF) no hipocampo [75]. O BDNF é fundamental para a sobrevivência neuronal, para o crescimento e diferenciação de novos neurónicos. Está também envolvido na regulação do comportamento e de aspectos cognitivos. As alterações identificadas nos seus níveis de expressão parecem associar-se a doenças psiquiátricas e neurológicas [76].

Neufeld e os seus colaboradores admitiram que a ausência ou presença da microbiota convencional em ratos exerce um impacto determinante no desenvolvimento do comportamento e associa-se a alterações neuroquímicas cerebrais [65, 77]. A ausência de microbiota em ratos *germ free* parece exacerbar a resposta neuroendócrina (aumento de corticosterona sérica) e comportamental ao stresse, a qual se associou uma diminuição do *turnover* dopaminérgico nas estruturas cerebrais associadas ao controlo do stresse e da ansiedade [78].

Pensa-se que, com a manutenção de uma flora intestinal saudável será possível prevenir ou até mesmo tratar patologias distintas. Constatou-se, em animais, que a redução da inflamação intestinal está ligada à diminuição dos comportamentos relacionados com ansiedade [77]. Todavia, há uma questão que permanece por responder: o que representa uma microbiota saudável? A obtenção desta resposta reveste-se de especial interesse e torna-se um aliciente desafio, na medida em que apenas uma minoria da microbiota pode ser cultivada e identificada por exame bacteriológico, permanecendo incógnita a identidade da microbiota intestinal [13].

A disbiose intestinal pode ocorrer em diferentes fases da vida. O desenvolvimento cerebral é influenciável por factores ambientais internos e externos durante a vida perinatal. De acordo com, Saulnier e os seus colaboradores, a colonização microbiana

tem impacto no cérebro em formação e conseqüentemente no comportamento que o indivíduo terá em adulto [79]. Assim, a comunidade bacteriana actua como um agente ambiental com o poder de influenciar o neurodesenvolvimento. Mais uma vez, torna-se plausível o impacto nefasto que o desequilíbrio da flora intestinal pode exercer, contribuindo para o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas [2, 78, 80, 81]. Desta forma, compreende-se que a manutenção da homeostasia da microbiota é fundamental para a saúde do hospedeiro.

### a. Transplante intestinal

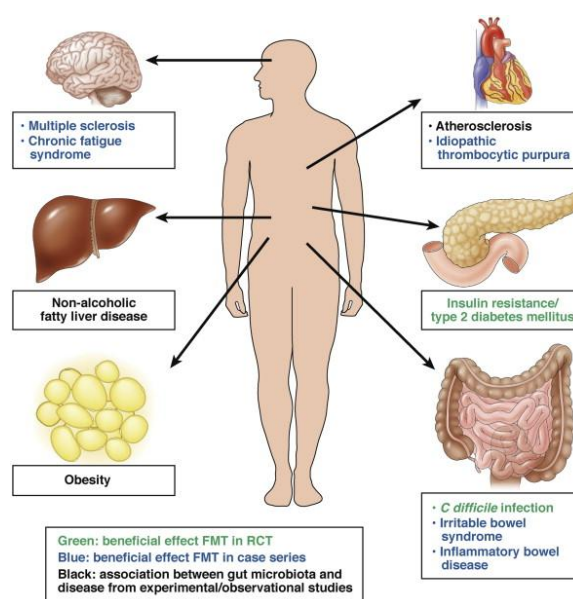


Figura 3 – Patologias associadas a disbiose intestinal que poderão vir a ser tratadas com transplante intestinal (Adaptado de: [82]).

A transplantação da microflora intestinal tem como objectivo essencial o restabelecimento de uma microbiota saudável e é por este princípio que tem sido utilizada com sucesso no tratamento das infecções recorrentes por *Clostridium difficile*, funcionando como entrave à sua proliferação e assim à disbiose que se estabelece [9]. Este tratamento deixa em aberto a possibilidade de ser aplicado a outras patologias dado que o seu princípio de modulação da microbiota poderá ser generalizado [82].

## VI. Probióticos, prebióticos e simbióticos – qual a funcionalidade?

O reconhecimento e a utilização de produtos alimentares com propriedades benéficas para a saúde são bastante remotos, pois há mais de 1000 anos, no Cáucaso, já

se utilizava o Kefir. Trata-se de um produto resultante da fermentação do leite por uma colônia rica em bactérias e fungos. Na altura desconhecia-se as suas características químicas e metabólicas. Actualmente, a literatura reconhece-o como uma fonte natural de probióticos, cuja designação parece derivar da palavra turca *kief* que significa "good-feeling". Desta complexa e numerosa comunidade com cerca de trinta espécies identificadas fazem parte *Lactobacillus helveticus*, *L. brevis*, *L. kefir*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. kefiranofaciens*, *Kluyveromyces lactis* e *Saccharomyces lipolytica* entre outras [83, 84, 85]. Esta microflora vive simbioticamente numa matriz insolúvel de polissacáridos [84, 85]. Os microrganismos (bactérias e leveduras) presentes nesta matriz são responsáveis pela produção de ácido láctico, acético e butírico e de outras substâncias. São várias as propriedades terapêuticas atribuídas ao Kefir, a literatura refere características anti-inflamatórias, bactericidas, bacteriostáticas e antioxidantes, para além do efeito benéfico sobre o sistema imunitário, a glicémia e a colesterolemia. As suas propriedades resultam da sua composição química e do seu efeito probiótico [83, 84]. O reconhecimento do seu potencial para além de antigo é mundial e por isso, do Cáucaso, espalhou-se um pouco por todo o mundo.

A evidência de que existiam bactérias que exerciam um papel benéfico para a saúde surgiu no início do século XX. Posteriormente, nasceu a designação probiótico, a qual deriva do grego e significa "para a vida". O termo foi introduzido pela primeira vez por Lilly e Stillwell em 1965, referindo-se às substâncias secretadas por um microrganismo, as quais estimulavam o crescimento de outros [86].

Actualmente, o conceito é ligeiramente diferente, sendo definido como microrganismos vivos que contribuem para o equilíbrio da flora comensal entérica, os quais quando são administrados nas quantidades adequadas, exercem um efeito benéfico na saúde do hospedeiro [16, 18, 86]. Os probióticos podem ser incluídos na composição de uma vasta gama de produtos, que varia entre medicamentos e suplementos alimentares, mas é mais frequente encontrarem-se associados a lacticínios. Sendo as espécies *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.* as mais vulgarmente utilizadas como probióticos [16].

Identificou-se que, os probióticos podem desempenhar um papel importante na função imunológica, digestiva e respiratória [18]. Todavia, é notória a discórdia patente nas metodologias de avaliação da sua eficácia e segurança, tendo sido documentados casos nos quais os produtos não cumprem o que é identificado, nomeadamente quantidade e tipo de microrganismo presente e a porção a ser administrada para obter o

efeito benéfico esperado [16, 18]. Associado a este aspecto, tem-se a inexistência de regulamentação na área dos suplementos alimentares em muitos países [16]. Por tudo isto, é compreensível que apesar do consenso científico sobre a sua utilidade, ainda exista para alguns profissionais de saúde alguma dúvida em redor do valor dos probióticos.

Tabela 4 – Bactérias intestinais e os seus metabolitos (Adaptada de: [11]).

Metabolitos	Bactérias	Funções biológicas
Ácidos gordos de cadeia curta: acetato, propionato, butirato, isobutirato, 2-metilpropionato	<i>Eubacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Faecalibacterium</i> e <i>Coprococcus</i>	Diminuem o pH, inibindo o crescimento de agentes patogénicos; estimulam a absorção de água e sódio; participam na síntese de colesterol; fornecem energia às células epiteliais, associados à obesidade e à insulinoresistência e diabetes tipo 2.
Ácidos biliares: $\alpha$ -muricólico, $\beta$ -muricólico, taurocólico, ursodesoxicólico, litocólico...	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Clostridium</i>	Absorção das gorduras alimentares e vitaminas lipossolúveis, mantêm a função de barreira intestinal, auxiliam em funções endócrinas que visam a regulação homeostática dos triglicéridos, do colesterol, da glucose e da energia.
Vitaminas: K, B12, folato, biotina, tiamina, riboflavina, piridoxina	<i>Bifidobacterium</i>	Fornecem fontes endógenas complementares de vitaminas, fortalecem a função imune e exercem efeitos epigenéticos na proliferação celular.
Derivados indólicos: N-acetilriptofano, indolacetato, indolacetilglicina, indol-3-propionato, melatonina, serotonina...	<i>Clostridium sporogenes</i> , <i>E. coli</i>	Protege contra lesões induzidas pelo stresse a nível GI, modula a expressão de gene pro-inflamatórios, aumenta a expressão de genes anti-inflamatórios. Associados a patologias GI, do eixo cérebro-intestino e a algumas condições neurológicas.
Lípidos: ácidos gordos conjugados, colesterol, esfingomiéline, fosfatidicolina, acilglicerol...	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Clostridium</i>	Activam o eixo neuronal intestino-cérebro-fígado para regular a homeostase da glucose, influencia a permeabilidade da parede intestinal, os ácidos gordos conjugados melhoram a hiperinsulinemia e potenciam o sistema imune.

Os prebióticos são componentes alimentares que possuem um papel importante para o hospedeiro, na medida em que, funcionam como substratos, nutrem um grupo selecto de microrganismo que habita no intestino, estimulando o seu crescimento e a produção de ácidos gordos de cadeia curta que são utilizados pelo organismo como fonte de energia [11, 25]. Assim, denota-se a sua influência sobre a microbiota, favorecendo uma comunidade microbiana mais saudável. Os prebióticos consistem essencialmente em hidratos de carbono, nomeadamente, na maioria dos casos, oligossacáridos e polissacáridos que não são digeríveis pelas enzimas intestinais e que conferem vantagem, principalmente, o crescimento e/ou a actividade das bactérias benéficas [16].

Recentes frentes de investigação procuram nos prebióticos uma forma de contributo positivo para o intestino e deste modo pretendem alcançar uma repercussão que vai muito para além das fronteiras intestinais e do seu valor nutricional [28]. Os prebióticos são vistos como alimentos funcionais, uma vez que, exercem efeitos benéficos adicionais à sua capacidade nutricional. A inulina, a frutose-oligossacárido, a lactulose e o galacto-oligossacárido (GOS) são alguns exemplos dos prebióticos mais estudados [16]. O GOS é por exemplo encontrado no leite materno humano.

A combinação sinérgica de prebióticos com probióticos denomina-se de simbióticos. Ou seja, um simbiótico exerce em simultâneo o efeito de prebiótico e probiótico [16]. Parecer existir vantagem na utilização de um simbiótico, em vez, de unicamente um probiótico, mas nem todas as combinações de prebióticos com probióticos parecem ser vantajosas [87].

Actualmente, é fácil encontrar no mercado nacional uma extensa lista de produtos alimentares que incorporam/ possuem probióticos e/ ou prebióticos, sendo exemplos disso iogurtes, queijos, bolachas, papas infantis entre outros. Os produtos lácteos são, de um modo geral, os alimentos mais seleccionados para a sua veiculação. A expansão notória que se tem verificado deve-se ao conceito de alimento funcional que os probióticos adquiriram, tornando-se numa das classes de suplementos alimentares que mais tem vindo a crescer [88].

O queijo da ilha de São Jorge, dos Açores, é um alimento com propriedades potencialmente probióticas, pois foram identificadas na sua composição, principalmente, as espécies *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus rhamnosus*. A espécie *Lactobacillus paracasei* apresenta actividade antimicrobiana de largo espectro, estando apta a inibir *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enterica* e *Shigella*

*dysenteriae* [89]. Deste modo, o consumo deste queijo nacional poderá constituir uma interessante forma de promover o equilíbrio da microbiota.

**a. Como actuam?**

Existem, ainda, diversos aspectos por desvendar no que diz respeito aos mecanismos de acção dos probióticos. Estes actuam de forma interessante e complexa, na medida em que possuem distintas formas de intervenção, as quais podem variar consoante a espécie em análise [90].

Os probióticos podem actuar quer através dos seus constituintes, nomeadamente, DNA, peptidoglicano, lipopolissacarídeo e flagelina, quer como através dos seus metabolitos [91].

Os efeitos benéficos dos probióticos devem-se à sua capacidade de influenciar a microflora intestinal residente e à sua habilidade de gerar produtos com propriedades bioactivas, como por exemplo, péptidos e ácidos gordos de cadeia curta [28]. A estes metabolitos microbianos foram reconhecidas propriedades neuroactivas, principalmente ao ácido butírico, propiónico e acético [43]. São vários os neurotransmissores produzidos por espécies comensais como a serotonina, GABA, catecolaminas, acetilcolina e a histamina [1].

Há evidência científica de que determinados probióticos conseguem regular a resposta imunológica ao nível do tracto GI e externamente a este. A capacidade que os probióticos, e a microbiota, têm de influenciar directamente o sistema imune, e o papel que a imunidade inata e adquirida exerce a este nível é crucial para a manutenção da homeostasia do lúmen entérico [6, 43]. Todavia, a literatura dá a conhecer que os probióticos parecem, também, agir através: da competição metabólica com os agentes patogénicos; favorecimento da função de barreira da mucosa intestinal, com inibição da translocação bacteriana, revertendo o estado de permeabilidade (*leaky gut*) e a resposta inflamatória verificada por exemplo em situações de stress crónico [43]; indução, ao nível do epitélio GI, de receptores opióides e canabinóides e por modulação do sistema imunitário [91, 92]. Sendo um dos possíveis mecanismos de acção a redução de citocinas pró-inflamatórias (IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e o papel antioxidante que conseguem exercer ao nível do tracto GI e além deste, pois parecem produzir um efeito sistémico [91, 93].

A utilização de determinados probióticos no alívio dos sintomas basais da síndrome do colon irritável tem tido sucesso, demonstrando a sua aplicabilidade terapêutica nas doenças funcionais do intestino [94].

**b. Protegem ou infectam - Serão seguros os probióticos?**

Os probióticos existem no mercado sob a forma de suplementos alimentares, adicionados a alimentos e sob a forma de medicamentos. O que denota que a sua segurança e eficácia não é controlada/avaliada da mesma forma.

É vulgarmente aceite que os probióticos apresentam um excelente perfil de segurança, dando especial realce aos géneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, por serem utilizados há largos anos associados à alimentação. Destaca-se o género *Lactobacillus* como particularmente seguro [95]. Todavia, em alguns casos existem ressalvas à sua utilização. Uma vez que, foram relatados casos de septicémia (bacteriana e fúngica) e de endocardite, que apesar de raros não devem ser negligenciados [95, 96].

A literatura identifica vários casos de fungemia associada à administração de *Saccharomyces boulardii*, uma levedura muito utilizada no tratamento das diarreias. Estes casos foram encontrados em indivíduos com doença activa grave ou imunocomprometidos [97]. Diversos estudos realçam a necessidade de ter cuidado na prescrição de probióticos a indivíduos imunossuprimidos e a recém-nascidos com baixo peso ao nascer. Mas também é possível encontrar evidência científica, em pequenos estudos, de que é segura a utilização dos probióticos em prematuros expostos ao vírus da imunodeficiência humana [98]. O factor determinante aqui, possivelmente, será as estirpes em questão.

**c. Um novo conceito: Psicobióticos**

Os probióticos possuem um papel benéfico no tratamento de patologias distintas [55]. Deste modo, não é de estranhar que a concepção de que algumas bactérias podem influenciar positivamente a saúde mental tem vindo a ganhar destaque. Existem defensores de novas terapêuticas para algumas patologias, afirmando que estas residem na interface que se estabelece com a comunidade microbiana. Assim, a manipulação da flora intestinal torna-se uma estratégia terapêutica promissora para certas doenças [8].

Actualmente, a utilização de probióticos torna-se auspiciosa para diferentes áreas da medicina. A literatura mais recente revelou que há benefício na utilização de

probióticos na dermatologia, mais concretamente no tratamento de acne, dermatite atópica e na cicatrização de feridas [99]. A sua utilidade parece estar associada à sua capacidade de produzir compostos com diferentes propriedades, nomeadamente, anti-microbianas e anti-inflamatórias. Também na psiquiatria o seu futuro parece ser bastante promissor. Estudos em animais *germ free* indicam que a ausência de microbiota intestinal conduz a alterações na bioquímica cerebral e comportamentais. Algumas destas alterações parecem ser reversíveis com a exposição precoce a bactérias comensais intestinais [6].

Um estudo pré-clínico que pretendia avaliar os comportamentos relacionados com depressão, em ratos, através de um modelo de separação materna, demonstrou que os animais tratados com probióticos da espécie *Bifidobacterium infantis* apresentavam anulação dos défices comportamentais e normalização dos níveis de noradrenalina no tronco cerebral. Constatou-se ainda, a diminuição da citocina pró-inflamatória IL-6, que parece estar envolvida no mecanismo fisiopatológico dos estados depressivos [100].

A patogénese das perturbações do humor associa-se a alterações no nível de expressão dos receptores GABA. Bravo e os seus colaboradores demonstraram que o uso de *Lactobacillus rhamnosus* exerce efeitos conotados com propriedades antidepressivas e ansiolíticas em ratos. Neste estudo, verificou-se o envolvimento do principal nervo do Sistema Nervoso Parassimpático, o nervo Vago (X par) e do sistema GABA na modulação do comportamento emocional [101]. Um outro estudo, conduzido por Bercik revelou que *Bifidobacterium longum* exerce acção ansiolítica dependente da integridade do nervo Vago [102]. Identificou-se que, a espécie *Lactobacillus reuteri* possui aptidão para alterar a expressão de mRNA dos receptores GABA A e GABA B no SNC. A microbiota intestinal consegue transmitir sinais para o cérebro utilizando o nervo Vago, o qual é crucial para diversas funções vitais, e que esta comunicação pode também dar-se em sentido inverso [64, 101].

A síndrome do intestino irritável é uma perturbação que pertence ao eixo cérebro-intestino e que associa como comorbilidade perturbações da ansiedade e depressão [103]. Nestes doentes a administração de *Bifidobacterium infantis* associou-se a uma diminuição da sintomatologia e das citocinas inflamatórias a favor de um aumento das anti-inflamatórias [94]. Indicando um aparente contributo imunomodulador da responsabilidade desta espécie.

Malaguarnera e os seus colaboradores observaram que, doentes cirróticos com encefalopatia hepática quando eram suplementados com simbióticos, *Bifidobacterium* e

fructo-oligossacárido, obtinham uma redução dos níveis séricos de amónia e conseguiam melhores resultados nos testes psicométricos. Assim, este simbiótico demonstra ser uma alternativa terapêutica à administração de lactulose, parecendo inclusive, obter melhores resultados [104].

Verificou-se que doentes esquizofrénicos quando suplementados com probióticos das espécies *Lactobacillus rhamnosus* e *Bifidobacterium lactis* apresentavam menos sintomatologia somática, nomeadamente do foro GI [105].

Logan e Katzman realçam que os probióticos devem ser utilizados como adjuvantes terapêuticos na depressão major, dado que promovem um aumento do BDNF possivelmente através da diminuição da resposta inflamatória sistémica [106].

Em humanos saudáveis observou-se que a ingestão de probióticos (*Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum*) melhorou as capacidades *problem-solving*, exerceu efeito ansiolítico e, concomitantemente, diminuiu o cortisol urinário [107]. Num estudo com ratos desenvolvido por Ait-Belgnaoui e os seus colaboradores, ficou patente que a mesma associação de probióticos atenuou a resposta do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal e do sistema nervoso autónomo ao stress induzido de forma continuada, traduzindo-se numa diminuição dos níveis séricos de corticosterona, adrenalina e noradrenalina. O que parece contribuir para a protecção da plasticidade neuronal hipotalâmica e, que por sua vez, auxilia na manutenção da actividade contra a disfunção gerada pelo stress. Constatou-se, também, que o pré-tratamento com estes probióticos diminui a permeabilidade intestinal que se encontra aumentada em estados de stress crónico [108].

Todos os estudos supracitados apoiam, indiscutivelmente, a noção de que os probióticos influenciam de forma positiva o humor, identificando o seu potencial ansiolítico e antidepressivo.

Em 2013, Dinan e os seus colaboradores foram os progenitores de um novo conceito, os psicobióticos [36]. Já existiam vários estudos que procuravam explorar o possível contributo dos probióticos para as perturbações psiquiátricas. Todavia, não tinha sido atribuída uma só palavra para traduzir esta relação [100, 101, 105, 106]. A literatura identifica e reforça a ideia de que apenas classes específicas serão úteis como nova arma terapêutica a favor da saúde mental não devendo ser os efeitos de umas espécies generalizados a todas. As bactérias que se conhecem até ao momento com estas propriedades psicotrópicas pertencem ao género *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* [27,

36]. Está também patente que esta terapêutica emergente deve ser aplicada em associação com a terapêutica convencional.

## VII. Conclusão

O conhecimento extraído da literatura científica denota a crucial importância da relação mutualista, complexa e dinâmica que o ser humano estabelece com a microbiota intestinal. Esta associação tem demonstrado ser fundamental para a saúde e bem-estar. Uma vez que, exerce impacto na fisiologia do hospedeiro, através do papel que tem no estabelecimento do diálogo entre “pequeno” e “grande cérebro”. A serotonina parece ser o neurotransmissor chave deste eixo e o nervo Vago uma via determinante para o seu correcto funcionamento. Todavia, não pode ser ignorado o impacto exercido por outras vias de comunicação.

Durante muito tempo procurou-se exclusivamente no cérebro a origem das perturbações psiquiátricas. Todavia, a literatura espelha que são necessárias novas frentes de investigação, não redutoras, pois há evidência da capacidade que o microbioma tem na modulação do comportamento e do humor. A disbiose intestinal é apontada como culpada ou mediadora no estabelecimento de algumas doenças psiquiátricas. Assim, compreende-se que a influência que a microbiota entérica exerce sobre o eixo cérebro-intestino justifica o interesse crescente que este tema tem gerado nas mais diversas áreas, nomeadamente, microbiologia, biotecnológica, gastroenterologia, psiquiatria entre muitas outras. Dada a diversidade das espécies existentes na comunidade microbiana que habitam no tracto GI e a capacidade que algumas têm para sintetizar moléculas neuroactivas tem-se, no aparelho digestivo, uma fonte rica e de grande potencial de farmacobióticos, os quais possuem a habilidade de influenciar a saúde do seu hospedeiro. Reconhece-se a importância da microbiota, pelo seu papel de interligação com agentes ambientais, os quais podem constituir factores de risco, nomeadamente, a alimentação e o stresse. Torna-se plausível, que num futuro próximo, através de estratégias simples como a alteração da dieta e o uso de probióticos e simbióticos seja possível manipular a microbiota, contribuindo dessa forma para a manutenção de um ecossistema saudável.

A evidência científica exposta na presente dissertação denota que os probióticos são seguros e que têm capacidade de modular o SNC. Influenciam positivamente o humor, possuindo propriedades antidepressivas e ansiolíticas já comprovadas em animais e humanos, principalmente os géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Assim, o

conceito emergente de psicobiótico é oportuno e ganha cada vez mais notoriedade. Esta poderá revelar-se uma estratégia terapêutica promissora com alvo na modulação do microbioma. O seu papel na manutenção da barreira intestinal, conseguindo reverter o estado de *leaky gut*, associado à redução do estado pró-inflamatório reveste-se de especial interesse no que diz respeito à prevenção das doenças psiquiátricas. Todavia, actualmente, defende-se que a sua utilização terá de ser aliada à terapêutica convencional. Neste sentido é de considerar, que uma estratégia preventiva com a prescrição de probióticos associada a toma de antibióticos e em determinadas fases chave do desenvolvimento como a adolescência e o envelhecimento, poderão vir a ser determinantes para a manutenção da eubiose e, conseqüentemente, de um estado saudável. Seria interessante se com um acto tão simples e seguro se conseguisse impedir/ prevenir ou de qualquer forma alterar benéficamente a evolução da doença mental. Para serem alcançados estes objectivos tão audaciosos ainda muito há para fazer, mas é de considerar, que os primeiros passos já foram dados. A metagenómica, uma área em evolução, tem permitido relacionar a disbiose e a doença mental.

Pela revisão detalhada da literatura científica a este respeito, percebe-se que a utilidade dos probióticos se estende a várias áreas, nomeadamente, à psiquiatria, gastroenterologia, dermatologia, endocrinologia entre outras. Todavia, ainda é necessário procurar mais informação e continuar a investir nos estudos animais e clínicos, pois apesar da evidência já existente, é importante avançar na procura de respostas de forma a elucidar sobre os mecanismos subjacentes ao contributo da microbiota, bem como dos probióticos para a saúde.

#### **a. Excurso clínico – Correlação entre a clínica e a evidência científica**

Considerou-se interessante enriquecer a presente tese com a opinião clínica sobre esta temática de quem tem experiência no terreno, nomeadamente, médicos e dietistas.

Os correlatos clínicos denotam a importância deste assunto e o quão relevante é prosseguir com a investigação nesta área, sendo que é indicado pela **Dra. Isabel Castro**, dietista, que o ponto de partida deve ser o estudo da microbiota saudável e da disbiose associada a determinada patologia, para que mais facilmente se compreendam estas relações de base a todo o eixo.

A enorme experiência clínica da **Dra. Cristina Sales**, clinica geral, lança para o papel inúmeras ideias que podem ser “agarradas” como diferentes hipóteses de investigação, nomeadamente: qual a relação da microbiota com a inflamação nas

doenças neurodegenerativas e a qual a associação entre estirpes de *Candida* e a etiologia e/ou evolução das doenças psiquiátricas. Defende ainda que é essencial a manutenção de uma microbiota estável para a saúde do hospedeiro e que é crucial o estudo da flora intestinal como forma de obter diretrizes para o correcto tratamento de várias patologias, o qual visa o equilíbrio do microbioma. A Dra. Cristina reforça que os probióticos devem assumir um papel terapêutico que não deve ser menosprezado.

O **Dr. Eduardo Pereira**, gastroenterologista, reconhece e realça a importância da utilização dos probióticos como uma forma simples de modular a flora entérica. Refere, ainda, o relevo que a microbiota assume enquanto marcador individual e determinante da estabilidade psíquica e física. Revela sem qualquer hesitação que a eubiose poderá ser restabelecida, sempre que alterada, com o recurso aos probióticos. Identifica, ainda, que acredita na associação da microbiota com inúmeras patologias, tal como a presente revisão da literatura científica verificou. Todavia, acredita que existem ainda muitas correlações que não estão identificadas, deixando transparecer que esta área ainda tem muitos frutos para dar e para surpreender.

O **Professor Doutor Sousa Guerreiro** reforça que o tema a que esta Tese se propôs abordar é muito aliciante, mas que muitas são as dúvidas nesta área. Realça também que os probióticos possuem limitações e que são muito heterogéneos - “a diferença entre dois probióticos pode ser maior que a diferença entre um homem e um peixe”. Considero que esta afirmação vai ao encontro do que a literatura espelha, ou seja, de que apenas algumas espécies probióticas deram provas do seu contributo enquanto psicobiótico e conseqüentemente, são essas que devem ser exploradas como uma possível arma terapêutica.

Estes quatro testemunhos denotam o reconhecimento desta área emergente e abrangente entre médicos e nutricionistas/ dietistas. O que constitui um passo importante para novas conquistas neste campo.

A presente Tese permite realçar a importância da psiquiatria nutricional como uma nova dimensão que começa a materializa-se no seio da medicina e que traduz que a alimentação e mais concretamente a suplementação com probióticos pode facultar a resiliência necessária a fazer frente às perturbações mentais. Assim, assumem-se três pontos de extrema relevância: 1) a utilização dos probióticos e a sua influência ao nível da microbiota; 2) o contributo da microbiota na manutenção do equilíbrio do eixo cérebro intestino, e conseqüentemente 3) o seu papel benéfico para a saúde mental.

### **VIII. Perspectivas futuras**

É notória a necessidade de prosseguir com os estudos nesta área tão vasta e promissora. Seria relevante explorar outras espécies de probióticos que possam ser úteis à psiquiatria e a outras áreas médicas.

Dado o perfil de segurança dos probióticos deve apostar-se na realização de mais estudos em humanos com as espécies, que nos estudos pré-clínicos já comprovaram ser benéficos, nomeadamente, nos casos das perturbações do humor. É certo que o seu papel insere-se no contexto de terapêutica co-adjuvante, no entanto não reduz o seu valor, pelo contrário amplia a possibilidade de maior sucesso terapêutico na vida destes doentes.

Dentro desta área da microbiota intestinal e da sua modulação considera-se importante aprofundar o conhecimento sobre o impacto dos antibióticos na flora intestinal, em especial na população pediátrica, dado que é nesta fase da vida que a microbiota se desenvolve. Seria também interessante aferir a sua repercussão a longo prazo.

A crescente evidência do papel que o microbioma possui sobre a capacidade de imunorregulação, resiliência ao stress e susceptibilidade para o desenvolvimento de perturbações psiquiátricas, reforça, que é também relevante aprofundar o estudo da disbiose intestinal que se constata nos idosos e o seu papel na função imunitária e consequentemente nas doenças do envelhecimento.

### **IX. Agradecimentos**

Os objectivos desta dissertação seriam difíceis de alcançar sem o contributo de muitas pessoas importantes. Assim, gostaria de deixar aqui o meu mais sincero agradecimento a todos os que colaboraram gentilmente com a sua opinião profissional, o que permitiu enriquecer muitíssimo este trabalho, à Dra. Isabel Castro, à Dra. Cristina Sales, ao Dr. Eduardo Pereira e ao Professor Doutor António Sousa Guerreiro um bem hajam.

Ao Professor Doutor Fernando Ramalho pela disponibilidade e partilha de conhecimentos.

Ao Professor Doutor Mário Simões que me contagiou com o seu entusiasmo e prontamente aceitou ser meu orientador.

Ao Dídio pela paciência.

À minha mãe e irmã pelo apoio incondicional e por acreditarem sempre em mim.

À Lia por iluminar os meus dias e tornar as adversidades mais suaves.

**X. Referências Bibliográficas**

1. Forsythe, P., Sudo, N., Dinan, T., Taylor, V., & Bienenstock, J. (2010) Mood and gut feelings. *Brain, Behavior, and Immunity* 24:9-16.
2. Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Bjorkholm, B., Samuelsson, A., et al. (2011) Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108:3047-3052.
3. Foster, J., & Neufeld, K. M. (2013) Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences* 36:305-312.
4. Whiteford, H., Degenhardt, L., Baxter, A., Rehm, J., Ferrari, A., Erskine, M., et al. (2013) Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from Global Burden Disease Study 2010. *Lancet* 382:1575-1586.
5. Mayer, E. A. (2011) Gut feelings: the emerging biology of gut and brain communication. *Nature Reviews* 12:453-466.
6. Forsythe, P. (2013) Gut microbes as modulators of neuro-immuno-endocrine system. *PharmaNutrition* 1:115-122.
7. Cryan, J. F., & O'Mahony, S. M. (2011) The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil* 23:187-192.
8. O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006) The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 688-693.
9. Doré, J., Simrén, M., Buttle, L., & Guarner, F. (2013) Hot topics in gut microbiota. *United European Gastroenterology Journal* 1:311-318.
10. Collins, S., Surette, M., & Bercik, P. (2012) The interplay between the intestinal. *Nature Review Microbiology* 10:735-742.
11. Nicholson, J. K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., et al. (2012) Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. *Science* 336:1262-1267.
12. Neish, A. (2009) Microbes in Gastrointestinal Health and Disease. *Gastroenterology* 136:65-80.
13. Hattori, M., & Taylor, T. D. (2009) The Human Intestinal Microbiome: A New Frontier of Human Biology. *DNA Research* 16:1-12.

14. Doré, J., & Corthier, G. (2010) The Human Intestinal Microbiota. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 34:S7-S15.
15. Montalto, M., D'Onofrio, F., Gallo, A., Cazzato, A., & Gasbarrini, G. (2009) Intestinal microbiota and its functions. *Digestive and Liver Disease Supplements* 3:30-34.
16. WGO. (2011) Probióticos e prebióticos - Directizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia. *World Gastroenterology*. [Online] Outubro de 2011. [http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics\\_FINAL\\_pt\\_2012.pdf](http://www.worldgastroenterology.org/assets/export/userfiles/Probiotics_FINAL_pt_2012.pdf).
17. Wang, Y., & Kasper, L. (2014) The role os microbiome in central nervous system disorders. *Brain, Behavior, and Immunity* 38:1-12.
18. FAO/WHO (2001) Regulatory and clinical aspects of probiotics. Background paper for FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bactéria. Argentina.
19. Caporaso, J. G., Lauber, C. L., Costello, E. K., Berg-Lyons, D., Gonzalez, A., Stombaugh, J., et al. (2011) Moving pictures of human microbiome. *Genome Biology* 12(5):R50.
20. Clemente, J., Ursell, L., Parfrey, L., & Knight, R. (2012) The Impact of the Gut Microbiota on Human Health: An Integrative View. *Cell* 148(6):1258-1270.
21. Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K., Manichanh, Levenez, F., et al. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464:59-65.
22. Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bemstein, C. N., Purdom, E., Dethefsen, L., Sargent, M., et al. (2005) Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science* 308:1635-1638.
23. Lederberg, J. (2000) Infectious history. *Science* 288:287-293.
24. Tuhoy, K., Probert, H. M., Smejkal, C. W., & Gibson, G. R. (2003) Using probiotics and prebiotics to improve gut health. *Drug Discovery Today* 8:692-700.

25. Al-Sheraji, S. H., Ismail, A., Manap, M. Y., Mustafa, S., Yusof, M. R., & Hassan, F. A. (2013) Prebiotics as functional foods: A review. *Journal of Functional Foods* 5:1542-1553.
26. Rehman, T. (2012) Role of the Gut Microbiota in Age-Related Chronic Inflammation. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders* 12:361-367.
27. Ivanov, I. I., & Honda, K. (2012) Intestinal Commensal Microbes as Immune Modulators. *Cell Host & Microbe* 12:496-508.
28. Pang, G., Xie, J., Chen, Q., & Hu, Z. (2013) How functional foods play a critical role in human health. *Food Science and Human Wellness* 1:26-60.
29. Gosalbes, M. J., Llop, S., Vallès, Y., Moya, A., Ballester, F., & Francino, M. P. (2013) Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy* 43:198-211.
30. Ardisson, A. N., de la Cruz, D. M., Davis-Richardson, A. G., Rechcigl, K. T., Li, N., Drew, J. C., et al. (2014) Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. *PLoS One.*, Published online, doi: 10.1371/journal.pone.0090784.
31. Koenig, J. E., Spor, A., Scalfone, N., Fricker, A. D., Stombaugh, J., Knight, R., et al. (2011) Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci* 108:4578–4585.
32. Marques, T. M., Cryan, F. J., Shanahan, F., Fitzgerald, G. F., Ross, P., Dinan, T. G., et al. (2014) Gut microbiota modulation and implications for host health: Dietary strategies to influence the gut–brain axis. *Innovative Food Science & Emerging Technologies* 22:239-247.
33. Borre, Y. E., O’Keeffe, G. W., Clarke, G., Stanon, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014) Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *CellPress* 20:509-518.
34. Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y., Keilbaugh, S., et al. (2011) Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 334:105-108.

35. David, L. A., Maurice, C. F., Carmody, R., Gootenberg, D. B., Button, J. E., Wolfe, B., et al. (2014) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505:559-663.
36. Dash, S., Clarke, G., Berk, M., & Felice, N. (2015) The Gut Microbiome and Diet in Psychiatry: Focus on Depression. *Curr Opin Psychiatry*. 28(1):1-6.
37. Al-Asmakh, M., Anuar, F., Zadjali, F., Rafter, J., & Pettersson, S. (2012) Gut microbial communities modulating brain development and function. *Gut Microbes* 3(4):366-367.
38. Biagi, E., Candela, M., Fairweather-Tait, S., Franceschi, C., & Brigidi, P. (2012) Ageing of the human metaorganism: the microbial counterpart. *Age* 34:247-267.
39. Biagi, E., Candela, M., Turrone, S., Garagnani, P., Franceschi, C., & Brigidi, P. (2013) Ageing and gut microbes: Perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacological Research* 69:11-20.
40. Sartor, R. B. (2010) Genetics and environmental interactions shape the intestinal microbiome to promote inflammatory bowel disease versus mucosal homeostasis. *Gastroenterology* 139:1816-1819.
41. Chow, J., Tang, H., & Mazmanian, S. (2011) Pathobionts of the gastrointestinal microbiota and inflammatory disease. *Current Opinion in Immunology* 23(4):473-480.
42. Burnet, W. J., & Cowen, P. J. (2013) Psychobiotics Highlight the pathways to happiness. *Biol Psychiatry* 74:708-709.
43. Cryan, J., & Dinan, T. (2012) Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews* 13:701-713.
44. Bailey, M., Dowd, S., Galley, J., Hufnagle, A., Allen, R., & Lyte, M. (2011) Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun* 25:397-407.
45. Odenwald, M. A., & Turner, T. R. (2013) Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol* 11(9):1075-1083.
46. Haroon, E., Raison, C. L., & Miller, A. H. (2012) Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacology* 37(1):137-162.

47. Berk, M., Williams, L. J., Jacka, F. M., O'Neil, A., Pasco, J. A., Moylan, S., et al. (2013) So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Medicine* 11 (200), doi:10.1186/1741-7015-11-200.
48. Maes, M., Kubera, M., Leunis, J., & Berk, M. (2012) Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord* 141:55-62.
49. Ohgi, Y., Futamura, T., Kikuchi, T., & Hashimoto, K. (2013) Effects of antidepressants on alternations in serum cytokines and depressive-like behavior in mice after lipopolysaccharide administration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 103(4):853-859.
50. Miller, A. H., Maletic, V., & Raison, C. L. (2009) Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry* 65(9):732-741.
51. Dinan, T. G., Stanon, C., & Cryan, J. (2013) Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 74:720-726.
52. Lyte, M. (2011) Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays* 3(8):574-581.
53. O'Mahony, S. M., Clarke, G., Borre, Y. E., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2014) Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, In Press, Corrected Proof, DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.
54. O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006) The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 688-693.
55. Magnano, M., Valastro, I., Rampello, L., Vacante, M., Malaguarnera, M., Rampello, L., et al. (2012) The gut-brain axis. Effect of probiotics on anxiety. *Acta Medica Mediterranea* 28:231-235.
56. Candela, M., Maccaferri, S., Turrone, S., Carnevali, P., & Brigidi, P. (2010) Functional intestinal microbiome, new frontiers in prebiotic design. *International Journal of Food Microbiology* 140:93-101.

57. Cotillard, A., Kennedy, S. P., Kong, L. C., Prifti, E., Pons, N., Chatelier, E., et al. (2013) Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 500:585-588.
58. Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E., & Gibson, D. (2012) Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. *Nutrients* 4(8):1059-1119.
59. Ledochowski, M., Widner, B., Sperner-Unterweger, B., Propst, T., & Fuchs, D. (2000) Carbohydrate Malabsorption Syndromes and early signs of mental depression in females. *Digestive Diseases and Sciences* 45:1255-1259.
60. Wang, L., Christophersen, C. T., Sorich, M. J., Gerber, J. P., Angley, M. T., & Conlon, M. A. (2011) Low relative abundances of the mucolytic bacterium *Akkermansia muciniphila* and *Bifidobacterium* spp. in feces of children with autism. *Appl. Environ. Microbiol* 77:6718-6721.
61. Parracho, H. M., Bingham, M. O., Gibson, G. R., & McCartney, A. L. (2005) Differences between the gut microflora of children with autistic spectrum disorders and that of healthy children. *J Med Microbiol* 987-991.
62. Critchfield, J. W., Hemert, S. V., Ash, M., Mulder, L., & Ashwood, P. (2011) The Potential Role of Probiotics in the Management of Childhood Autism Spectrum Disorders. *Gastroenterology Research and Practice* 2011:1-8.
63. Welch, M. G., Welch-Horan, T. B., Anwar, M., Anwar, N., Ludwig, R. J., & Ruggiero, D. A. (2005) Brain effects of chronic IBD in areas abnormal in autism and treatment by single neuropeptides secretin and oxytocin. *J Mol Neurosci* 25:259-274.
64. Lyte, M., Li, W., Opitz, N., Gaykema, R. P., & Goehler, L. E. (2006) Induction of anxiety-like behavior in mice during the initial stages. *Physiology & Behavior* 89:350-357.
65. Neufeld, K. M., Kang, M., Bienenstock, J., & Foster, J. A. (2011) Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* 23:255-264.
66. Li, Q., Wang, C., Tang, C., He, Q., Li, N., & Li, J. (2014) Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 48(6):513-523.

67. Mukherjee, P., Sendid, B., Hoarau, G., Colombel, J., Poulain, D., & Ghannoum, M. (2015) Mycobiota in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12:77-87.
68. Lin, C. S., Chang, C. J., Lu, C. C., Martel, J., Ojcius, D. M., Ko, I. F., et al. (2014) Impact of the gut microbiota, prebiotics, and probiotics on human health and disease. *Biomed J* 37(5):259-268.
69. Nemani, K., Ghomi, R. H., McCormick, B., & Fan, X. (2015) Schizophrenia and the gut–brain axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 56:155-160.
70. Arias, I., Sorlozano, A., Villegas, E., de Dios Luna, J., McKenney, K., Cervilla, J., et al. (2012) Infectious agents associated with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res* 136:128-136.
71. Dinan, T. G., Borre, Y., & Cryan, J. F. (2014) Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? *Mol Psychiatry* 19:1252-1257.
72. Severance, E., Alaedini, A., Yang, S., Halling, M., Gressitt, K., Stallings, C., et al. (2012) Gastrointestinal inflammation and associated immune activation in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 138(1):48-53.
73. Jackson, J., Eaton, W., Fasano, A., Cascella, N., Santora, D., Sullivan, K., et al. (2014) Gluten sensitivity and relationship to psychiatric symptoms in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 159:539-542.
74. Markovitz, A. A., Simanek, A. M., Yolken, R. H., Galea, S., Koenen, K., Chen, S., et al. (2015) *Toxoplasma gondii* and anxiety disorders in a community-based sample. *Brain, Behavior, and Immunity* 43:192-197.
75. Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., et al. (2011) The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 141:599-609.
76. Mitchelmore, C., & Gede, L. (2014) Brain derived neurotrophic factor: Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Brain Research* 1586:162-172.
77. Neufeld, K., Kang, N., Bienenstock, J., & Foster, J. A. (2011) Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol* 4:492-494.

78. Crumeyrolle-Ariasa, M., Jaglin, M., Bruneau, A., Vancassel, S., Cardona, A., Dauge, V., et al. (2014) Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology* 42:207-217.
79. Saulnier, D. M., Ringel, Y., Heyman, M. B., Foster, J. A., Bercik, P., Shulman, R., et al. (2013) The intestinal microbiome, probiotics and prebiotics in neurogastroenterology. *Gut Microbes* 4:17-26.
80. Li, W., Dowd, S. E., Scurlock, B., Acosta-Martinez, V., & Lyte, M. (2009) Memory and learning behavior in mice is temporally associated with diet-induced alterations in gut bacteria. *Physiology & Behavior* 96:557-567.
81. Nishino, R., Mikami, K., Takahashi, H., Tomonaca, S., Furuse, M., Hiramoto, T., et al. (2013) Commensal microbiota modulate murine behaviors in strictly contamination-free environment confirmed by culture-based methods. *Neurogastroenterology & Motility* 25:521-529.
82. Smits, L. P., Bouter, K. E., de Vos, W. M., Borody, T. J., & Nieuwdorp, M. (2013) Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterology* 145:946-953.
83. Guzel-Seydim, Z. B., Kok-Tas, T., Greene, A. K., & Seydim, A. C. (2011) Review: functional properties of kefir. *Crit Rev Food Sci Nutr* 51(3):261-268.
84. Ahmed, Z., Wang, Y., Ahmad, A., Khan, S. T., Nisa, M., Ahmad, H., et al. (2013) Kefir and health: a contemporary perspective. *Crit Rev Food Sci Nutr* 53(5):422-434.
85. Nielsen, B., Gürakan, C., & Ünlü, G. (2014) Kefir: A Multifaceted Fermented Dairy Product. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 6:123-135.
86. Schrezenmeir, J., & Vrese, M. (2001) Probiotics, prebiotics, and synbiotics - approaching a definition. *The American Journal of Clinical Nutrition* 73:361S-4S.
87. Adebola, O. O., Corcoran, O., & Morgan, W. A. (2014) Synbiotics: the impact of potential prebiotics inulin, lactulose and lactobionic acid on the survival and growth of lactobacilli probiotics. *Journal of Functional Foods* 10:75-84.
88. Roberfroid, M. B. (2000) Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr* 1682S-1287S.

89. Dias, A. M. (2012) Potencial probiótico do queijo da ilha de São Jorge e do Parmesão. Dissertação de Mestrado. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária.
90. Saulnier, D. M., Spinler, J. K., Gibson, G. R., & Versalovic, J. (2009) Mechanisms of Probiosis and Prebiosis: considerations for enhanced functional foods. *Curr Opin Biotechnol* 135-141.
91. Butel, M. J. (2014) Probiotics, gut microbiota and health. *Médecine et Maladies Infectieuses* 44(1):1-8.
92. Ringel-Kulka, T., Goldsmith, J. R., Carroll, I. M., Barros, S. P., Palsson, O., Jobin, C., et al. (2014) *Lactobacillus acidophilus* NCFM affects colonic mucosal opioid receptor expression in patients with functional abdominal pain - a randomised clinical study. *Aliment Pharmacol Ther* 40:200-207.
93. Amaretti, A., di Nunzio, M., Pompei, A., Raimondi, S., Rossi, M., & Bordoni, A. (2013) Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities. *Appl Microbiol Biotechnol* 97:809-817.
94. O' Mahony, L., McCarthy, J., Kelly, P., Hurley, G., Lou, F., Chen, K., et al. (2005) *Lactobacillus* and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 128:541-551.
95. Boyle, R., Robins-Browne, R. M., & Tang, L. K. (2006) Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 83:1256-1264.
96. Snyderman, D. R. (2008) The Safety of Probiotics. *Clin Infect Dis.* 46:104-111.
97. Thygesen, J. B., Glerup, H., & Tarp, B. (2012) *Saccharomyces boulardii* fungemia caused by treatment with a probioticum. *BMJ Case Rep.* Published online doi: 10.1136/bcr.06.2011.4412.
98. Niekerk, E. V., Kirsten, G. F., Nel, D. G., & Blaauw, R. (2014) Probiotics, feeding tolerance, and growth: A comparison between HIV-exposed and unexposed very low birth weight infants. *Nutrition* 30:645–653.
99. Nole, K. B., Yim, E., & Keri, J. E. (2014) Probiotics and prebiotics in dermatology. *Journal of the American Academy of Dermatology* 71:814-821.

100. Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Kiely, B., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2010) Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 170:1179-1188.
101. Bravo, J. A., Forsythe, P., Chew, M. V., Escaravage, E., Savignac, H. M., Dinan, T. G., et al. (2011) Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci* 108:16050-16055.
102. Bercik, P., Park, A. J., Sinclair, D., Khoshdel, L., Lu, A., Huang, X., et al. (2011) The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterol Motil* 23:1132-1139.
103. Folks, D. G. (2004) The interface of psychiatry and irritable bowel syndrome. *Curr Psychiatry Rep* 6:210-215.
104. Malaguarnera, M., Malaguarnera, G., Gargante, M. P., Salmeri, M., Mastrojeni, S., Rampello, L., et al. (2010) *Bifidobacterium* combined with fructo-oligosaccharide versus lactulose in the treatment of patients with hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 22:199-206.
105. Dickerson, F. D., Stallings, C., Origoni, A., Katsafanas, E., Savage, C. L., Schweinfurth, L. A., et al. (2014) Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: a randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord* 16(1):PCC.13m01579.
106. Logan, A., & Katzman, M. (2005) Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Medical Hypotheses* 64:533-538.
107. Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., et al. (2011) Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects 105:755-764.
108. Ait-Belgnaoui, A., Colom, A., Braniste, V., Ramalho, L., Marrot, A., Cartier, C., et al. (2014) Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterol Motil* 26:510-520.

## **XI. Anexos**

### **a. A opinião dos especialistas – uma abordagem à prática clínica**

Considerou-se extremamente relevante extrair a opinião de profissionais de saúde interessados por esta temática, com o intuito de obter um testemunho enriquecedor sobre aspectos práticos de forma a complementar a presente tese de mestrado integrado.

Foram realizadas inúmeras tentativas de contacto com médicos e nutricionistas, a grande maioria não assentiu ao pedido de colaboração, usando o argumento que a temática era nova e que não possuíam aptidão para responder sobre ela.

Aos destemidos e interessados por este assunto que acederam prontamente colaborar aqui fica o seu contributo.

#### **1. Dra. Isabel Castro**

A Dra. Isabel Castro é dietista e possui uma longa carreira associada à nutrição clínica, colaborando com o Hospital de Santa Cruz, HCLO.

“A minha crença (sem qualquer base científica) é que daqui a uns anos a medicina será outra e certamente irá ter uma abordagem bacteriológica e dos sistemas simbióticos entre a "biota" e as estruturas e/ou processos e controlo metabólicos.”

#### **Entrevista**

##### **1. Há quem considere que os probióticos ainda não têm a sua utilidade comprovada, qual é a sua opinião sobre este assunto?**

Os lactobacilos e bifidobactérias são aqueles cujos efeitos benéficos mais estudados estão, no entanto, na minha opinião, ainda falta um longo caminho no enquadramento destes benefícios, pois a tolerância e benefício varia individualmente, e no mesmo indivíduo varia também ao longo da vida; varia com alterações na alimentação ou alterações de meio ambiente, estados de saúde ou até mudanças de comportamento. Acredito que algumas pessoas saudáveis com dietas saudáveis com alterações específicas do trato intestinal (diarreias, toma de antibióticos...) ou pessoas "pseudo-saudáveis" sem sintomas de doença - mas com uma alimentação de risco possam ter um efeito benéfico indiscutível, no entanto está por estudar a maioria das bactérias que compõem a nossa microbiota!

**2. Os probióticos parecem actuar a três níveis distintos: lúmen intestinal, parede do intestino e sistémico. Neste sentido indiciam aplicações clínicas que vão para além da gastroenterologia. Considera que no futuro os probióticos podem vir a ser úteis noutras áreas médicas? Sim, Quais?**

Provavelmente em todas as áreas médicas que integrem o estudo das relações sistémicas. São exemplos Imunologia, Reumatologia, Cardiologia, Neurologia e Psiquiatria.

**3. Há uma frase de um médico que se interessa em particular por este tema que diz assim “o nosso corpo é mais microbiano do que humano”. Dada a estreita relação que possuímos com os microrganismos da nossa flora intestinal, o que pensa sobre a sua possível influência na etiologia e evolução de doenças psiquiátricas?**

A partir da permeabilidade de membranas, quer esta seja desejável/esperada ou não tudo é possível. Uma barreira intestinal frágil que permita o avanço sistémico de bactérias não autóctones ou a absorção de substratos proteicos sintetizados no intestino podem certamente produzir efeitos no cérebro.

**4. Dado o complexo diálogo associado ao eixo cérebro – intestino, será pertinente pensar que as patologias que afectam um possam influenciar o outro? De que forma?**

Tenho a certeza que sim. É uma conversa inter pares, uma vez que o intestino é nosso segundo cérebro.

**5. Considera que as doenças psiquiátricas podem estar associadas a um desequilíbrio ecológico da flora intestinal ou até da individualidade microrganismos existentes em cada um de nós?**

Não há um equilíbrio intestinal comum aos seres humanos cada indivíduo tem a sua microbiota individualizada, na qual existem estirpes comuns à espécie. Considero que as doenças psiquiátricas podem estar associadas quer à individualidade da microbiota intestinal e do tecido cerebral; quer a factores internos ou externos que possam alterar/promover/aniquilar o desenvolvimento de umas estirpes em relação às outras ou possam produzir substâncias químicas que interajam nos processos do sistema nervoso.

**6. A temática “probióticos” ainda está pouco explorada, contudo, tem vindo a ganhar destaque. A maioria das publicações dizem respeito à área da gastroenterologia e poucas são de produção nacional. Em parte, pode estar associado ao facto de haver quem coloque em causa o efeito dos probióticos? Na sua opinião, o que poderia ser feito para despertar o interesse por esta temática?**

Não sei a que se deve este facto. Talvez estudar os efeitos dos suplementos probióticos seja começar a construção da casa pelo telhado... Primeiro haveria de ser investigada a microbiota e as suas relações com o metabolismo e sistemas, as diferenças e semelhanças de microbiota em doentes com patologias específicas, o papel das populações bacterianas não dominantes do intestino humano, as relações destas populações não dominantes com a biota dos restantes tecidos, a influência dos pré-bióticos na individualização da microbiota, entre outros. Sinceramente não sei como fazer para despertar um interesse por esta temática, que não existe por desconhecimento ou por falta de meios ou simplesmente porque é um assunto difícil: ainda muito inóspito, qual selva a desbravar!

## **2. Dra. Cristina Sales**

A Dra. Cristina Sales é Médica Especialista em Medicina Geral e Familiar, detém mestrado em Nutrição e dietética e possui formação em Bioquímica e Medicina Ortomolecular. O seu currículo é extremamente rico passando pela docência em diferentes faculdades de Medicina, pela formação pós-graduada em instituições nacionais e internacionais de renome. Actualmente, lidera a Equipa de Medicina Funcional Integrativa Dra. Cristina Sales.

### **Entrevista**

**1. Dado o complexo diálogo associado ao eixo cérebro – intestino, será pertinente pensar que as patologias que afectam um possam influenciar o outro? De que forma?**

Sim. É aceite por todos os médicos que uma crise de ansiedade se pode expressar em cólicas e alteração do ritmo intestinal (diarreia ou obstipação). Já mais dificilmente se pensa no contrário mas é verdade que existe.

Uma inflamação intestinal com alteração (aumento) da permeabilidade intestinal (Leaky Gut Syndrome), vai permitir a absorção de moléculas de forma não seletiva (contornando a pinocitose fisiológica). Estas moléculas são responsáveis por respostas

sistêmicas múltiplas. A maior parte destas é mediada imunologicamente, mas não se pode excluir que algumas dessas moléculas possam interferir no comportamento cerebral provocando resposta inflamatória do tecido neurológico com consequências ainda não totalmente conhecidas. Luc Montagner, premio Nobel de Medicina, defende que as doenças degenerativas cerebrais que cursam com inflamação crónica, nomeadamente a D. Alzheimer, podem ser provocadas por resposta inflamatória cerebral a moléculas de proveniência intestinal relacionada com a probiótica.

Doenças inflamatórias intestinais, sequelas de varias patologia e de vários tipos de terapêutica, podem condicionar a absorção nutricional no íleon promovendo deficiências nutricionais, em que muitas vezes ninguém pensa nem investiga, e podem diminuir as capacidades cerebrais.

São conhecidas as manifestações psíquicas da doença celíaca. Menos vezes se pensa nas manifestações sistêmicas e, portanto, cerebrais incluídas, dos doentes com intolerância ao glúten sem manifestação intestinal de doença celíaca.

Outro exemplo é a impossibilidade da digestão intestinal completa de caseína e glúten. Perante a insuficiente de enzima DPPIV (e outras) a digestão incompleta destas proteínas cria moléculas com um comportamento morfina-like, gluteomorfinas e caseimorfinas, que alteram profundamente o comportamento psíquico e criam marcados síndromes de abstinência.

## **2. Os probióticos parecem actuar a três níveis distintos: lúmen intestinal, parede do intestino e sistémico. Neste sentido indiciam aplicações clínicas que vão para além da gastroenterologia. Considera que no futuro os probióticos podem vir a ser úteis noutras áreas médicas? Quais?**

A estabilidade de uma probiótica fisiológica é indispensável para a manutenção da saúde da mucosa intestinal (pela necessidade desta em ac. butírico). A alteração da fisiologia desta mucosa estará envolvida na etiologia das doenças alérgicas e auto-imunes. Este fenómeno foi muito bem explicado por Dr Jean Seignalet.

Acredito que uma boa prática médica deveria fazer a prescrição de probióticos durante cerca de 6 meses depois de qualquer antibioterapia.

Defendo que em doentes com alergias ou doenças auto-imunes o estudo da sua flora intestinal e consequente terapêutica de reequilíbrio deverá ser “guideline”.

É conhecida a necessidade da ação da flora intestinal para a produção intestinal de muitas vitaminas, nomeadamente com grupo B cujo papel na fisiologia cerebral nunca é demais realçar.

**3. Há uma frase de um médico que se interessa em particular por este tema que diz assim, “ o nosso corpo é mais microbiano do que humano”. Dada a estreita relação que possuímos com os microrganismos da nossa flora intestinal, o que pensa sobre a sua possível influência na etiologia e evolução de doenças psiquiátricas?**

Para além do que já disse, parece-me pertinente pensar na infestação intestinal por estirpes de *Candida*. Na sua fase de esporos serão microrganismo da flora intestinal saprófita humana e apatogénicas. Mas se encontram condições favoráveis ao seu desenvolvimento e passam a fase de hifas, poderão fazer passar para o sistémico metabolitos do seu metabolismo que parecem ser causadores de fadiga e depressão crónica sem resposta favorável aos habituais psicofármacos. Temos alguns casos clínicos que nos ajudam a acreditar nesta tese cuja evidência científica não será fácil encontrar.

**4. Considera que as doenças psiquiátricas podem estar associadas a um desequilíbrio ecológico da flora intestinal ou até da individualidade microbiómica?**

Sim, talvez algumas.

**5. A temática “probióticos” ainda está pouco explorada, contudo, tem vindo a ganhar destaque. A maioria das publicações dizem respeito à área da gastroenterologia e poucas são de produção nacional. Em parte, pode estar associado ao facto de haver quem coloque em causa o efeito dos probióticos? Na sua opinião, o que poderia ser feito para despertar o interesse por esta temática?**

Se a flora intestinal saprófita terá um número real de microrganismo, mais elevado que o número total das nossas células, se o seu peso pode corresponder a 2 a 3 Kg, se a nossa maior superfície de contacto com o exterior é, não a pele, mas a mucosa intestinal e “esse mundo exterior” é o conteúdo do nosso intestino (alimentos em processo de digestão + microbiótica), se a “asepsia” do mundo civilizado atual já se sabe estar a contribuir para um aumento exponencial das doenças alérgicas (respiratórias e

dérmicas), só uma grande falta de conhecimento poderá fazer menosprezar, por um lado o efeito dos probióticos e, por outro, só a nossa “sobranceria” poderá fazer-nos acreditar que alterarmos de forma tão brutal (antibióterápia recorrente) o equilíbrio da microbiótica intestinal sem lhe reconhecermos o imenso papel que teve na evolução do nosso organismo ao longo de milénios (em que se comiam os alimentos arrancados da terra e, assim, se povoava a probiótica intestinal que é muito semelhante à microflora de campos agrícolas sem intervenção de químicos) não terá sérias consequências para a saúde humana. Se, nas últimas décadas, pudemos passar a usar, e muito bem, antibióterápia, devemos desenvolver a nossa consciência médica da necessidade de “repor o equilíbrio que alteramos” e fazer a prescrição de probióticos durante um tempo necessário para restabelecer esse equilíbrio microbiológico, provavelmente 6 meses.

### **3. Dr. Eduardo Pereira**

O Dr. Eduardo Pereira é assistente graduado de gastroenterologia do hospital Amato Lusitano – Castelo Branco e docente no Instituto Superior Politécnico de Castelo Branco.

#### **Entrevista**

#### **1. Dado o complexo diálogo associado ao eixo cérebro – intestino, será pertinente pensar que as patologias que afectam um possam influenciar o outro? De que forma?**

Considerando que o eixo cérebro-intestino/microbiota é bidireccional, as manifestações da sua disfunção acontecerão em qualquer das suas componentes.

No entanto, a razão pela qual predominam em determinado ponto do eixo está longe de estar esclarecido, sendo de considerar que terá etiologia e expressão multifactorial e multidimensional. Estamos pois perante uma diversidade de patologias com tratamentos naturalmente muito diferentes.

É de considerar que este eixo tem variados componentes estruturais citológicas e moleculares (sistema nervoso autónomo, endócrino e imunológico), que desta forma tem implicações sistémicas.

- 2. Os probióticos parecem actuar a três níveis distintos: lúmen intestinal, parede do intestino e sistémico. Neste sentido indiciam aplicações clínicas que vão para além da gastroenterologia. Considera que no futuro os probióticos podem vir a ser úteis noutras áreas médicas? Quais?**

SIM, considero que o tratamento com probióticos faz sentido porque constitui a forma mais simples e natural de modificar as características da microbiota.

Esta, que constitui um marcador individual e determinante da estabilidade psíquica e física desde a infância, poderá assim ser restabelecida sempre que alterada.

A sua alteração poderá assim ser causa de múltiplas patologias de várias especialidades, algumas ainda não relacionadas com a disrupção da microbioma.

- 3. Há uma frase de um médico que se interessa em particular por este tema que diz assim, “o nosso corpo é mais microbiano do que humano”. Dada a estreita relação que possuímos com os microrganismo da nossa flora intestinal, o que pensa sobre a sua possível influência na etiologia e evolução de doenças psiquiátricas?**

A microbiota está para o intestino, como potencial causa de inflamação intestinal, tal como as alterações do humor estão para o sistema nervoso sistema nervoso entérico e encéfalo como causa de disfunções ou patologias neuropsiquiátricas. Por isso aceito que algumas patologias do humor, memória ou degenerativas do sistema nervoso possam estar relacionadas com as características naturais da microbioma ou da sua alteração.

- 4. Considera que as doenças psiquiátricas podem estar associadas a um desequilíbrio ecológico da flora intestinal ou até da individualidade microbiómica?**

SIM, a conjugação das estirpes que constituem a microbioma de um indivíduo tem implicações no seu desenvolvimento físico e emocional, constituindo uma forma de memória de longa data, para mim a maior e mais determinante. Por isso as alterações psiquiátricas não serão apenas uma consequência da alteração do microbioma nativo mas também das suas características predisponentes.

- 5. A temática “probióticos” ainda está pouco explorada, contudo, tem vindo a ganhar destaque. A maioria das publicações dizem respeito à área da gastroenterologia e poucas são de produção nacional. Em parte, pode estar associado ao facto de haver**

**quem coloque em causa o efeito dos probióticos? Na sua opinião, o que poderia ser feito para despertar o interesse por esta temática?**

Os conhecimentos recentes sobre as implicações das características do microbioma na saúde e na doença e a possibilidade da sua alteração pelos pré e probióticos na área da doença inflamatória intestinal, doença funcional digestiva, são hoje frequentemente tratados em grandes congressos mundiais da especialidade. A investigação na área da neurociência e da neurobiologia está cada vez mais invadida por artigos sobre os efeitos da microbioma na fisiologia humana. A sua divulgação tem ocorrido com curiosidade mais ou menos científica, ainda sob desconfiança de muitos tendo em conta a sua formação académica estritamente biomédica. A resistência da actual biomedicina à implementação da medicina integrativa começa a estar atenuada pelos efeitos secundários dos medicamentos, limitações da má utilização da tecnologia e limites terapêuticos. Por tudo isto e pela importância da nutrição na saúde humana irão ocorrer mais debates sobre este tema até a investigação se tornar sedutora e interessante entre nós.

Nem todos os médicos estão incomodados com os limites cada vez mais evidentes da prática da biomedicina. No entanto, muitos outros estão atentos e abertos a novas abordagens tendo em conta a frustração que a tecnociência e a medicalização tem induzido no seio da medicina moderna (se é que se pode denominar assim).

**4. Professor Doutor António Sousa Guerreiro**

O Professor Doutor António Sousa Guerreiro, médico internista no Hospital de Santa Marta, associado à Faculdade de Medicina da Universidade Nova de Lisboa, dedicou muito do seu tempo ao estudo dos microrganismos que compõem o microbioma humano e em especial o seu interesse pelo papel dos probióticos, surgiu o interesse em contactá-lo.

“Reforço que se trata de um assunto aliciante, em que há muito mais dúvidas do que certezas, e em que seguramente o assunto específico do que fala é um dos menos estudados e provavelmente com muito menos relação com a microbiota intestinal do que outras áreas (doenças metabólicas, funcionais/orgânicas intestinais...). Também os probióticos, para além das suas próprias limitações, são muito heterogêneos.”

## **Entrevista**

**1. Dado o complexo diálogo associado ao eixo cérebro – intestino, será pertinente pensar que as patologias que afectam um possam influenciar o outro? De que forma?**

É possível. Em particular no que respeita às doenças funcionais do intestino (síndrome do intestino irritável). Quanto aos mecanismos aconselho leitura dos artigos referenciados.

**2. Os probióticos parecem actuar a três níveis distintos: lúmen intestinal, parede do intestino e sistémico. Neste sentido indiciam aplicações clínicas que vão para além da gastroenterologia. Considera que no futuro os probióticos podem vir a ser úteis noutras áreas médicas? Quais?**

Por exemplo na obesidade, diabetes, síndrome plurimetabólico.

**3. Há uma frase sua muito interessante que diz “o nosso corpo é mais microbiano do que humano”, dada a estreita relação que possuímos com os microrganismo da nossa flora intestinal, o que pensa sobre a sua possível influência na etiologia e evolução de doenças psiquiátricas?**

Não tenho “Know-how” para lhe responder com segurança. Há alguma evidência na relação da disbiose (perturbação da microbiota intestinal) com autismo.

**4. Considera que as doenças psiquiátricas podem estar associadas a um desequilíbrio ecológico da flora intestinal ou será mais uma questão de individualidade microbiómica?**

Considero que o modo como a questão formulada é não é muito claro. Aconselho a leitura de um dos artigos científicos enviados “psicobióticos”.

**5. A temática “probióticos” ainda está pouco explorada, contudo, tem vindo a ganhar destaque. A maioria das publicações dizem respeito à área da gastroenterologia e poucas são de produção nacional. Em parte, pode estar associado ao facto de haver quem coloque em causa o efeito dos probióticos? Na sua opinião, o que poderia ser feito para despertar o interesse por esta temática?**

Julgo que tem havido muita especulação com probióticos. A maioria dos trabalhos sobre probióticos tem muitas deficiências. Os probióticos de um modo geral têm efeito fugaz terminando a sua acção a curto prazo após a sua determinação. Portanto a sua eficiência na doença crónica é muito discutível. Julgo que o futuro estará no transplante da microbiota fecal (abordagem muito mais abrangente). Esta frase não é da minha autoria “a diferença entre dois probióticos pode ser maior que a diferença entre um homem e um peixe”. Portanto não se pode falar de probióticos numa perspectiva global.

Lista de artigos recomendada pelo Professor Doutor António:

“Julgo que é mais útil para si ler estes artigos que irão responder a algumas das suas perguntas:

*The human intestinal microbiota.* Gastroenterologie Clinique et Biologique 2014; 34, Suppl 1 s7-s15.

*An update on the use and investigation of probiotics in health and disease.* Gut 2013; 62:787-96.

Psychobiotics: A novel class of psychotropic Biol Psychiatry 2013; 74:720-6  
*Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments* Curr Opin Gastroenterol 2014; 30:97-105.

*Intestinal microbiota in functional bowel disorders - a Rome foundation report.* Gut 2013; 62: 159-176.

*The dialog between microbiota and the immune system: Shaping the partners through development and evolution.* Seminars in immunology 2012; 824:1-2.