

## O MECANISMO DE AÇÃO DOS BIÓTICOS NA DISBIOSE E A RELAÇÃO COM A OBESIDADE E ANSIEDADE

### THE MECHANISM OF ACTION OF BIOTICS IN DYSBIOSIS AND THE RELATIONSHIP WITH OBESITY AND ANXIETY

Aline Regina de Andrade Corrêa<sup>1</sup>

Carolina Lima de Souza<sup>2</sup>

Geovanny Zany da Silva Nunes<sup>3</sup>

Jose Carlos de Sales Ferreira<sup>4</sup>

**RESUMO:** O trato gastrointestinal ou mais exclusivamente, o intestino, é chamado de segundo cérebro, pois além de sua função relacionada a absorção e digestão, por meio do eixo vago apresenta comunicação direta com hipotálamo e outros sistemas do cérebro, o mesmo apresenta uma grande quantidade de microrganismos (cerca de 150 vezes mais que o gene humano) no qual seu habitat e o conjunto de microrganismos presentes é denominado microbiota, onde esses microrganismos possuem diversas funções e atividades no corpo humano, seus resultados já comprovados por meio de estudos mostram que apresentam eficácia no estímulo da imunidade, resistência do intestino aos patógenos, equilíbrio intestinal após uso de antibióticos, alívio de constipação e principalmente patologias muito presentes no contexto atual como as psicossomáticas e distúrbios, que no qual geralmente ocorrem por um desequilíbrio no intestino, sendo mais comum a disbiose que resulta no agravamento de outros problemas, onde algumas são a ansiedade e obesidade. A formação da microbiota de um ser humano antecede o nascimento, pois desde o útero há presença de colonização de microrganismos na mesma, e com o passar de sua vida a microbiota sofre mudanças ocasionadas por diversos fatores como genética, alimentação, mudanças de hábitos, patologias, uso de fármacos e outros, entretanto a mesma pode ser modulada, pois uma microbiota inflamada provoca mudanças drásticas à saúde e o consumo e uso de componentes alimentares como próbióticos, prébióticos e simbióticos mostra ter grande eficácia no combate e tratamento dessas patologias.

975

**Palavras-chave:** Nutrição. Intestino. Microbiota. Disbiose. Obesidade e ansiedade.

**ABSTRACT:** The gastrointestinal tract or more exclusively, intestine, is called the second brain, because in addition to its function related to absorption, digestion, and through the vagus axis, it has direct communication with the hypothalamus and other brain systems, it has a large amount of microorganisms (about 150 times more than the human gene), in which their habitat and the set of microorganisms present is called microbiota, where these microorganisms have different functions and activities in the human body, their results have already been proven through studies show that are effective in stimulating immunity, intestinal resistance to pathogens, intestinal

<sup>1</sup>Graduanda do Curso de Bacharelado em Nutrição do Centro Universitário FAMETRO.

<sup>2</sup>Graduanda do Curso de Bacharelado em Nutrição do Centro Universitário FAMETRO.

<sup>3</sup>Graduando do Curso de Bacharelado em Nutrição do Centro Universitário FAMETRO.

<sup>4</sup>Orientador. Mestre em Ciência de Alimentos pela Universidade Federal do Amazonas.

balance after the use of antibiotics, relief from constipation and especially pathologies very present in the current context such as psychosomatic and disorders, which usually occur due to an imbalance in the intestine, being more dysbiosis that results in the aggravation of other problems, where some are aa anxiety and obesity. The formation of the microbiota of a human being precedes birth, because from the uterus there is a colonization of microorganisms in it, and with the passage of its life the microbiota undergoes changes caused by several factors such as genetics, diet, changes in habits, pathologies. , use of drugs and others, however it can be modulated, as an inflamed microbiota causes drastic changes to health and the consumption and use of food components such as probiotics, prebiotics and symbiotics shows great effectiveness in combating and treating these pathologies.

**Keywords:** Nutrition. Gut. Microbiota. Dysbiosis. Obesity and anxiety.

## 1. INTRODUÇÃO

O Trato Gastrointestinal é um complexo ecossistema, pois suas células, nutrientes e microrganismos existentes interagem promovendo o equilíbrio nesse ambiente o que gera boa saúde no hospedeiro. (CARDOSO, 2016).

O Sistema Gastrointestinal é o segundo maior do corpo, sendo importante para a proteção do organismo contra agentes externos. Contudo, nele vivem milhares de microrganismos em conjunto, e esse conjunto é chamado microbiota. (FLINT et al., 2012; WEISS; HENNET, 2017).

O equilíbrio da microbiota depende de fatores como: idade, gênero, origem e genética e das condições ambientais (estresse, cirurgias gastrointestinais, agentes infecciosos e tóxicos) e a alimentação. (DELZENNE; NEYRINCK; CANI, 2011).

Dentre as funções da microbiota intestinal é importante ressaltar que ela protege o organismo de bactérias patogênicas formando uma barreira intestinal, aumentando as respostas imunes no local potencializando os mecanismos de defesa do hospedeiro. Auxiliam também na digestão, pois alguns alimentos resistem às atividades digestivas e através dessa síntese bacteriana são formados vários nutrientes e ficam disponíveis para a absorção são eles: vitamina K, vitamina B12, vitamina B1 e vitamina B2. (SANTOS; RICCI, 2016).

Quando ocorre um desequilíbrio na microbiota intestinal, ou seja, quando as bactérias nocivas ficam em grande quantidade em relação às benéficas tem-se um quadro chamado de disbiose. A presença da disbiose gera vários processos destrutivos no organismo se não tratada, dentre eles podemos citar: degradação de vitaminas, inativação de enzimas, produção de toxinas cancerígenas, destruição da mucosa intestinal, que causa a diminuição na absorção de nutrientes, aumentando a espessura da mucosa intestinal. (BOAS, 2017).

A dieta é um dos fatores primordiais para manter o equilíbrio microbiano, podendo gerar benefícios à saúde ou gerando doenças. A utilização de alimentos probióticos e prebióticos está aumentando para prevenção de doenças intestinais, visto que sua atuação tem se mostrado benéfica na microbiota intestinal, sendo uma oportunidade de melhorar a dieta. (RODRIGUES, 2015; RAMIREZ, 2017)

## 2 METODOLOGIA

### 2.1 Tipo de Estudo

A revisão da literatura narrativa ou tradicional, quando comparada à revisão sistemática, apresenta uma temática mais aberta. Dificilmente parte de uma questão específica bem definida, não exigindo um protocolo rígido para sua confecção e a busca de fontes não é pré-determinada e específica, sendo, frequentemente, menos abrangente. A seleção dos artigos é arbitrária, provendo o autor de informações sujeitas a viés de seleção, com grande interferência da percepção subjetiva (PAIXÃO & CASTRO, 2016).

O referente trabalho é um artigo de revisão bibliográfica baseada na abordagem qualitativa sobre Microbiota intestinal e suas influências na saúde, relacionando-a com ansiedade, disbiose e

### 2.2 Coleta de Dados

A pesquisa foi realizada em bases de dados de referência, Scielo, PubMed, MEDLINE e CDC utilizando as palavras-chaves: microbiota intestinal, microbiota, prebióticos e probióticos, simbióticos. Foram coletados artigos em português, espanhol e inglês, publicados entre os anos 2011 e 2021.

### 2.3 Análise de Dados

Para esta revisão, escolhemos utilizar somente artigos científicos, nos seguintes critérios de inclusão:

- Terem sido publicados entre os anos de 2011 a 2021;
- Constarem no mesmo artigo as palavras-chave: Microbiota Intestinal, Probioticos, Prebioticos, Simbioticos, Disbiose, Ansiedade e Obesidade;
- Estarem publicados na língua português de forma completa.

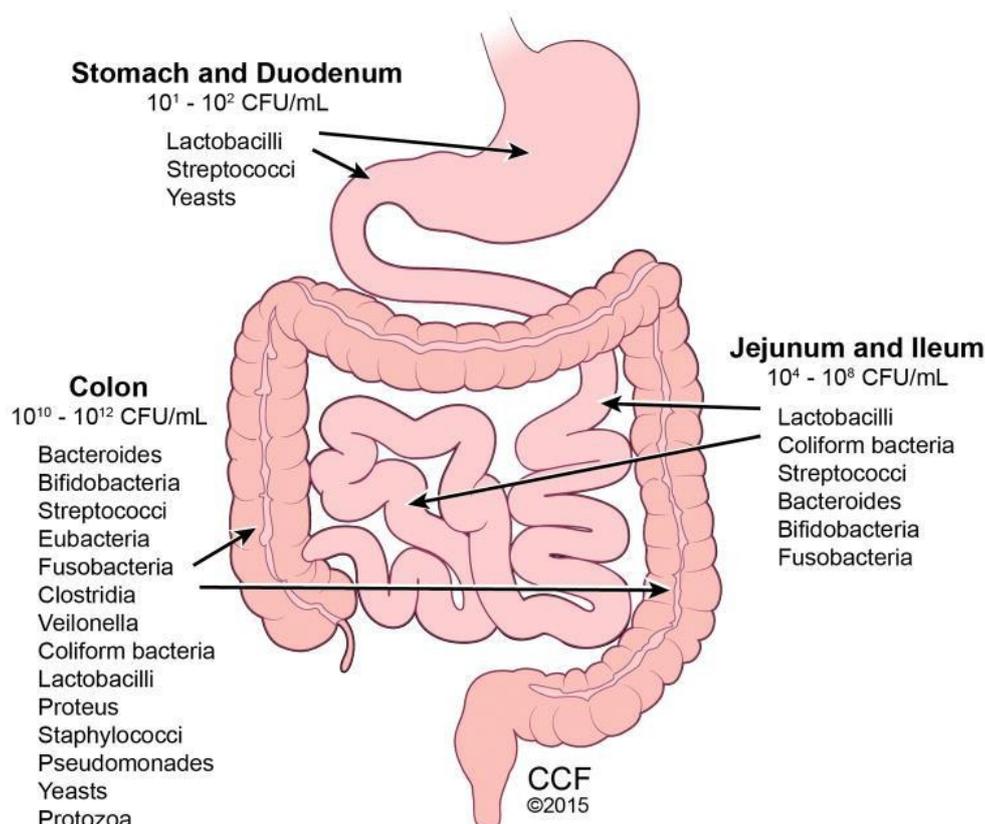
### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 Microbiota

Microbiota é o nome dado ao ecossistema bacteriano que reside no intestino do homem. Ela exerce a função de proteção contra agentes patogênicos que podem gerar doenças. Isso depende do tipo de parto, exposição ao meio, alimentação e aleitamento são cruciais para a formação de uma microbiota saudável. (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

A quantidade de bactérias que compõem o ecossistema da microbiota intestinal é de mais de 100 trilhões de células que habitam o intestino delgado e grosso. Contém de 1.000 a 5.000 espécies de microrganismos diferentes, dentre eles 99% são de espécies como Bacteroidetes, Proteobacteria e Actinobactérias (GENEROSO, et al., 2021).

**Figura 1:** Microbiota Intestinal



**Fonte:** CRESCI e BAWDEN (2015).

Anteriormente, acreditava-se que o trato gastrointestinal (GI) fetal era estéril e, por tanto

era colonizado através do parto. Mas estudos recentes mostraram a presença de micróbios na placenta, líquido amniótico e cordão umbilical. A hipótese é de que ao engolir o líquido amniótico o feto começa a colonizar o GI em desenvolvimento. Este estudo é preliminar e precisa de aprofundamento, visto que ele demonstra a importância da saúde da microbiota materna (MOLOES, et al., 2013).

A microbiota que coloniza no corpo do recém-nascido é determinante para a formação do sistema imunológico. Estudos apontaram que crianças que nasceram de parto Cesariano têm mais chances adquirirem intolerâncias alimentares, alergia, Asma,

Obesidade e deficiência imunológica (Revista Oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia- ASBAI, 2021).

O leite materno é essencial para o recém-nascido tanto fisiológico, quanto nutricionalmente. Ele não é estéril, pois contém até 600 espécies de bactérias benéficas como *Bifidobacterium breve*, *B. adolescentes*, *B.lomgum*, *B.bifidum* e *B.dentium*. Além da lactose, o carboidrato do leite materno é formado por oligossacarídeos, que são polímeros indigeríveis que atuam como prebióticos, estimulando a proliferação de bactérias do gênero *Bifidobacterium*. Crianças alimentadas com o leite materno possuem quantidades maiores de Bifidobactérias, relacionadas a aquelas amamentadas com fórmulas, e essas bactérias benéficas estão associadas ao fortalecimento da mucosa intestinal contra patógenos (CRESCI; BAWDEN, 2016).

979

O número de bactérias que constituem o trato gastrointestinal pode sofrer alterações de acordo com PH, oxigenação, mudanças de temperatura, no sistema imunológico, etc. A relação entre os microrganismos e o hospedeiro pode trazer benefícios como função antibacteriana, imunomoduladoras e metabólicas nutricionais. As funções antimicrobianas acontecem porque as bactérias benéficas competem com as patogênicas na disponibilidade de alimentos, ou seja, quando estão em maior número elas prevalecem na competição contra as maléficas, e também produzem enzimas que destroem as mesmas. A imunomodulação ocorre contra a invasão de organismos patogênicos, nesse caso, a microbiota interage com o tecido epitelial do intestino e provoca uma constante resposta imunológica no organismo. E metabólica nutricional consiste na disponibilidade energética e de vitaminas que esses organismos produzem ao hospedeiro (MAIA et al., 2018).

A microbiota além de modular as respostas imunológicas, também tem um papel importante na proteção do tecido epitelial, assim, pode-se dizer que ela previne e reduz os sintomas da Asma.

(Revista Oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia-ASBAI,2021).

### 3.2 Probióticos

Probióticos são definidos por microrganismos vivos que administrados em quantidades adequadas proporcionam benefícios a quem os consome, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). No entanto, de acordo com Sandes (2003), essa definição é ampla para que realmente se entenda o papel desses microrganismos, visto que os efeitos dependem do tipo de cepas administradas e sua forma de ação. O autor também ressalta que a integridade desses microrganismos no trato gastrointestinal não é um pré-requisito de definição de probióticos, pois administração de lactase por meio de *Streptococcus (Str.) thermophilus* no intestino delgado também é considerado benéfico, apesar da bactéria não sobreviver em contato com o trato digestivo (SANTOS, 2018).

A seleção de bactérias probióticas depende dos seguintes requisitos: gênero, origem, habilidade de sobrevivência no trato digestivo e resistência aos sais biliares, capacidade de colonização no trato gastrointestinal, capacidade de produzir enzimas antimicrobianas e atividade metabólica no intestino (UYEDA et al., 2016).

É importante salientar que os probióticos não têm ação somente no trato gastrointestinal, e sim em várias áreas do corpo humano como pele, boca, trato respiratório, trato urinário etc., e sua aplicação deve favorecer grupos específicos (crianças, idosos, pessoas saudáveis, imunocomprometidos, geneticamente predispostos, etc.). (VANDEPLAS; HUYS; DAUBE, 2014).

Existe uma vasta variedade de cepas indicadas para o trato gastrointestinal e essas administrações estão ligadas a muitos benefícios à saúde, como redução da colonização de bactérias patogênicas, alívio da intolerância à lactose, constipação, síntese de vitaminas e também efeitos imunomoduladores (VANDEPLAS; HUYS; DAUBE, 2014).

O uso de probióticos em benefício à saúde humana e animal tem aumentado nos últimos tempos. Eles são obtidos através da alimentação (principalmente produtos lácteos fermentados) ou suplementação, já nos animais são adquiridos por meio dos próprios animais trato digestivos. E também estão sendo utilizada em pessoas intolerantes a lactose

por alimentos e bebidas não lácteos como frutas e vegetais frescos (Sornplang & Piyadeatssontorn, 2016).

Figura 2: Probióticos e Prebióticos.

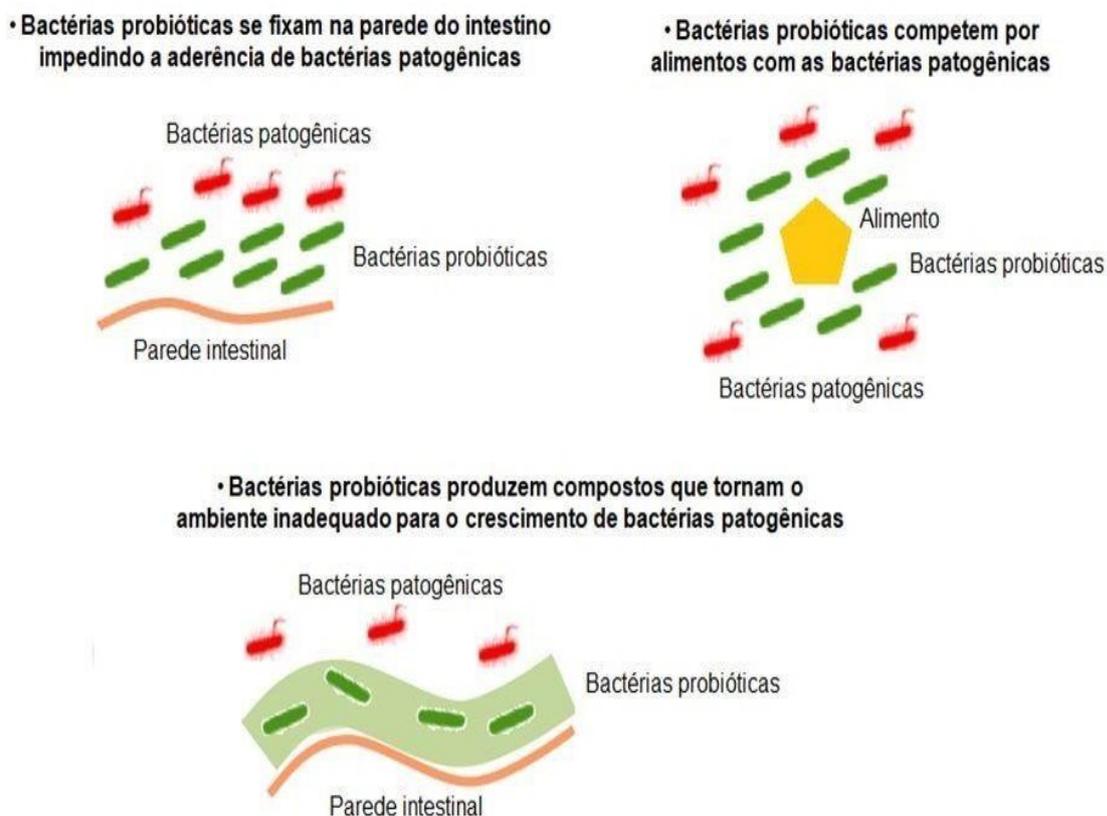


Fonte: MARTIN e GOMES (2019).

O desequilíbrio da microbiota por mudar resposta imunológica do organismo, por isso ela está associada ao desenvolvimento de doenças inflamatórias e imuno-mediata. Obter o equilíbrio dos microrganismos que compõem o (TGI) é essencial para a modulação do sistema imune adequada (SATOKARI et al., 2014; FRANCINO, 2014).

Em seu estudo que o uso excessivo de antibióticos, estresse do dia a dia e estilo de vida influenciam a microbiota intestinal de forma negativa, implicando o equilíbrio bacteriano da mesma favorecendo o surgimento de alergias. Por tanto, bactérias benéficas como: *Lactobacillus* e *Streptococcus* demonstraram induzir o sistema imunológico na diminuição da inflamação da mucosa intestinal e dos pulmões (VIEIRA, 2019).

**Figura 3:** Bactérias probióticas e bactérias patogênicas



Fonte: MARTIN e GOMES (2019).

### 3.3 Prébióticos

Os alimentos prebióticos se destacam por não serem digeridos pelo trato gastrointestinal (TGI) humano, além do mais possuem capacidade de estimular o desenvolvimento de algumas espécies de bactérias que vivem nesse ambiente, ofertando uma série de benefícios ao organismo. Eles são fermentados no intestino grosso por bactérias desejáveis do cólon como bifidobactérias e lactobacilos (probióticos) e esse processo produz ácido lático, ácidos graxos de cadeia curta (acético, propiônico e butírico) e gases, favorecendo a redução do pH intestinal e inibição da proliferação de microorganismos nocivos (RAIZEL et al, 2011).

Os prebióticos são geralmente encontrados na forma de oligossacarídeos, os mais conhecidos são a inulina, a oligofrutose, os frutooligossacarídeos (FOS) e os galactooligossacarídeos (GOS), mas também existem outros tipos de oligossacarídeos que podem ter efeitos prebióticos, como o oligossacarídeo da soja (obtido a partir do soro de leite de soja), o isomaltoligossacarídeos (IOS) e o glicooligossacarídeos, porém esses são considerados

parcialmente prebióticos e não são muito comercializados. Outro tipo de oligossacarídeos são os xilooligossacarídeos (XOS), que são muito utilizados como alimento funcional no Japão (GIBSON, 2008; VANDENPLAS, 2011).

Existe também o amido resistente (AR), que não é digerido no intestino delgado, e é fermentado por bactérias presentes no cólon, por isso é considerado uma fibra prebiótica (PEREIRA, 2007; WARSHAW, 2007; ASHRAF et al., 2012).

A fermentação das fibras prebióticas, pelas bactérias probióticas resulta na produção de acetato, propionato e butirato que são ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), com isso há redução do PH no intestino, proporcionando diversos benefícios para o hospedeiro (PEREIRA, 2007; MAHAM; ESCOTTSTUMP, 2010; DELZENNE, 2011).

Entre as substâncias prébióticas podemos citar a lactulose, lactitol, xilitol, inulina e alguns oligossacarídeos não digeríveis. As fibras também fazem parte da dieta prebiótica, podendo ser classificadas como solúveis e insolúveis, fermentáveis ou não fermentáveis (SANTOS e RICCI, 2016).

Os prebióticos podem ser encontrados em fibras dietéticas, outros açúcares não absorvíveis, álcoois do açúcar e oligossacarídeos, que são encontrados em vários alimentos como frutas, vegetais, leite e mel (SANTOS e RICCI, 2016).

Podem ser categorizadas em solúveis, insolúveis ou mistas, podendo ser fermentáveis ou não. As fibras de maior importância utilizadas como prebióticos são a inulina e o frutooligossacarídeos, ou simplesmente oligofrutose, formada a partir da hidrólise da inulina pela enzima inulase (FOS). (SANTOS e CANÇADO, 2011).

Os prebióticos também atuam pela redução do pH através do aumento da quantidade de ácidos orgânicos oriundos da fermentação, especula-se ainda que os oligossacarídeos possam atuar estimulando o sistema imune por meio da redução indireta translocação intestinal por patógenos, que determinariam infecções após atingir a corrente sanguínea. (FLESCHE; POZIOMYCK; DAMIN, 2014).

Os critérios para que um ingrediente dietético seja caracterizado como prebiótico:

- 1) A fermentabilidade deve ser demonstrada em experimentos *in vitro* que estimula, por exemplo, as condições fisiológicas encontradas no TGI. Substratos promissores devem ser avaliados em estudos clínicos, randomizados e controlados por placebo, no sentido de comprovar os resultados alcançados nos estudos *in vitro*;

2) A principal característica de um prebiótico é ser um substrato seletivo para uma ou mais bactérias comensais benéficas do TGI, que são estimuladas a se multiplicarem e/ou são metabolicamente ativadas, o que pode alterar, conseqüentemente, a microbiota colônica do hospedeiro para uma composição mais saudável (MARTINEZ et al., 2015).

Diversos autores citam os possíveis benefícios à saúde, resultantes do consumo de prebióticos. Esses benefícios são:

**Tabela 1:** Benefícios do consumo de Prebiótico

<b>Autores</b>	<b>Benefícios</b>
MORAIS & JACOB, 2006.	A melhora das funções intestinais e da microbiota colônica (fator bifidogênico), a manutenção da saúde digestiva; alívio da constipação, tratamento de diarreias;
SAAD, 2006.	O aumento da biodisponibilidade e absorção de minerais, principalmente de cálcio, melhoria na saúde dos ossos, diminuição dos riscos de osteoporose;
GIBSON, 2007.	Produção de nutrientes, síntese de vitaminas;
WARSHAW, 2007.	Redução do nível de bactérias patogênicas, redução de toxinas, proteção contra gastroenterites, redução do câncer de cólon, melhora da síndrome do intestino irritável (SII);
GIBSON, 2008.	Estímulo e regulação do sistema imunológico, evita alergias alimentares;
ANDRADE, 2009.	Auxílio na manutenção do peso, promoção de níveis saudáveis de glicose no sangue;
(PIMENTEL, GARCIA & PRUDENCIO, 2012).	Melhora na tolerância a lactose.

**Fonte:** Autores

### 3.4 Simbióticos

Simbióticos são formados pela associação de um ou mais probióticos com um ou mais prebióticos, e entre as funções dos simbióticos, sua resistência aumentada das cepas contra patógenos é de melhor eficácia. A administração de culturas probióticas exclui microrganismos potencialmente patogênicos que têm o crescimento inibido pela produção de ácidos orgânicos (lactato, propionato, butirato e acetato) e bacteriocinas, reforçando os mecanismos naturais de defesa do organismo. (FLESCHE; POZIOMYCK; DAMIN, 2014).

Os simbióticos, portanto, proporcionam a ação conjunta de probióticos e prebióticos, podendo ser classificado como componentes dietéticos funcionais que podem aumentar a sobrevivência dos probióticos durante sua passagem pelo trato digestório superior, pelo fato de seu substrato específico estar disponível para a fermentação (FLESCHE AGT et al, 2014).

O real efeito dos simbióticos depende do tipo de preparação e da concentração do microrganismo no composto. Contudo, o Regulamento Técnico de 2005 da ANVISA recomenda a quantidade mínima diária viável da porção probiótica de um simbiótico, a qual deve estar na faixa de  $10^8$  a  $10^9$  UFC (FLESCHE AGT et al, 2014).

Possíveis indicações dos simbióticos em situações clínicas, nas quais existem indícios de sua eficácia são: diarreia viral aguda, diarreia dos viajantes, infecções e complicações gástricas pelo *Helicobacter pylori*, encefalopatia hepática, diarreia em pacientes portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida, síndrome do intestino irritável, diarreia em pacientes em nutrição enteral por sonda nasogástrica, radioterapia envolvendo a pelve, doença inflamatória intestinal, carcinogênese, alergia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, constipação, melhoria da saúde urogenital de mulheres, redução do colesterol e triacilglicerol plasmático, efeitos benéficos no metabolismo mineral, particularmente densidade e estabilidade óssea (SCHREZENMEIR e VRESE, 2010).

Existem diversos estudos comprovando efeitos benéficos nos diversos âmbitos e meios como em um deles, constatou-se que o uso de simbiótico em pó, composto pela associação da fibra prebiótica (Frutooligossacarídeo) com quatro tipos de cepas probióticas (*Lactobacillus Casei*, *Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*) administrado a atletas de futebol, acelera os ganhos relativos ao aumento de massa magra e reduz a gordura corporal objetivados pelo treinamento físico (LOBÃO, 2008). A **tabela 2** mostra alguns estudos realizados mostrando os principais objetivos e resultados dos bióticos:

**Tabela 2:** Resultado de bióticos

AUTOR	PROBIÓTICOS	PREBIÓTICOS	SIMBIÓTICOS	ACHADOS
FLESHAGT et al, 2014	-	-	SIM	Os simbióticos comportam-se de forma diferenciada e positiva nas mais variadas situações patológicas.
GIBSON GR et al, 2017	-	SIM	-	Prebióticos têm o potencial de melhorar saúde humana e animal e reduzir o risco de doenças mediadas por alterações da microbiota.
HENDLER R et al, 2018.	SIM	-	SIM	Regulação da microbiota mostraram conexões promissoras entre ela e a patogênese e tratamento do câncer colorretal.
HOUEISS P et al, 2018.	SIM	-	SIM	Consistência de fezes normal no dia 4 da doença. Não houve diferença estatisticamente significativa observada entre os tratamentos com os simbióticos e probióticos.
HUANG LS et al, 2018.	-	-	SIM	Os simbióticos podem fornecer benefícios duradouros para pacientes com constipação
IRWIN C et al, 2018.	SIM	SIM	-	Qualquer possível impacto benéfico sobre o metabolismo do álcool ainda precisa ser elucidado.
KAREB O et al, 2018.	SIM	SIM	SIM	O alimento funcional Whey auxilia na produção de Prebióticos e contém propriedades antioxidantes benéficas ao organismo.
KASSAIAN N et al, 2018.	SIM	-	SIM	O período de 12 semanas de administração de probióticos ou simbióticos é suficiente para observar melhorias glicêmicas em indivíduos pré-diabéticos.
NATH A et al, 2018.	SIM	SIM	SIM	Lactulose, galactooligosacárido e lactitol previnem a obstipação em indivíduos de todas as idades.
NIKBAKTE et al, 2018.	SIM	-	SIM	Consumo de probióticos e simbióticos pode diminuir os níveis de glicemia de jejum em adultos

OKADA BTT et al,2015.	SIM	-	-	Todos os resultados acerca da ingestão de probióticos procederam em uma melhoria de vida em indivíduos com doenças no trato gastrointestinal, destacando assim, a necessidade de aprofundamento das pesquisas e estudos envolvendo probióticos.
PEI M et al,2018.	SIM	SIM	SIM	Esta revisão sistemática fornecerá uma avaliação abrangente da eficácia e segurança dos probióticos, prebióticos ou simbióticos para pacientes não submetidos à diálise ou não transplantados renais com DRC. Os achados serão importantes para gerar recomendações confiáveis para o manejo clínico SIM
SAAD N et al,2013.	SIM	SIM	-	Resumo das diretrizes relatadas na literatura em relação aos ensaios clínicos ou terapêuticos de probiótico e prebiótico
XINIAS I et al,2018.	SIM	SIM	-	Efeitos benéficos de uma fórmula com um soroparcial de lítio, alto teor de magnésio, suplementado com um probiótico (B. lactis) e prebiótico (GOS) para o tratamento da constipação funcional em bebês alimentados com fórmula.
ZHAO R et al,2017	SIM	SIM	-	A combinação de fibra e probióticos foi significativamente eficaz no tratamento da diarreia associada à nutrição enteral em pacientes no pós-operatório com CA gástrico.

## Disbiose

Dos Santos Morais (2019) afirma que a alimentação pobre em nutrientes e rica em gorduras,

açúcares e sódio, estilo de vida, contribuem para o desequilíbrio da microbiota intestinal.

Nesse processo bactérias patogênicas ficam em maior número do que as benéficas fazendo com que aquele organismo esteja susceptível a adquirir doenças (de SOUZA e FERNANDES, 2015; FERREIRA, 2014).

A disbiose ocorre devido ao desequilíbrio no microbioma entre bactérias benéficas e maléficas, tornando o trato intestinal vulnerável. Com isso, os Lipopolissacarídeos (LPS) que são componentes de células de bactérias gram negativas, podem atravessar o intestino e chegar às células adiposas causando resistência à insulina e inflamação. Essas toxinas provocam uma forte resposta do sistema imunológico (TORRES, 2016.).

Diversos métodos são utilizados para o tratamento da disbiose. A alimentação tem a capacidade de modular a microbiota intestinal com o uso de probióticos e prebióticos, ou a junção dos dois (simbióticos). (SIDHU M e VANDER POORTEN D, 2017; VANDENPLAS Y, et al., 2015; GALLEGGO CG e SALMINEN S, 2016).

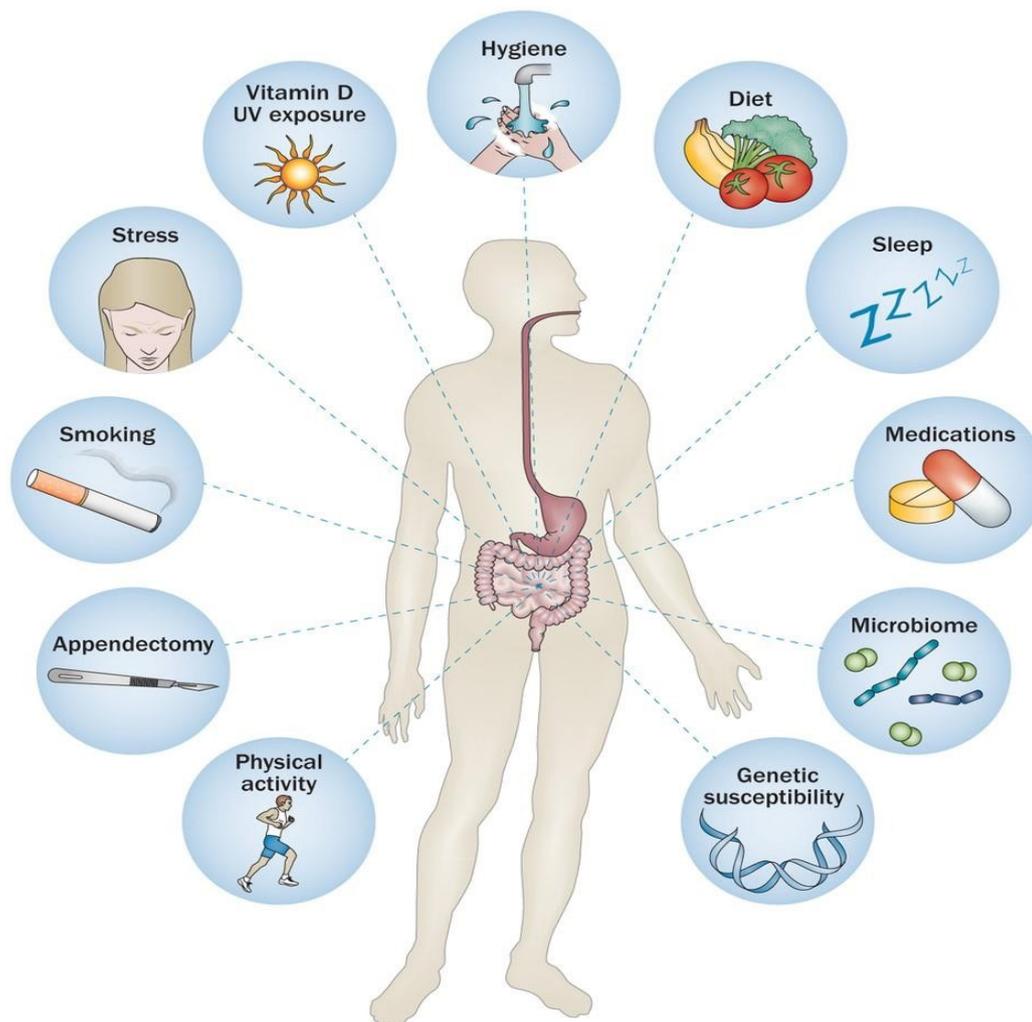
Um fator importante a ser destacado em relação à desregulação da microbiota intestinal é a má absorção, porque o estômago produz ácido estomacal suficiente para combater as bactérias patogênicas ingeridas na alimentação. No entanto, outros fatores como o abuso de laxantes, consumo excessivo de alimentos crus, exposição com frequência a toxinas ambientais, disponibilidade de material fermentável e o sistema imunológico também têm importância clínica (PAIXÃO LA; DOS SANTOS CASTRO, 2016.).

988

Um fator importante a ser destacado em relação à desregulação da microbiota intestinal é a má absorção, porque o estômago produz ácido estomacal suficiente para combater as bactérias patogênicas ingeridas na alimentação. No entanto, outros fatores como o abuso de laxantes, consumo excessivo de alimentos crus, exposição com frequência a toxinas ambientais, disponibilidade de material fermentável e o sistema imunológico também têm importância clínica. (PAIXÃO LA; DOS SANTOS CASTRO, 2016.).

Sendo assim, é importante frisar que o mau hábito alimentar, falta de atividade física, o uso constante e desregular de antibióticos e suplementos alimentares podem colaborar para o desenvolvimento de doenças crônicas como obesidade, alergias e doenças inflamatórias do intestino. (PEREIRA IG e FERREZ IAR, 2017; HOLECEK M, 2013). **figura 4** a seguir mostra os fatores afetam o intestino e causam disbiose:

**Figura 4:** Fatores que afetam o intestino e causam disbiose



Fonte: Ananthakrishnan (2015).

### 3.4 Obesidade

A obesidade é uma patologia que acomete todas as classes sociais, como também pessoas de várias faixas etárias. É uma das doenças crônicas não transmissíveis que se tornou uma epidemia mundial (COSTA, 2014).

Considerada um problema de saúde pública (WHO, 2012). A prevalência de excesso de peso e obesidade está aumentando em um ritmo alarmante em muitos países. Em âmbito mundial, entre 1980 e 2014, a proporção de obesos mais que duplicou. O aumento da prevalência de obesidade encontra explicações nas mudanças comportamentais ocorridas nas últimas décadas, sobretudo devido à alimentação inadequada e ao sedentarismo (World Health Organization, 2015).

Aspectos associados ao excesso de peso, tais como hipertensão, diabetes, colesterol elevado, asma e demais transtornos crônicos potencializam os problemas tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes (YAMAKI et al, 2011).

Pesquisadores afirmam que essa patologia pode ter relação com o genoma humano, porém há indícios que outros fatores podem estar relacionados com o desenvolvimento da obesidade, a exemplo da microbiota intestinal (RODRIGUES, 2011).

A microbiota intestinal humana desempenha um papel importante na saúde humana e sua modulação da microbiota intestinal pode ser usada para tratamento e prevenção de uma série de doenças, e sua eficácia dependerá da etiologia da doença (PATEL e DUPONT, 2015).

A obesidade é uma doença inflamatória mediada pelo estresse oxidativo e agentes inflamatórios que modificam a estrutura intestinal alterando bactérias boas e aumentando bactérias obesogênicas como as Bacteroidetes e as Firmicutes, respectivamente. Assim a ação de microorganismos benéficos como os probióticos das espécies *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* seriam importantes para a diminuição destas manifestações sistêmicas (OLIVEIRA et al, 2017).

Em sua diretriz a Associação Brasileira para Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica – ABESO apresenta como ações, após o diagnóstico, a mudança no estilo de vida com os tratamentos farmacológicos necessários, tratamentos dietéticos, terapias cognitivo-comportamentais, tratamentos cirúrgicos e ainda terapias heterodoxas e suplementos nutricionais para auxiliar a perda de peso. Práticas diferentes de diretrizes que ressaltavam a restrição calórica para a perda de 5% a 10% de perda de peso em até 6 meses, porém com consequente reganho de peso após tal período (ABESO, 2016).

Desse modo são necessárias ações complementares além das utilizadas para a condução e prevenção da obesidade. Como resposta a esta necessidade, nos últimos anos vem se estudando o vínculo entre a obesidade e a constituição da microbiota intestinal (CLARKE SF et al, 2012).

A microbiota intestinal possui capacidade de quebrar moléculas alimentares não digeridas em metabólitos como ácidos graxos de cadeia curta, além de sintetizar vitaminas de importância para a saúde do homem. O mecanismo exato pelo qual a microbiota intestinal contribui para a obesidade ainda é incerto. No entanto, foi sugerido que as principais rotas sob influência da microbiota intestinal que poderiam contribuir para o desenvolvimento da obesidade são a oferta de calorias extras, aumento da atividade da lipoproteína lipase (LPL), lipogênese, aumento da permeabilidade intestinal, endotoxemia e sistema endocanabinóide (BORONI MOREIRA et al.,

2012).

A microbiota de indivíduos obesos pode ser mais eficiente em extrair energia a partir de uma determinada dieta do que a microbiota de indivíduos normais. Entre as mudanças ligadas à maior extração de energia estão: a fermentação microbiana de polissacarídeos dietéticos que não podem ser digeridos pelo hospedeiro, a absorção intestinal subsequente de monossacarídeos e ácidos graxos de cadeia curta, a sua conversão em lipídios mais complexos no fígado e a regulação microbiana dos genes que promovem a deposição de lipídios em adipócitos (LEY et al., 2006; TURNBAUGH et al., 2006; MUÑOZ; DIAZ; TINAHONES, 2016).

Em resumo, os agentes dietéticos para a modulação do microbioma intestinal são ferramentas essenciais no tratamento da obesidade e podem levar a reduções significativas no IMC, peso e massa gorda. Mais estudos são necessários para identificar a dose e a duração ideais da suplementação e avaliar a durabilidade desse efeito. peso e massa gorda (LAZAR V et al, 2019).

Os estudos sobre a relação da microbiota intestinal e a obesidade ainda são limitados, porém há como resultados importantes à ação da intervenção da microbiota intestinal na quantidade de calorias ingeridas em excesso, o aumento da lipoproteína lipase (LPL) aumentando a inflamação sistêmica, a atividade elevada de lipogênese e o sistema endocarinóide (BCE) que regula processos fisiológicos em todo o organismo como a dor, o humor e o apetite (BLAUT & KLAUS, 2012).

991

Os dados de pesquisa atual sobre a nutrição de precisão / personalizada sugerem que as intervenções dietéticas, incluindo a administração de pré, pró e simbióticos, bem como o tratamento com antibióticos, devem ser adaptados individualmente para prevenir doenças crônicas com base no histórico genético, alimentos e consumo de bebidas, ingestão de nutrientes, microbioma, metaboloma e outros perfis ômicos (MUSCOGIURI, 2019).

A atividade antiobese dos probióticos pode estar associada à sua capacidade de alterar a microbiota intestinal, remodelar o metabolismo energético, alterar a expressão de genes relacionados à termogênese, metabolismo da glicose e metabolismo lipídico e alterar a atividade do nervo parassimpático. Mais pesquisas intensas são necessárias para descobrir a melhor mistura de probióticos ou simbióticos e a dosagem ideal e a duração da intervenção para reduzir a obesidade e prevenir a recorrência da condição de obesidade (JUNG S, 2015).

### 3.5 Ansiedade

A ansiedade é uma resposta a um estado de estresse que pode levar os indivíduos a mudanças de

comportamentos como a busca de alimentos visando o alívio do estado de estresse, levando a um descontrole da ingestão do alimento, característica do transtorno de compulsão alimentar (CASSIA; BARBOSA, 2019).

Nas pessoas com transtornos de ansiedade, alterações de apetite ou do padrão do consumo alimentar não são sintomas principais para o diagnóstico entretanto sua presença não é rara, trazendo enorme prejuízo ao estado de saúde geral. Portanto é importante evidenciar que os estados de ansiedade estão relacionados a alterações fisiológicas ligadas às atividades de sistemas neurobiológicos de defesa e resposta ao estresse, podendo repercutir tanto na imunidade como em funções metabólicas como apetite e termogênese (DE CARVALHO FURTADO; DA SILVA; WALFALL, 2018).

Nesse sentido, a ingestão de probióticos, modula o eixo da microbiota intestino- cérebro, podendo afetar a atividade, humor e comportamento, portanto, essa suplementação pode ser benéfica contra distúrbios psicológicos e transtornos de ansiedade. Para esse fim, *Lac tobacillus*, *Bifidobacterium* e outras espécies foram usadas em estudos como suplementos probióticos para melhorar a biodiversidade e a saúde da microbiota intestinal e para tratar distúrbios de ansiedade, através da melhoria do equilíbrio do eixo da microbiota intestinal obtendo o título psicobióticos (GUALTIERI *et al.*, 2020).

É possivelmente através do nervo vago que todos estes processos poderão influenciar a atividade, o nervo vago, também designado de X nervo craniano, é o maior nervo do sistema parassimpático e inerva órgãos do pescoço, tórax e abdômen, coordenando diversas funções vitais do organismo. É responsável pela manutenção da homeostase metabólica através da regulação do ritmo cardíaco, da motilidade gastrointestinal e da produção das suas secreções, da produção da glicose hepática e da produção das secreções pancreáticas (Yarandi *et al.*, 2016).

Vários estudos animais evidenciaram a comunicação entre a microbiota intestinale o SNC através do nervo vago, verificando-se que na infecção intestinal com certos microrganismos patogênicos como *Campylobacter jejuni*, *Salmonella Typhimurium* ou *Citrobacter rodentium*, até ansiedade e no qual a informação é transmitida do intestino ao cérebro através do nervo vago (Goehler *et al.*, 2005; X. Wang *et al.*, 2002).

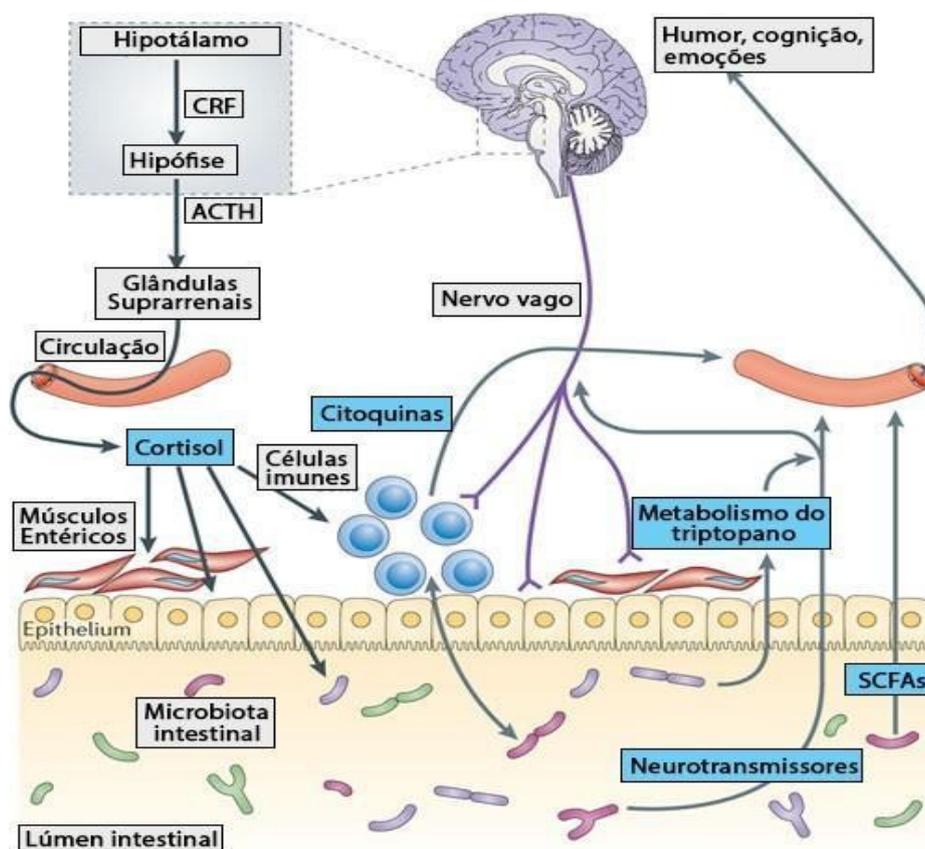
Como foi referida anteriormente, a comunicação ao longo do eixo intestino- cérebro é bidirecional, portanto da mesma forma que a microbiota intestinal pode influenciar o cérebro através dos mecanismos apresentados, também o cérebro pode alterar o funcionamento do intestino e ter algum impacto na microbiota. O SNC e mais especificamente o eixo hipotálamo-hipófise ou “hypothalamic pituitary adrenal axis” (HPA), podem ser ativados em resposta a fatores ambientais tais como emoções ou stress, sendo que o eixo hipotálamo-hipófise é considerado o principal eixo

eferente que controla as respostas adaptativas do organismo a qualquer estímulo stressante (Tsigos & Chrousos, 2002).

A ativação deste eixo leva à produção de fator de liberação de corticotrofina - “corticotropin releasing factor” (CRF) - pelo hipotálamo, estimula a secreção da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) pela hipófise que, por sua vez, leva à liberação de cortisol pelas glândulas suprarrenais (Burke, Davis, Otte, & Mohr, 2005).

O cortisol é a principal hormônio responsável pela resposta ao stress, afetando muitos órgãos incluindo o cérebro. Também afeta as células imunitárias, levando à produção de citocinas, pode alterar a permeabilidade do intestino e a sua função de barreira, o que permite a modificação da microbiota (Cryan & Dinan, 2012).

Figura 5: Hipotálamo e microbiota



Fonte: Cryan e Dinan (2012).

A **tabela 3** a seguir ilustra alguns estudos realizados com o objetivo de comparar a importância dos bióticos e seus resultados em várias vertentes:

**Tabela 3: Bióticos e seus resultados.**

Título (Autor, Ano)	Objetivo da pesquisa	Tipo de estudo	Resultados Encontrados
<p>Os efeitos dos probióticos na saúde mental e no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal: um ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em trabalhadores petroquímicos. MOHAMMADI <i>et al.</i>, 2016.</p>	<p>Determinar os efeitos do iogurte probiótico e da suplementação de cápsulas probióticas multiespécies na saúde mental e no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em trabalhadores petroquímicos.</p>	<p>Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo</p>	<p>A administração de probióticos através de iogurte probiótico 100 g/dia (<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5 e <i>Bifidobacterium lactis</i> BB12 com um total de no mínimo <math>1 \times 10^7</math> UFC) ou cápsula probiótica (<i>Actobacillus casei</i> <math>3 \times 10^3</math>, <i>L. acidophilus</i> <math>3 \times 10^7</math>, <i>L. Rhamnosus</i> <math>7 \times 10^9</math>, <i>L. bulgaricus</i> <math>5 \times 10^8</math>, <i>Bifidobacterium breve</i> <math>2 \times 10^{10}</math>, <i>B. longum</i> <math>1 \times 10^9</math>, <i>S. thermophilus</i> <math>3 \times 10^8</math> CFU / g e 100 mg fruto-oligossacarídeo) + 100 g/dia de iogurte convencional por 6 semanas apresentou melhoria significativa nas pontuações na escala de depressão, ansiedade e estresse (DASS), <math>p=0,007</math> e <math>p=0,001</math> respectivamente, mas não afetou o hipotálamo - eixo pituitário-adrenal.</p>
<p>Efeito do <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 na Gravidez nos Sintomas Pós-parto de Depressão e Ansiedade: Um Estudo Randomizado Duplo-Cego Controlado por Placebo. SLYKERMAN <i>et al.</i>, 2017.</p>	<p>Avaliar o efeito de <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 (HN001) administrada na gravidez e no pós-parto sobre os sintomas de depressão e ansiedade materna no período pós-parto.</p>	<p>Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo</p>	<p>As mulheres (n=193) que receberam <i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001 (<math>6 \times 10^9</math> UFC) até 6 meses após o parto apresentaram uma prevalência significativamente menor de sintomas de ansiedade pós-parto, durante e após a gravidez do que naquelas que receberam placebo, conforme o STAI6, questionário de triagem de ansiedade.</p>

<p>Evidências de uma nova formulação psicobiótica na composição corporal e ansiedade. COLICA <i>et al.</i>, 2017.</p>	<p>Avaliar os efeitos de uma nova formulação psicobiótica sobre a composição corporal dos indivíduos e a modulação de ansiedade nos pacientes antes e pós-tratamento.</p>	<p>Estudo prospectivo randomizado</p>	<p>Os grupos de pacientes que utilizaram o psicobiótico apresentaram melhorias expressivas tanto na composição corporal quanto no nível de ansiedade. Deixando claro que pacientes que combinaram dieta e psicobiótico, melhoraram a ansiedade.</p>
<p>Perfil alterado da microbiota intestinal em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada. JIANG <i>et al.</i>, 2018.</p>	<p>Realizar uma análise comparativa sistemática do microbioma intestinal em pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e controles saudáveis (HCs).</p>	<p>Estudo prospectivo</p>	<p>Nos pacientes com transtorno de ansiedade houve um desequilíbrio microbiano, crescimento excessivo de bactérias gram negativas (patogênicas) como <i>Escherichia</i>, <i>Shigella</i>, <i>Fusobacterium</i> e <i>Rinococcus</i> graves enquanto bactérias associadas ao um status saudáveis encontraram-se reduzidas.</p>
<p>A relação intestino-cérebro: Investigando o efeito de probióticos multiespécies na ansiedade em um estudo randomizado controlado por placebo de adultos jovens e saudáveis. TRAN <i>et al.</i>, 2019.</p>	<p>Examinar os efeitos dos probióticos (vendidos normalmente) como um todo sobre a saúde psicológica, especialmente sobre a ansiedade e os fatores relacionados com controle da ansiedade.</p>	<p>Estudo randomizado, duplo-cego</p>	<p>Os resultados concluíram que, como um todo, os probióticos podem reduzir consideravelmente a ansiedade e controlar os fatores que influenciam o seu aparecimento, como é o caso da preocupação, do pessimismo, da tristeza. O estudo indica, também, um possível efeito platô na dosagem em relação a melhora da ansiedade, e que tal melhora talvez seja mais notada em paciente com alto grau de ansiedade.</p>

**Fonte:** Autores

No estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, foi avaliado as propriedades do *Lactobacillus plantarum* DR7 e seus mecanismos de acompanhamento em adultos estressados, com o objetivo de identificar o alívio do estresse em conjunto ao consumo de *Lactobacillus plantarum* DR7. O grupo que recebeu a suplementação de *Lactobacillus plantarum* DR7 ( $1 \times 10^9$  CFU / dia) reduziu os sintomas de ansiedade ( $P = 0,001$ ), nível de cortisol plasmático, citocinas pró-inflamatórias plasmáticas, como interferon- $\gamma$  e fator de crescimento transformador- $\alpha$  e aumentou citocinas

antiinflama- tórias plasmáticas, como a interleucina 10 ( $P < 0,05$ ) em comparação com o grupo placebo. A administração de DR7 aumentou a serotonina via, conforme observado por expressões reduzidas de plasmadopamina  $\beta$ -hidroxilase (DBH), tirosina hidroxilase (TH), indoleamina 2,3-dioxigenase e triptofano 2,3-dioxigenase acompanhada por aumento da expressão de triptofano receptor de hidroxilase-2 e 5-hidroxitriptamina-6 (CHONG *et al.*, 2019).

Probiótico *Lactobacillus plantarum* P8 aliviou o estresse e a ansiedade enquanto melhora a memória e a cognição em adultos estressados: um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Os adultos estressados ( $n=52$ ) que receberam por 12 semanas *Lactobacillus plantarum* P8 (10 log UFC/dia) apresentaram significativamente menores escores de ansiedade em comparação com o placebo na semana 4 e 12 ( $P < 0,05$ ), o grupo probiótico reduziu os níveis de ansiedade de moderado na semana 0 para normal na semana 12, enquanto o placebo reduziu apenas de moderado na semana 0 para leve em semana 12. Um total de 13 itens designados para ansiedade no questionário DASS- 42 foram significativamente reduzidos no grupo probiótico ( $P < 0,05$ ) (LEW *et al.*, 2019).

Psicobióticos regulam os sintomas de ansiedade em portadores do alelo A do gene IL-1  $\beta$  : um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo. Após a intervenção de 12 semanas com suplementação de probióticos, houve uma melhora nos parâmetros psicométricos. A pontuação total da Avaliação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) foi significativamente reduzida nos indivíduos que consumiram a formulação probiótica em comparação com os resultados do grupo controle. Além disso, a mistura probiótica diminuiu a porcentagem de pacientes ansiosos mais do que no grupo que recebeu o placebo (GUALTIERI *et al.*, 2020).

## CONCLUSÃO

A utilização de Bióticos (probióticos, prebióticos e simbióticos) em forma de suplementação ou alimentação, no qual reside em grande parte de frutas, legumes e fermentados como kefir ou kombucha, mostrou ter eficácia no tratamento da disbiose e consequentemente da obesidade e ansiedade por conseguinte uma microbiota inflamada, oriunda exclusivamente de uma disbiose apresenta uma diversidade de microrganismos

patológicos ou inflamatórios, dado que a mesma manifesta-se em pessoas com um estilo de vida inadequado, alimentação desbalanceada, obesidade e outros. O resultado de uma disbiose em uma microbiota inflamada pode surgir de uma obesidade ou o contrário, pois a estrutura da microbiota por ser modificável, implica na mudança dos microrganismos estáveis para inflamatórios, como as bactérias obesogênicas, Bacteroidetes e as Firmicutes, e benéficas como os probióticos das espécies *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Dentro do âmbito psicossomático a ansiedade advém de uma série de fatores, sendo sociais, políticos, financeiros e vários, entretanto no aspecto fisiológico o corpo humano possui conexões intestino – cérebro (eixo vago), no qual estão intimamente ligados a sensações, gostos, prazeres e outros.

Nesse sentido, a ingestão de bióticos, modula o eixo da microbiota intestino-cérebro, podendo afetar a atividade física, humor e comportamento, onde acontece por meio de fatores metabólicos e neurotransmissores, como cortisol e corticotrofina. Uma alimentação adequada contém nutrientes necessários para homeostase corporal implica em uma microbiota saudável, entretanto o intestino possui diversos microrganismos, que possuem funções e a utilização de bióticos dentro do plano alimentar resulta em uma microbiota ainda mais saudável.

## REFERÊNCIAS

1. \_\_\_\_\_ 10 facts on obesity. Geneva, 2012. Disponível em: Acesso em: 6 set.2012.
2. ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes brasileiras de obesidade. São Paulo, 4<sup>o</sup> ed, 2016.
3. ASHRAF, S. et al. Functional & technological aspects of resistant starch. *Pakistan Journal of Food Sciences*. V22, n2, p90-95. 2012.
4. Blaut M, Klaus S. Intestinal microbiota, and obesity. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 2012; 209: 251-273.
5. BORONI MOREIRA, A. P. et al. Gut microbiota and the development of obesity. *Nutrición Hospitalaria*, v. 27, n. 5, p. 1408-1414, sep/oct. 2012.
6. CHONG, et al. *Lactobacillus plantarum* DR7 alleviates stress and anxiety in adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Beneficial Microbes* is now a transformative journal, Pages: 355 – 373, March 18, 2019
7. Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K, Ross PR, Shanahan F, O’toole PW, et al. The gut

- microbiota and its relationship to diet and obesity: new insights. *Gut Microbes*, 2012; 3 (3): 186–202
8. COLICA, camila, et all. Antioxidant Effects of a Hydroxytyrosol-Based Pharmaceutical Formulation on Body Composition, Metabolic State, and Gene Expression: A Randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled Crossover Trial. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/omcl/>>. Acesso em: 20, setembro de 2021.
  9. COSTA, M. C. et al. Práticas alimentares associadas ao baixo risco cardiometabólico em mulheres obesas assistidas em ambulatórios de referência do Sistema Único de Saúde: estudo de caso- controle. *Epidemiologia E Serviços de Saúde*, Brasília, v. 23, n. 1, p. 67-78. jan./mar. 2014
  10. Disponível em: <http://www.ajcn.org/cgi/reprint/73/2/361S?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=probiotics+prebiotics&andorexactfulltext=and&searchid>
  11. FLESCH, A.G.T., POZIOMYCK A.K; DAMIN, D.C. O Uso Terapêutico dos Simbióticos. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. p. 206-209, 2014.
  12. FREIRES, Thayná; TOLENITO, Ana; Oliveira, Bruna. Bactérias ácido láticas suas características e importância: revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, p.1-19, n. 11, e513101119964, 2021.
  13. Giovanna Muscogiuri, Elena Cantone ,Sara Cassarano ,Dario Tuccinardi ,Luigi Barrea ,Silvia Savastano ,Annamaria Colao . Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int J Obes Supp*. 2019;9: 10–19.
  14. GOMES, Débora, et al. Alteração na microbiota intestinal e patologias associadas: importância do uso de prebióticos e probióticos no seu equilíbrio. **Temas em Saúde**, v. 19, p.22-40, n.6, ISSN 2447-213, João Pessoa, 2019.
  15. GUALTIERRI, et all. Psychobiotics Regulate the Anxiety Symptoms in Carriers of Allele A of IL-1 $\beta$  Gene: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Microbiota and Immune System Crosstalk in Health and Disease*, 2019.
  16. HOUEISS P, et all. Comparative Study for Probiotics and Symbiotics Versus Placebo in Pediatrics Acute Diarrhea: Randomized Controlled Trial. *International Journal of Clinical Pediatrics*. Pages 21-28, 2018.
  17. JIANG, yin, et all. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *Ebiomedicine*. V 104, Pages 130-136, September 2018.
  18. Jung S, Lee YJ, Kim M, Kwak JH, Lee J, et al. Supplementation with two probiotic strains, *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032, reduced body adiposity and Lp-PLA2 activity in overweight subjects. *J. Funct. Foods*. 2015; 19: 744–752.

19. KAREB, et all. Effect of electro-activated sweet whey on growth of Bifidobacterium, Lactobacillus, and Streptococcus strains under model growth conditions. Volume 103, Pages 316-325, January 2018.
20. KARKOW FJA, FAINTUCH J, KARKOW AGM. Probióticos: perspectivas médicas. Rev AMRIGS. 2007 jan/mar; 51:38- 48.
21. Lazar V, Ditu L, Pircalabioru G, Picu A, Petcu L, Cucu N, Chifiriuc M. Gut Microbiota, Host Organism, and Diet Trialogue in Diabetes and Obesity. *Frontiers in Nutrition*. 2019; 6: 21.
22. LEW, lee, et all. Probiotic Lactobacillus plantarum P8 alleviated stress and anxiety while enhancing memory and cognition in stressed adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Nutricional*. V 38, Issue 5, Pages 2053-2064, October 2019.
23. LEY, R. E. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*. v. 444, n. 7122, p. 1022-1023, dec. 2006.
24. LIMA, Priscila; CERQUEIRA, Bárbara; REGIS, Francisco. A influência da microbiota intestinal na prevenção do câncer de cólon. *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 47(1), p.182-197, janeiro-março de 2018.
25. LIMA, Taís Cristina Cunha de. **Benefícios dos Probióticos para a saúde humana**. Rio de Janeiro, 2017, 39p. Trabalho de Conclusão do Curso de Graduação em Nutrição, Centro Universitário IBMR/Laureate International Universities.
26. LOBÃO N, M. O uso de simbióticos como recurso ergogênico para atletas de futebol [monografia de conclusão de curso]. Rio de Janeiro: Curso de pósgraduação Lato sensu da VP Consultoria Nutricional da Universidade Cruzeiro do Sul; 2008.
27. MARTINEZ, R. C. R. Atualidades em Ciências de Alimentos e Nutrição para Profissionais da Saúde. São Paulo, Varela, p. 59-103, 2015
28. MOHAMMADI, akbar, et all. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *An International Journal on Nutrition, Diet and Nervous System*, v 19, 2016.
29. MUÑOZ, G. A.; DIAZ, P. C.; TINAHONES, F. J. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*, v. 63, n. 10, p. 560-568, 2016.
30. NETO, Herberto, et al. A microbiota intestinal e sua interface no sistema imunológico. *Revista oficial da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia ASBAI*, V. 3-4, p. 1-18, outubro- dezembro, 2019.
31. NEUHANNING, Camila, et al. Disbiose Intestinal: Correlação com doenças crônicas da atualidade e intervenção nutricional. *Res., Soc. Dev.* 2019; 8(6):e25861054.
32. NIKBAKHTE, et all. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: a systematic

- review and meta-analysis of controlled trials. *European journal nutritional*. V 57, pages 95-106, 2018.
33. Oliveira JMS, Santos GM, Saldanha NMVP, Sousa PVL, Carvalho ACS. Efeitos de probióticos no tratamento da obesidade. *Revista Eletrônica da FAINOR: Vitória da Conquista*, 2017; 10 (2): 154-165.
34. PANTOJA, Caroline, et al. Diagnóstico e tratamento de disbiose: Revisão Sistemática. *Revista Eletrônica Acervo Saúde / Electronic Journal Collection Health*, Belém-Pará, v. sup.32, p.1- 7, SSN 2178-2091, 2019.
35. PATEL, R.; DUPONT, H. L. New approaches for bacteriotherapy: prebiotics, newgeneration probiotics, and synbiotics. *Clinical Infectious Diseases*, v. 60, n. 2, p.108-121, 2015.
36. PIMENTEL, T. C; GARCIA S; PRUDENCIO S. H. Aspectos funcionais, de saúde e tecnológicos de frutanos tipo inulina. B. CEPPA. Curitiba. V30, n1, p103-118. Jun 2012.
37. Raizel R, Santini E , Kopper AM ,Filho ADR. Efeitos do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos para o organismo humano. *Revista ciência e saúde*. 2011; 4(2): 66-74.
38. RODRIGUES, A. Microbiota Intestinal e sua Possível Relação com a Obesidade. *Abeso*, v. 1, n.1, p. 5-7, out. 2011.
39. SANTA, Cecília; CARVALHO, Rebeca; NASCIMENTO, Juliana. A importância da microbiota intestinal e seus efeitos na obesidade. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p.1-10, e52110616086, 2021.
40. Santos LC, Caçado IAC. Probióticos e prebióticos: vale a pena incluí-los em nossa alimentação! *SynThesis Revista Digital FAPAM*. 2009; 1(1): 308-317.
41. SANTOS, K.E.R; RICCI, G.C.L. MICROBIOTA INTESTINAL E A OBESIDADE. *Revista Uningá Review*, v. 26, n. 1, p.74-82. Maringá, 2016.
42. SCHREZENMEIR J, VRESE M. Probiotics, prebiotics and synbiotics – approaching a definition. *Am J Clin Nutr* [periódico na internet]. 2001 [capturado em 2010 out 20]; 73:361-4.
43. SLYKERMAN, et all. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in Pregnancy on Postpartum Symptoms of Depression and Anxiety: A Randomised Double-blind Placebo-controlled Trial. *EbioMedicine*, V 24, Pages 14-15, October 2017.
44. TALARICO, Silvia, et al. Bactéria anaeróbia na microbiota intestinal de crianças brasileiras. *Clínicas*, 72(3), p.154-160, dezembro de 2016.
45. TRAN, nhan, et all. The gut-brain relationship: Investigating the effect of multispecies

- probiotics on anxiety in a randomized placebo-controlled trial of healthy young adults. Elsevier, v 252, Pages 271-277, 1 June 2019.
46. TURNBAUGH, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, v. 444, n. 21, p. 1027-1031, dec, 2006.
  47. VANDENPLAS, Y. et al. Probióticos e prebióticos na prevenção e no tratamento de doenças em lactentes e crianças. *Jornal de Pediatria*. Rio de Janeiro. V87, n4, P292-300. 2011.
  48. Wagner NRF, Zaparolli MR, Cruz MRR, Schieferdecker MEM, Campos ACL. Mudanças na microbiota intestinal e uso de probióticos no pós-operatório de bypass gástrico em Y-de-Roux e gastrectomia vertical sleeve: uma revisão integrativa. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2018; 31(4): e1400. DOI: /10.1590/0102-672020180001e1400.
  49. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization; 2015...
  50. XINIAS I et al, 2018. A Synbiotic Infant Formula with High Magnesium Content Improves Constipation and Quality of Life. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, V 21, 2018.
  51. Yamaki, K., Rimmer, J., Lowry, B., & Vogel, L. (2011). Prevalence of obesity- -related chronic health conditions in overweight adolescents with disabilities. *Research in Developmental Disabi*.