

# probians

SUPLEMENTO ALIMENTAR DE *LACTOBACILLUS HELVETICUS*  
R0052 E *BIFIDOBACTERIUM LONGUM* R0175 EM CÁPSULA

**MONOGRAFIA CIENTÍFICA**



# probians

SUPLEMENTO ALIMENTAR DE *LACTOBACILLUS HELVETICUS* R0052 E *BIFIDOBACTERIUM LONGUM* R0175 EM CÁPSULA

CIÊNCIA E TECNOLOGIA  
QUE **CONECTAM** O EIXO  
CÉREBRO-INTESTINO.<sup>1,2,3</sup>



Auxilia na **REDUÇÃO**  
das sensações de  
**ANSIEDADE** e **ESTRESSE**.<sup>1,2,\*</sup>

# ÍNDICE

## MICROBIOTA E EIXO CÉREBRO-INTESTINO

INTRODUÇÃO _____	04
COMO NOSSO ORGANISMO É COLONIZADO? _____	06
COMO A MICROBIOTA EXERCE SEU EFEITO? _____	11
A DISBIOSE E O EIXO CÉREBRO INTESTINAL _____	14
COMO PODEMOS INTERVIR SOBRE A MICROBIOTA? _____	18
BIBLIOGRAFIA _____	29

## PSICOBÍÓTICOS E ANSIEDADE

A ANSIEDADE _____	22
ANSIEDADE NA HISTÓRIA _____	22
SINTOMAS DE ANSIEDADE _____	23
Os TRANSTORNOS DE ANSIEDADE _____	23
TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE _____	24
O PAPEL AUXILIAR DOS PSICOBÍÓTICOS NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE _____	25
CONSIDERAÇÕES FINAIS _____	27
FICHA TÉCNICA DO PRODUTO _____	28
BIBLIOGRAFIA _____	29

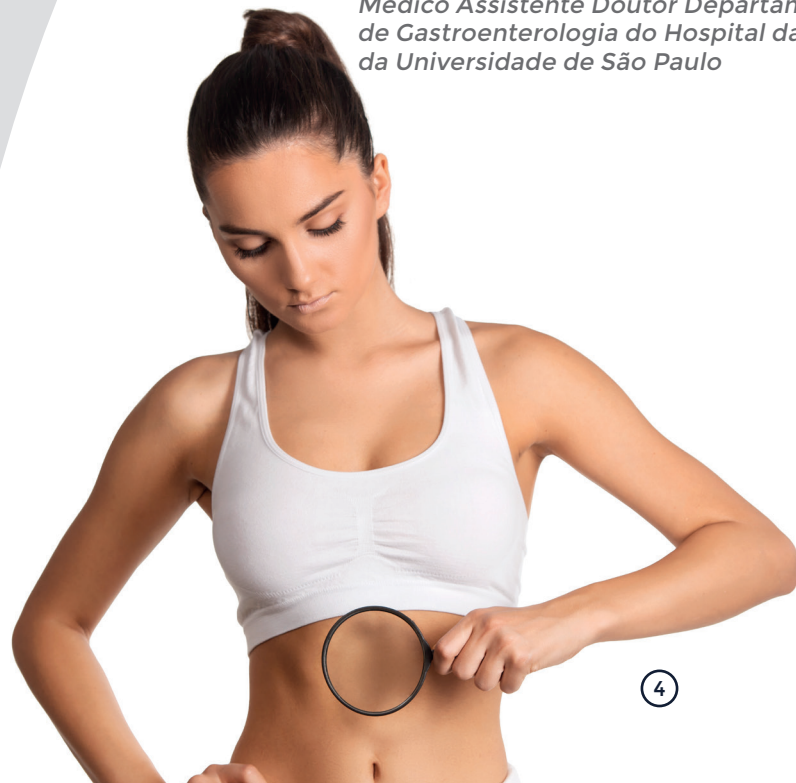


## MICROBIOTA E EIXO CÉREBRO-INTestino

**Dr. Ricardo Barbuti**

CRM-SP 66103

*Médico Assistente Doutor Departamento  
de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas  
da Universidade de São Paulo*



## INTRODUÇÃO

O interesse pelo estudo da microbiota, especialmente intestinal, parece ter sido despertado nos últimos 20 anos, especialmente entre os médicos. Nos anos que precederam esta transformação, o estudo dos microrganismos era basicamente limitado aos veterinários, biólogos e pela indústria alimentícia. Foi a partir do início dos anos 2000 que o estudo da microbiota começou a receber a devida importância, dando impulso a conhecimentos cada vez mais profundos e importantes. Nunca a existência humana ocorreu na ausência destes micróbios, chegando-se ao ponto do grande microbiologista Louis Pasteur afirmar que a nossa vida seria impossível na sua ausência ("Louis Pasteur século XIX"). Sabemos hoje que os sistemas expostos ao meio ambiente, como respiratório, gênito-urinário, pele, olhos e principalmente o tubo digestivo, apresentam-se colonizados por bactérias, fungos, arqueias, vírus e inclusive protozoários em uma quantidade que se aproxima de 1,5Kg de nosso peso corpóreo<sup>4</sup>.

# Microbiota Corpo Humano

## CONJUNTIVA

- Staphylococci coagulasa negativo
- Haemophilus spp
- Staphylococcus aureus
- Streptotoccus spp

## OUVIDO

- Stanphylococci coagulasa negativo
- Diphtherides
- Pseudomonas
- Enterobacteriaceae (ocasionalmente)

## NARIZ

- Staphylococci coagulasa negativo
- Streptococci viridans
- Straphylococcus aureus
- Neisseria spp
- Haemophilus spp
- Streptococcus pneumoniae

## PELE

- Staphylococci coagulasa negativo
- Diphtheroides
- Propionibacterium acnes
- Staphylococcus aureus
- Streptococcus spp
- Bacillus spp
- Malassezia furfur
- Candida spp
- Mycobacterium spp

## VAGINA

- Lactobacillus spp
- Peptostreptococcus spp
- Diphtheroides
- Streptococcus spp
- Clostridium spp
- Bacteriodes spp
- Candida spp
- Gardnerella vaginalis

## URETRA

- Staphylococci coagulasa negativo
- Diphtheroides
- Streptococcus spp
- Mycobacterium spp
- Bacteriodes spp
- Fusobasterium spp
- Peptostreptococcus spp

## CAVIDADE ORAL E OROFARINGE

- Streptococci viridans
- Straphylococci coagulasa negativo
- Veillonella spp
- Fusobacterium spp
- Treponema spp
- Porphyromonas spp
- Prevotella spp
- Neisseria spp
- Branhamella catarralis
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococci & hemolitico
- Candida spp
- Haemophilus spp
- Diphtheroides spp
- Actinomyces spp
- Eikenella corrodens
- Staphylococcus aureus

## CAVIDADE GÁSTRICA

- Streptotoccus
- Staphylococcus
- Lactobacillus
- Peptostreptococcus

## INTESTINO DELGADO

- Lactobacillus spp
- Bacteriodes spp
- Clostridium spp
- Mycobaterium spp
- Enterococci
- Enterobacteriaceae

## INTESTINO GROSSO

- Bacteriodes spp
- Fusobacterium spp
- Clostridium spp
- Peptostreptococcus spp
- Escherichia coli
- Klebsiella spp
- Proteus spp
- Lactobacillus spp
- Enterococci
- Streptococcus spp
- Pseudomonas spp
- Acinetobacter spp
- Staphylococci coagulasa aureus
- Staphylococcus aureus
- Mycobacterium spp
- Actinomyces spp

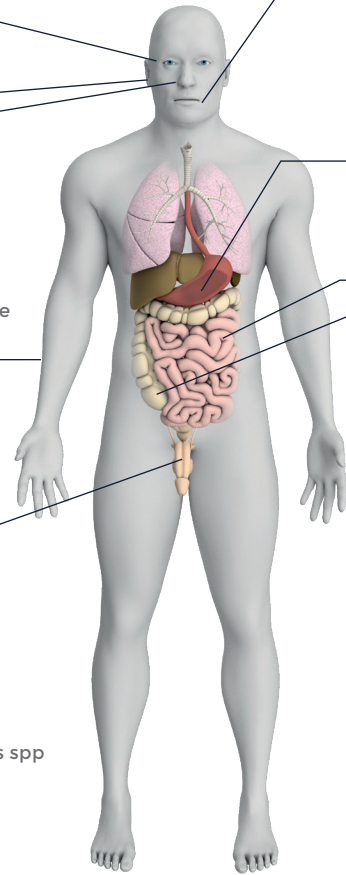


Figura 1:

## Microbiota do corpo humano

(Adaptado de "Prescott's Principles of Microbiology", Willey, Sherwood, Woolverton; McGraw-Hill, 2009)

## COMO NOSSO ORGANISMO É COLONIZADO?

Embora ainda seja um tema controverso, existem várias evidências na literatura de que a colonização de nosso organismo, pode acontecer ainda dentro do útero materno, mesmo sem haver qualquer sinal de ruptura da barreira amniótica, podendo estes microrganismos chegar ao interior do útero via canal vaginal ou mesmo via hematogênica.

Entretanto, parece não haver dúvida que a colonização de fato se inicia durante o nascimento. O tipo de parto está relacionado com diferentes tipos de colonização.

Crianças nascidas de parto normal serão inicialmente colonizadas por bactérias do períneo da mãe (microbiota vaginal e intestinal), enquanto que no parto cesariano, serão as bactérias do hospital, da equipe que fez o parto e da pele do abdome materno os primeiros a serem recebidos pela criança, sendo inclusive, o trabalho de parto em si, considerado de suma importância, para que esta colonização inicial seja feita de modo considerado saudável.

O estresse do parto parece estar diretamente relacionado com produção de gama variada de citocinas e hormônios que por sua vez se relacionam com a presença de diferentes microrganismos.

A cesariana está relacionada com menor número de citocinas produzidas, quando comparado ao parto normal.

Crianças nascidas de parto cesárea, principalmente partos programados, sem rotura da bolsa amniótica e sem trabalho de parto, tendem a ter chance maior de desenvolver doenças alérgicas, autoimunes, degenerativas, metabólicas, tanto intestinais como extra intestinais, incluindo obesidade, magreza excessiva e doenças cognitivas.



A diferença de colonização nesta fase tende a desaparecer no decorrer do primeiro ano de vida, embora existam evidências que tais diferenças possam permanecer até os 7 anos de idade<sup>4-8</sup>.

Um outro fator a ser considerado é o tempo de gestação. Crianças prematuras apresentam um perfil de microbiota diferente de não prematuros, estando mais vulneráveis a infecções e outras complicações metabólicas.

Além de óbvio atraso na maturação dos vários sistemas, os prematuros permanecem mais tempo no hospital, recebem mais antibióticos e outros medicamentos e usualmente tem aleitamento natural postergado ou ausente, o que repercute diretamente na quantidade, diversidade e tipo de microrganismos que irão colonizar o recém-nascido<sup>8</sup>.

A amamentação natural é outra variável essencial para o desenvolvimento de microbiota adequada. Embora se procure cada vez mais, fórmulas lácteas que possam substituir o leite materno, ainda temos um longo caminho para que isto seja possível.

O leite natural apresenta em sua composição lactobacilos e carboidratos conhecidos como “human milk oligosaccharides” (HMO). Cada mãe apresenta um tipo de leite, com diferentes lactobacilos e quantidades e tipos variáveis destes HMOs, além de diferentes lipídeos e proteínas.

HMOs funcionam como prebióticos, estimulando o crescimento e o desenvolvimento de bactérias benéficas, ligam-se a receptores específicos da mucosa intestinal que poderiam ser ocupados por bactérias patogênicas, dificultando, por exemplo, o aparecimento de infecções (Figura 2).

Além disso, eles apresentam efeito imunomodulador importante, controlam o desenvolvimento de nosso sistema imune, modificam a proliferação e diferenciação de células intestinais, participando inclusive na formação de nosso sistema nervoso central.

Crianças que recebem aleitamento materno, tendem a apresentar, pelo menos inicialmente, quociente de inteligência superior às que não recebem este leite. Existem evidências convincentes de que o aleitamento materno e o parto normal apresentam efeito protetor contra infecções virais e bacterianas, tornam menos frequente o desenvolvimento de doenças alérgicas, autoimunes, entre outras.

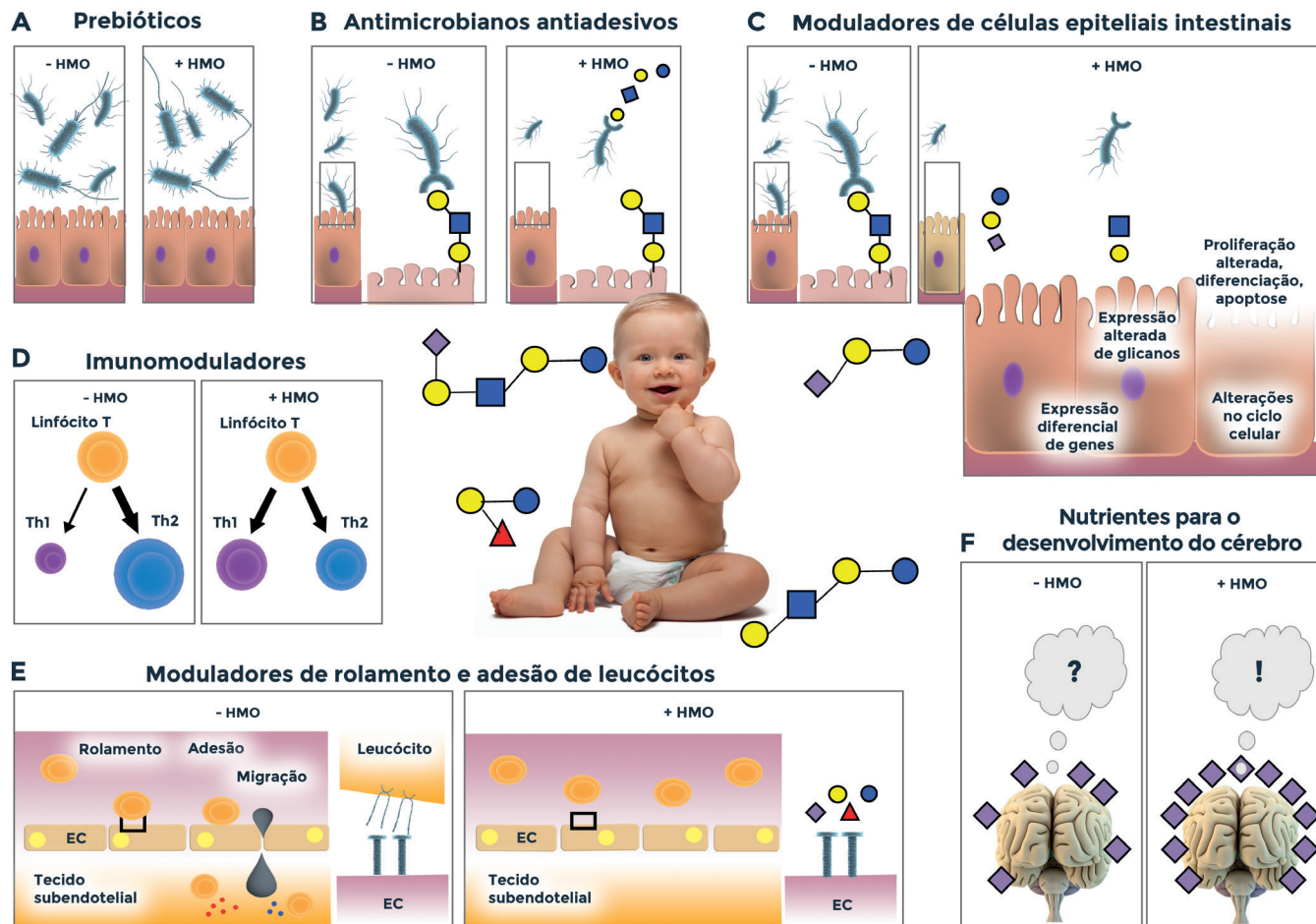
Do ponto de vista do tipo de microbiota desenvolvida no intestino da criança, o aleitamento natural promove maior presença de lactobacilos e bifidobactérias, clássicos exemplos de bactérias simbiotes, enquanto que o grupo que recebe fórmulas infantis, apesar de desenvolver inicialmente maior diversidade bacteriana, apresentará um predomínio de *Clostridia*, *Staphylococci*, *Bacteroides*, *Enterococci*, *Enterobacteria* e o gênero *Atopobium*, organismos com potencial efeito patogênico.

A expressão gênica também é diversa, no grupo amamentado com leite materno existe maior expressão de genes imunorreguladores e associados a processos metabólicos do que nos bebês que recebem fórmulas. Havendo diferença na microbiota, é lógico prever variações também na produção de ácidos de graxos de cadeia curta (AGCC).

Nas crianças com aleitamento artificial a produção de propionato e butirato parece ser superior do que nas com aleitamento natural<sup>5, 8-13</sup>.







**Figura 2:**

“Leite Humano *Oligosaccharides*” (HMO) funções.

Adaptado de “Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*. 2012;22(9):1147-62”.

À medida que a criança cresce, começa a ingerir diferentes tipos de alimento, desenvolve infecções, recebe vacinas, recebe antibióticos e outros fármacos, que vão aos poucos modulando o microbioma. Com o decorrer do tempo não só o número de microrganismos aumenta, com também sua diversidade, essenciais para o estabelecimento de uma microbiota saudável. De forma especial, a suspensão do aleitamento natural exclusivo traz grandes modificações no perfil microbiano.

A alfa-diversidade aumenta rapidamente, começam a aparecer microrganismos já típicos da microbiota dos adultos, com destaque para o *Faecalibacterium prausnitzii* e a *Akkermansia muciniphila*. A ingestão de alimentos sólidos parece representar um fator essencial para esta modificação. Especialmente os primeiros 1000 dias de vida são considerados fundamentais para formação do cerne de nossa microbiota.

Qualquer interferência neste triênio inicial, pode trazer impacto para o resto de nossas vidas. Desta forma, infecções que desenvolvemos na infância, uso de medicamentos que interfiram diretamente na imunidade, secreção ácido-péptica e na motilidade intestinal, aleitamento, tipos de alimentos, convívio com animais, clima, antibióticos, vacinas, etc., podem fazer com que a microbiota formada não seja a ideal<sup>8, 14-16</sup>.

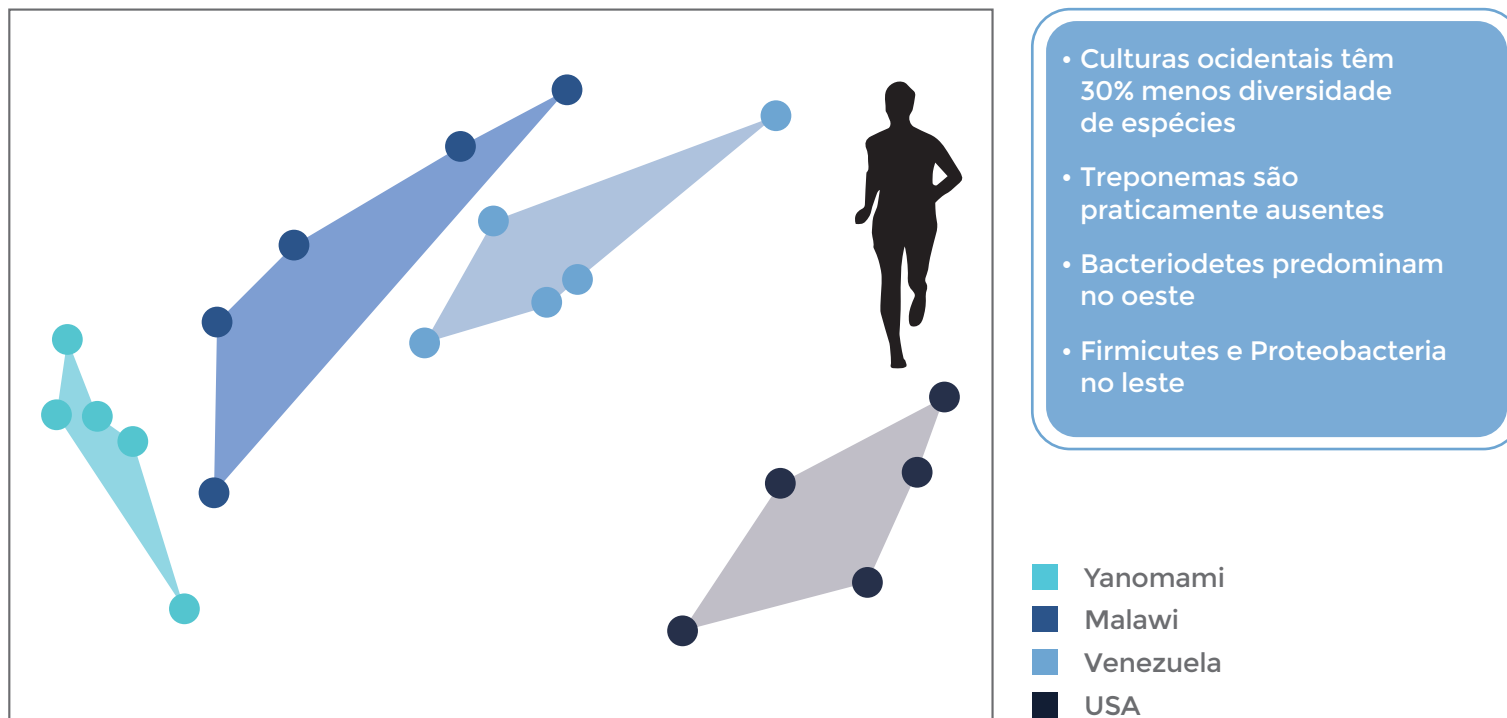
Quanto mais desequilibrada a microbiota materna, menos saudável será a microbiota da criança. Um tema bastante estudado nos últimos anos versa sobre a dieta materna e seu índice de massa corpórea, especialmente o ganho de peso durante a gestação. Filhos de mães com ganho de peso excessivo parecem apresentar microbiota bem diferente da observada em mães com índice de massa corpórea mais reduzido. Por fim, as características genéticas da criança também influenciam a formação de seu microbioma. Alguns trabalhos com gêmeos mono e dizigóticos sugerem que este fator também modula de forma direta o tipo de microrganismos que irão se desenvolver em nosso intestino<sup>8</sup>.

É importante também mencionar, que não somente as bactérias (bacterioma) são importantes neste processo. As participações de vírus (viroma), fungos (fungoma ou micoma), protozoários e até helmintos têm sido bastante estudadas. O viroma tem merecido destaque especial, existindo evidências na literatura de sua influência direta na formação do microbioma bacteriano, além de interferir na metabólica, já que os fagos atuam diretamente no DNA do hospedeiro, de bactérias e das arqueias.

Não existe ninguém com a mesma microbiota, de tal modo que hoje podemos considerar este conjunto de microrganismos como uma verdadeira impressão digital de cada um de nós. Nota-se ainda, clara diferença entre populações de diferentes origens, mesmo dentro de um mesmo país, mais ainda quando consideramos culturas diferentes, de diversas regiões.

Os vários perfis da microbiota encontrada estão diretamente relacionados com a nossa adaptação ao meio ambiente que vivemos. Assim, é extremamente difícil falarmos em uma microbiota saudável do ponto de vista geral. Nós temos a microbiota que merecemos ou necessitamos<sup>4, 17-20</sup>.

## Diversidade da microbiota



**Figura 3:**

Representação da microbiota em diferentes populações. Cada um de nós tem uma microbiota única. Tende a existir certo padrão de microbiota em cada população, havendo grandes diferenças entre diferentes grupos populacionais, mesmo dentro de um mesmo país (por exemplo venezuelanos de cidades industrializadas e nativos yanomamis).

Adaptado de "Davenport ER, Sanders JG, Song SJ, Amato KR, Clark AG, Knight R. *The human microbiome in evolution*. BMC Biol. 2017;15(1):127".

## COMO A MICROBIOTA EXERCE SEU EFEITO?

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

**Ação protetora** traduzida pela capacidade das bactérias "boas" em nos proteger de infecções por microrganismos patogênicos. Isto é conseguido deslocando-se patógenos (dois corpos não podem ocupar o mesmo lugar no espaço ao mesmo tempo), competindo por nutrientes, competindo por receptores e ainda produzindo fatores que interferem na sobrevivência de cepas patobiontes, por exemplo secretando bacteriocinas (antibióticos naturais) e outras colicinas, gerando ácidos graxos de cadeia curta (butirato, propionato, lactato, acetato, etc) a partir de fermentação de fibras solúveis, que reduzem o pH colônico e dificultam a proliferação de bactérias nefastas. A capacidade de algumas bactérias de formar biofilmes é sabidamente um dos fatores mais importantes na resistência antibiótica a várias infecções. Bactérias do "bem" podem interferir na formação de biofilmes de várias maneiras e assim permitir a ação antibiótica aumentando sua eficácia<sup>21-26</sup>.

A **função metabólica** é exercida através da promoção da diferenciação de células epiteliais intestinais, metabolização de eventuais carcinógenos presentes na dieta, sintetização ou facilitação da absorção de vitaminas e de outros nutrientes e oligoelementos.

**Algumas cepas são capazes de produzir hormônios e neurotransmissores e, provavelmente, interferem diretamente na função de vários órgãos e seus produtos tais como adrenal, hipófise, tireoide, gônadas, etc.**

Deste modo, modificam diretamente nosso metabolismo, estando diretamente relacionadas com várias afecções metabólicas como obesidade e diabetes.



Várias bactérias podem ainda interferir na função dos chamados receptores nucleares (RN), os quais formam

uma superfamília de proteínas que funcionam como fatores transcritores, modificando a expressão e atividade de genes alvo. Vários produtos da microbiota se ligam a estes RN modificando sua ação, podemos assim destacar os “peroxisome proliferator activated receptors” (PPARs) que interferem no controle da produção de energia, inflamação e imunomediação, receptores de vitamina D (VDR, NR1I1), receptores xenobioticos (PXR, NR1I2, CAR), receptores esteroides, receptores de estrógenos, receptores de hormônios tiroidianos, etc.

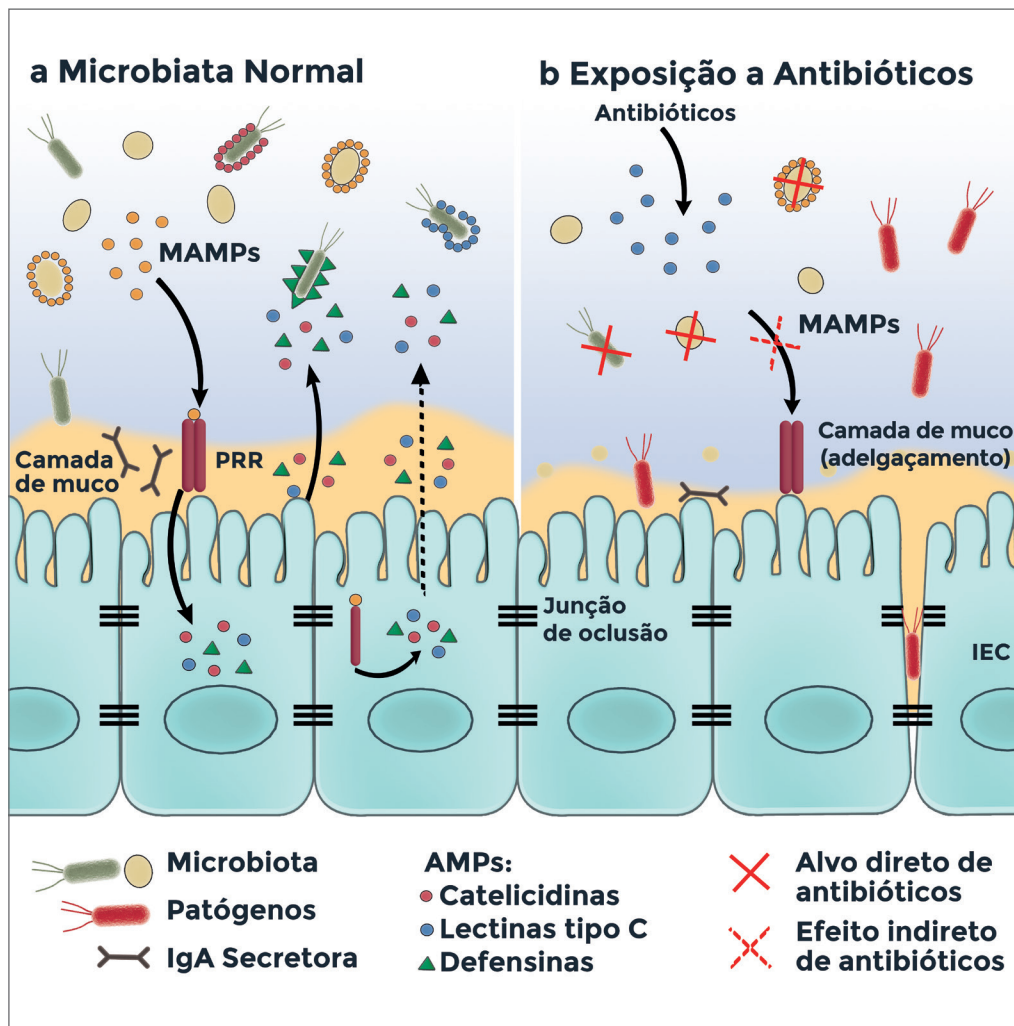
Participam de maneira ativa no metabolismo de sais biliares, transformando sais biliares primários em secundários, os quais podem por exemplo interagir com células L intestinais, regulando liberação peptídeo YY (PYY) e “glucagon-like-peptide-1” (GLP-1), os quais participam de maneira direta no controle da fome e saciedade. A microbiota pode ainda atuar diretamente na ativação e função de diferentes fármacos<sup>21, 27, 28</sup>.

A microbiota parece também capaz de promover a digestão de vários alimentos, como a lactose e principalmente as fibras. Bactérias do gênero *Lactobacillus*, podem produzir beta-galactosidase e

assim facilitar a quebra de lactose, diminuindo sintomas de intolerância a este dissacarídeo. A fermentação das fibras gera AGCC que atuam em diferentes sistemas metabólicos intestinais e extra-intestinais inclusive atuando diretamente sobre o eixo cérebro-intestinal<sup>14, 29</sup>.

Uma das funções mais importantes dos microrganismos consiste em seu **efeito imunomodulador**. Microrganismos são reconhecidos diretamente pelos chamados “pattern recognition receptors” (PRR), uma espécie de “scanner” natural, como os “toll-like receptors” (TL) encontrados nas células intestinais de Panneth e principalmente nas células dendríticas intestinais, importantes coordenadoras do tipo de resposta imune a ser iniciada.

As bactérias identificadas por estes receptores podem influenciar diretamente no comportamento destas células, equilibrando a resposta imune, exercendo efeito sobre doenças infecciosas e também naquelas imunomediadas (autoimunes e alérgicas). A microbiota ainda modula diretamente a liberação de muco, IgA e defensas pelas células intestinais, além de manter a permeabilidade intestinal<sup>30, 31</sup> (Figuras 4 e 5).

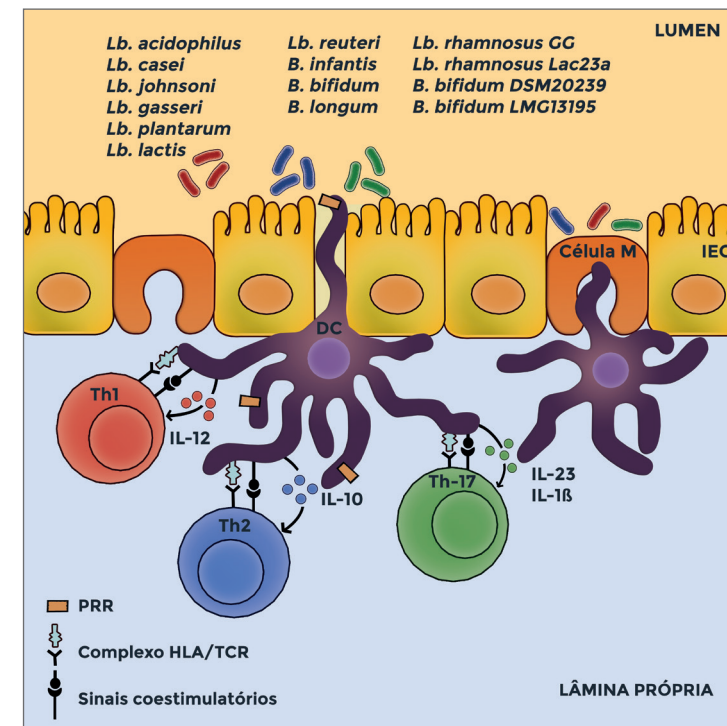


**Figura 4:**

a) Microbiota equilibrada: antígenos bons, “microorganism associated “molecular patterns” (MAMPs) são reconhecidos por receptores específicos, os “pattern recognition receptors” (PRR), gerando produção adequada de muco, IgA, defensinas, etc e garantindo eficácia dos “tight-junctions”.

b) Entrando em disbiose, por exemplo após uso de antibióticos, a produção de muco e IgA caem e os “tight-junctions” deixam de funcionar, culminando com aumento da permeabilidade intestinal, o “leak-gut”.

Adaptado de “Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):233-43.”



**Figura 5:**

Microbiota intestinal pode interagir diretamente com as células dendríticas, as quais coordenam a resposta imune intestinal e de todo nosso organismo.

Adaptado de “Dongarrà ML, Rizzello V, Muccio L, Fries W, Cascio A, Bonaccorsi I, et al. Mucosal immunology and probiotics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):19-26.”

### A DISBIOSE E O EIXO CÉREBRO INTESTINAL

Uma vez com saúde, vivemos em um regime conhecido como **eubiose**, onde existe equilíbrio ou simbiose entre os microrganismos bons, ruins e o sistema imunológico da mucosa intestinal, a microbiota se apresenta estável e com grande diversidade de espécies e gêneros.

Uma vez em eubiose, antígenos “bons” são reconhecidos, havendo resposta saudável da mucosa intestinal, mantendo sua produção de IgA, muco, defensinas e mantendo funcionantes os “tight junctions” intestinais garantindo assim permeabilidade intestinal intacta. Ao contrário, quando ocorre predomínio de bactérias patobiontes, ou quando há perda da diversidade bacteriana ou de sua estabilidade, entramos em um processo conhecido como **disbiose**. Este estado disbiótico é também reconhecido pelos PRR intestinais

que agora fazem com que a mucosa intestinal comece a agir de forma não saudável, diminuindo produção de muco, IgA, defensinas e fazendo com que os “tight junctions” deixem de funcionar de maneira adequada<sup>30</sup> (Figura 4).

Isto faz com que haja aumento da permeabilidade intestinal, o que promove a passagem de antígenos bacterianos e alimentares, produtos bacterianos e de outros microrganismos, para camadas mais profundas da mucosa intestinal. Como consequência, as células do sistema imune são atraídas para este local (mastócitos, por exemplo), ocorrendo liberação de várias citocinas, as quais por sua vez, atraem mais células imunes para este local, fazendo com que uma cascata inflamatória tenha início<sup>30</sup>.

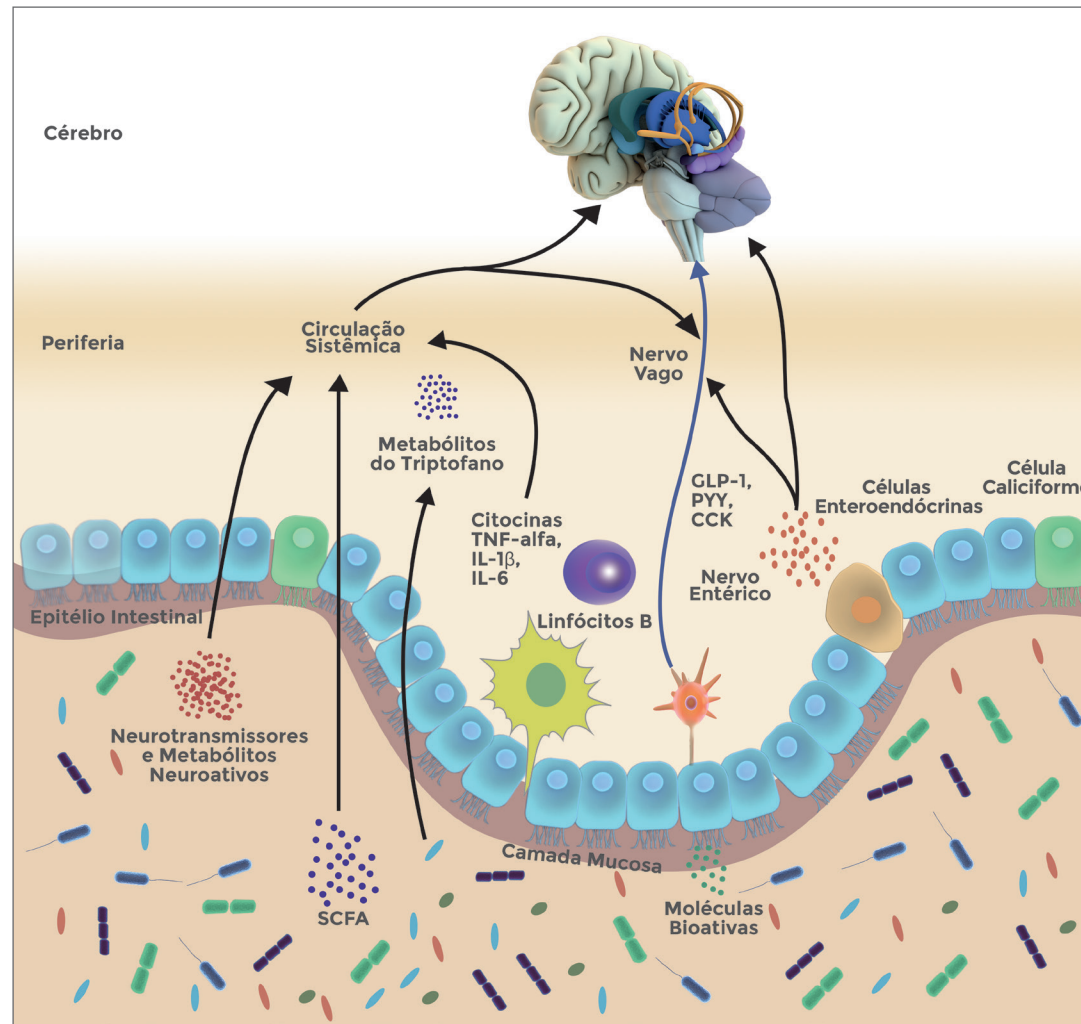
Este estado é “percebido” por fibras nervosas aferentes, que captam estas informações transmitindo-as para o sistema nervoso central, que modula estes dados e envia resposta eferente, modificando todos os sistemas, via comunicação direta do nosso cérebro (hipotálamo) com a hipófise, e desta, com as glândulas adrenais, tireoide, gônadas, etc. Através do nervo vago o cérebro se comunica diretamente com nosso tubo

digestivo, modulando a sensibilidade, secreções e motilidade intestinais, participando diretamente da fisiopatologia de várias doenças digestivas, como intestino irritável, dispepsia funcional, doença do refluxo gastroesofágico, diarreia, constipação, doenças inflamatórias, dentre outras<sup>14, 32-34</sup>.

Resultados consistentes com estas observações são suportados por estudos com estimulação vagal em afecções como depressão refratária, síndromes algicas crônicas e certos tipos de epilepsia. Ainda em humanos, relatos mais antigos chegaram a mostrar que após vagotomias, usualmente utilizadas para tratamento de doença péptica ulcerosa, poderiam estar relacionadas com uma maior incidência de desordens psiquiátricas<sup>35-37</sup>. A microbiota pode também exercer seu efeito direta e indiretamente sobre células neuroendócrinas intestinais, **alterando a produção de vários neurotransmissores e hormônios**, entre eles as incretinas, serotonina, dopamina, GABA, noradrenalina, colecistoquinina, etc., que uma vez absorvidos, são transportados pelo sistema circulatório alterando as mais variadas funções de nosso corpo, inclusive o sistema nervoso central e a barreira hematoencefálica<sup>38</sup>.

Mais de 30 hormônios já foram descritos no intestino, praticamente 95% de toda nossa serotonina também é encontrada neste local, embora este peptídeo não consiga passar a barreira hematoencefálica, pode interferir na transmissão das informações do intestino para o sistema nervoso central (SNC) e assim atuar sobre o eixo cérebro-intestinal<sup>31, 38, 39</sup>. Ocorrem modificações motoras, secretórias e de sensibilidade intestinais, além de alterações sistêmicas, metabólicas e bioquímicas, capazes de modificar toda fisiologia de nosso organismo<sup>14, 32-34</sup>.

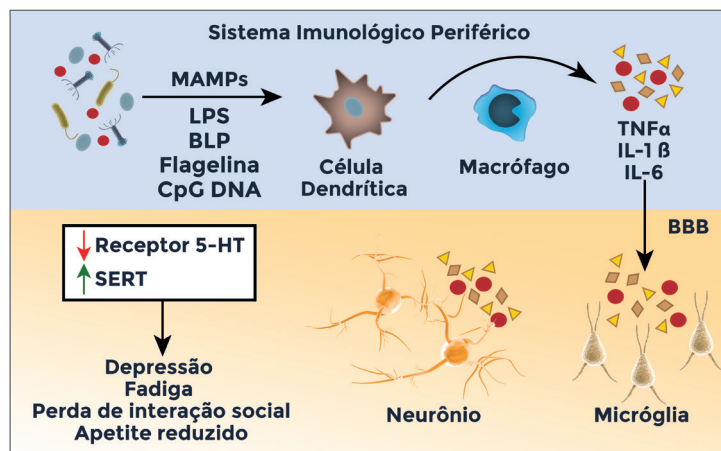
Estas mesmas citocinas, produzidas na submucosa do intestino, podem ganhar os vasos sanguíneos, alcançando a barreira hematoencefálica, interferindo sobre o SNC, alterando, por exemplo, a expressão de vários receptores como os serotoninérgicos, além de modular a função da micróglia, atuando de forma direta na fisiopatologia da depressão, ansiedade, fadiga crônica, perda ou aumento do apetite, Parkinson, autismo, etc.<sup>40-42</sup> (Figuras 6 e 7). Apesar do eixo cérebro intestinal ser o mais conhecido e estudado, vários outros “eixos” têm sido descritos, como por exemplo o eixo intestino-cérebro-pulmonar, que tem ganhado ainda mais importância depois do início da pandemia secundária à infecção pelo SARS-Cov-2<sup>43</sup>.



**Figura 6:**

Eixo cérebro-intestinal: nota-se as vias de comunicação do intestino com o cérebro e vice-versa (vagal, imune, hematogênica). CCK, *cholecystokinin*; GLP-1, *glucagon-like peptide-1*; IL, *interleukin*; PYY, *peptide YY*; TNF, *tumor necrosis factor*; SCFA, *short-chain fatty acid*.

Adaptado de “Cryan JF, O’Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. *The Microbiota-Gut-Brain Axis. Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013.”



**Figura 7:**

Bactérias e seus produtos como os lipopolissacárides (LPS), antígenos alimentares, podem interagir diretamente com células dendríticas que promovem produção de várias citocinas que passam a barreira hematoencefálica (BBB), atuando sobre a micróglia e neurônios, promovendo depressão, alterando apetite etc.

Adaptado de "Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*. 2015;17(5):565-76."

A microbiota pode também metabolizar carboidratos não digeríveis (prebióticos), levando a produção de vários AGCC (butirato, propionato, acetato, etc), os quais por via hematogênica podem alcançar nosso sistema nervoso central, modificando a permeabilidade da barreira hematoencefálica e funções cerebrais (Figura 6)<sup>35</sup>.

Outro ponto de relevância é a participação da relação intestino cérebro com a formação de nosso sistema nervoso central. Paralelamente ao aumento do número e diversidade bacteriana encontrada nos três primeiros anos de vida (veja acima neste texto), ocorre também o desenvolvimento de nosso sistema nervoso, havendo modulação da neurogênese, do crescimento dendrítico, mielinização, plasticidade neuronal, desenvolvimento da micróglia e conexões neuronais.

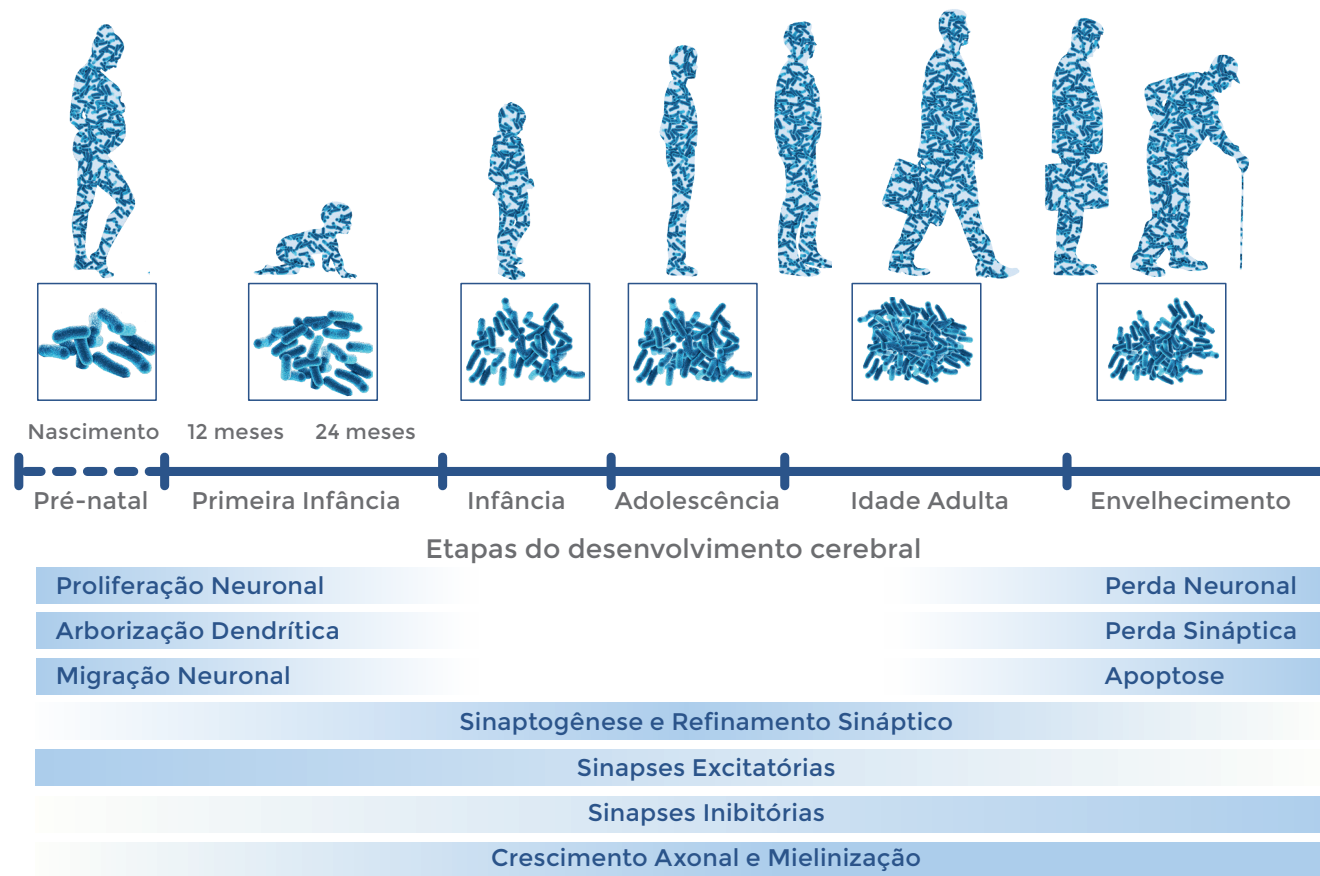
Este processo se continua depois destes 1000 primeiros dias sendo influenciado pela microbiota. Entretanto, existem algumas fases de nosso desenvolvimento neurológico onde a influência da microbiota e do seu desequilíbrio parecem ser mais importantes, sendo elas: a) após o término da

amamentação, b) no início da adolescência c) início da velhice (Figura 8).

Existem várias evidências na literatura que qualquer modificação mais significativa sobre a microbiota nestes períodos traz impacto muito mais importante sobre nosso sistema nervoso do que em outras ocasiões.

Exemplo claro é o que chamamos de "inflammaging", onde a modificação da microbiota na senescência, especialmente a diminuição de bifidobactérias, leva a estado inflamatório com grande predomínio de IL-6, interferon-gama e TNF-alfa, fatores responsáveis diretamente pelo processo do envelhecimento e que têm influência direta na perda cognitiva, neuronal e sináptica observadas no idoso<sup>44, 45</sup>.





**Figura 8:**

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

Adaptado de "Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013."

A importância destas observações pôde ser reforçada pelos vários trabalhos realizados com animais "germ-free" (GF), onde se nota fisiologia e desenvolvimentos extremamente diferentes dos animais colonizados. Animais GF apresentam tamanho menor, sistema imune oligodesenvolvido, regulação hormonal inadequada, metabolismo modificado, além de claras diferenças nos processos de neurotransmissão, neurodesenvolvimento e maturação de neurônios e da micróglia<sup>35</sup>.

De interesse especial é a capacidade que estas informações, vindas do intestino, seja por via vagal, hormonal ou mesmo imunológica, têm em alterar nossas funções cerebrais, estando assim diretamente relacionada com alterações neuropsíquicas, participando claramente da fisiopatologia de várias afecções neurológicas e psiquiátricas, como depressão, ansiedade, autismo, esquizofrenia, distúrbio bipolar, etc.<sup>18, 35, 40, 46-52</sup>.

### COMO PODEMOS INTERVIR SOBRE A MICROBIOTA ?

A modificação da microbiota pode ser feita por vários mecanismos, podendo-se corrigir ou provocar disbiose. Entretanto, é importante mencionar que ainda não dispomos de uma definição consensual sobre o que é disbiose. Como dito anteriormente, a microbiota varia muito de indivíduo para indivíduo e no mesmo indivíduo, sendo muitas vezes complicado definir o que é uma microbiota normal.



O que é normal para uma pessoa pode ser anormal para outra, o que não necessariamente se traduz em microbiota patológica. O estado de disbiose deve então ser considerado de forma individual como uma alteração da microbiota que não se adequa a determinado organismo<sup>53, 54</sup>.

A modificação da microbiota pode ser conseguida através da modificação da dieta. Importantes componentes dietéticos capazes de promover mudança são as fibras que podem ser definidas como carboidratos não digeríveis e, portanto, incapazes de serem absorvidos, podendo serem solúveis e insolúveis. As primeiras representam fonte importante de nutrientes para as bactérias intestinais e as segundas têm importância na formação do bolo fecal e manutenção do trânsito intestinal<sup>55</sup>.

Boa parte das fibras solúveis são capazes de promover o crescimento das chamadas bactérias do “bem”, podendo ser chamadas de prebióticos. Para cada bactéria existe um prebiótico ideal, podendo-se calcular o chamado “índice prebiótico”, para cada uma delas. A associação de uma bactéria com a fibra errada, pode fazer com que

outras bactérias não desejadas se desenvolvam mais, normalmente um fenômeno não esperado<sup>56, 57</sup>.

Os prebióticos, uma vez fermentados por bactérias intestinais, geramos chamados AGCC como o propionato, acetato, lactato e principalmente o butirato<sup>24, 58-60</sup>.

Os AGCC são absorvidos e uma vez na circulação podem modular a barreira hematoencefálica e interferir de maneira positiva na chegada de substâncias quimicamente ativas ao SNC.

Estes ácidos graxos se ligam a receptores específicos da mucosa intestinal (“free fat acid receptors”) podendo interferir diretamente no eixo cérebro intestinal e acoplado-se aos TL intestinais, são capazes de controlar vários fatores relacionados com nosso metabolismo de uma maneira geral. São robustas as evidências que mostram alterações na liberação grelina, leptina, PYY, GLP-1, GLP-2, etc.

Os AGCC apresentam também efeito redutor da aderência de cepas patobiontes ao nosso intestino e estimulador da atividade de células NK e da atividade

fagocítica (dificultando infecções bacterianas). Eles modulam ainda a resposta imunológica via ação de TL das células dendríticas, são capazes de reduzir inflamação promovendo secreção de citocinas anti-inflamatórias como a interleucina 10 (IL-10) e diminuindo as inflamatórias como a IL-1beta e a IL-6. São descritos inclusive efeitos anti-mitóticos, psiquiátricos e neurológicos<sup>14, 41, 56, 57, 61</sup>.

Os alimentos ainda podem interferir na microbiota e no eixo cérebro-intestinal através de acoplamento com receptores químicos específicos localizados em células neuroendócrinas intestinais, estimulando a produção de vários hormônios e neurotransmissores.

Existem ainda os chamados “transient receptor potential channels” (TRP) os quais são sensíveis a temperatura e pH dos alimentos, ou qualquer outro estímulo químico, sendo importantes moduladores na transmissão da dor e, conseqüentemente, do eixo cérebro intestino.

Mecanorreceptores também são estimulados pela alimentação e conseqüente distensão intestinal e

gástrica, alterando a liberação de vários hormônios do tubo digestivo<sup>62, 63</sup>.

**Bactérias ingeridas pela alimentação podem trocar material genético com nossas bactérias intestinais e assim modificar suas funções (fenômeno conhecido como “horizontal” ou “lateral gene transfer”).**

O resultado pode ser ruim, caso os alimentos ingeridos não contenham microrganismos que apresentem efeito benéfico ou, pode ser extremamente importante, podendo esta troca genética facilitar a digestão dos produtos ingeridos. Mudanças na alimentação podem alterar rapidamente a microbiota, e esta modificação poderá ser benéfica ou não<sup>64-65</sup>.

Um segundo modo de alterarmos nossa microbiota é através da atividade física. A prática regular de exercícios melhora o humor, previne o declínio cognitivo, modifica a imunidade da mucosa e interfere diretamente sobre a microbiota intestinal, aumentando sua diversidade, diminuindo cepas patobiontes, produzindo agentes antioxidantes e também incrementando a produção de AGCC<sup>66-68</sup>.

Qualquer medicamento que interfira na motilidade e secreção intestinais, imunidade, secreção ácido-péptica, etc., pode também modificar a microbiota. Fármacos como inibidores da bomba de prótons, antidepressivos, quimioterápicos, diuréticos, dentre inúmeros outros, são exemplos conhecidos. Entretanto, são os antibióticos sem dúvida os que causam maior impacto como exemplos clássicos de promotores de disbiose.

Os antimicrobianos podem, todavia, serem utilizados para manipulação da microbiota de maneira positiva, como é o caso das infecções intestinais e extra intestinais ou por exemplo na síndrome do supercrescimento bacteriano de intestino delgado. O uso destes medicamentos de forma indiscriminada, especialmente durante a formação da microbiota, ou seja, nos 1000 primeiros dias de vida, pode trazer impacto para o resto de nossas vidas, por exemplo promovendo maior predisposição para obesidade ou magreza excessiva, doenças alérgicas e autoimunes e neuropsiquiátricas. A resposta obtida com o uso de alguns medicamentos como os antidepressivos pode além do efeito central destes medicamentos, ser secundária a alteração da microbiota promovida por eles<sup>69-71</sup>.

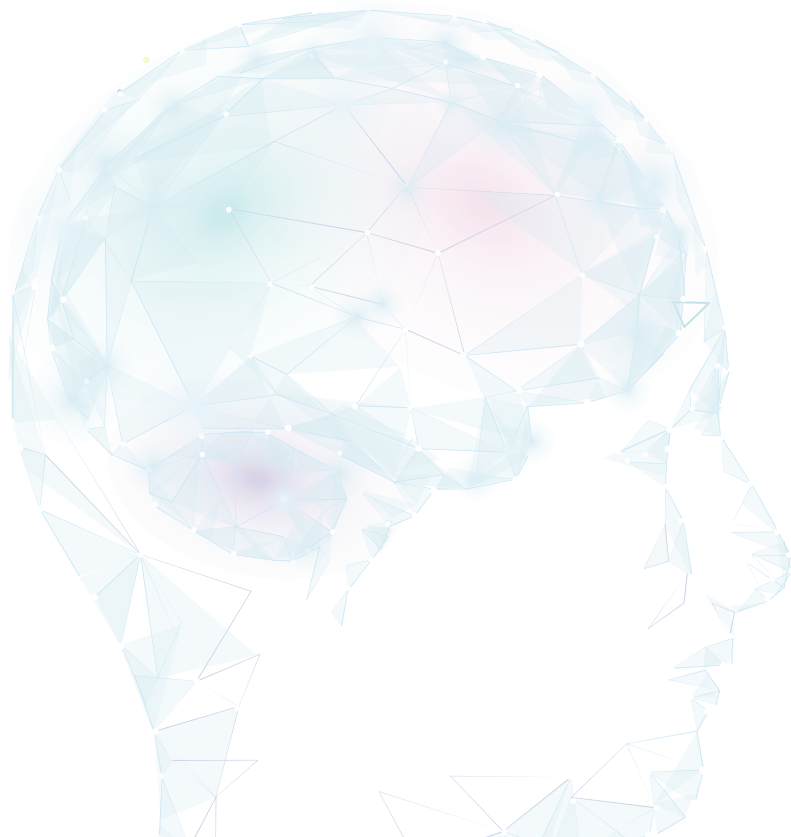
É possível ainda manipular a microbiota intestinal com o **transplante fecal** que, sabidamente, modifica claramente a microbiota, tendo seu uso na prática clínica restrito ao tratamento de colites secundárias ao *Clostridioides difficile* que não responderam a terapia com metronidazol e vancomicina. Protocolos em andamento tentam estudar este método de manipulação da microbiota para tratamento também de doenças inflamatórias intestinais, doenças funcionais, depressão, obesidade, doenças autoimunes, etc.

É muito importante que se diga que o uso do transplante fecal engloba a introdução no intestino do hospedeiro, não somente de bactérias, mas de todos os componentes fecais, podendo incluir microrganismos e variada quantidade de proteínas, citocinas, carboidratos, etc. Estes fatores fazem com que o quesito segurança do transplante de fezes seja analisado com extremo cuidado. Trabalhos promissores têm estudado este método de modificação da microbiota, também no tratamento de doenças neuropsiquiátricas<sup>72-74</sup>.

Por fim, outra maneira de manipularmos o conjunto de microrganismos intestinais consiste na suplementação com prebióticos, simbióticos e **probióticos** (“organismos vivos que quando consumidos em quantidades adequadas, fazem bem para a saúde do hospedeiro” - WHO 2001).

Os probióticos podem ser bactérias ou fungos e devem, portanto, estarem vivos e em número adequado, no seu local de ação, a luz intestinal. Para que isto aconteça devem resistir a passagem pelo estômago e intestino delgado já que o ácido clorídrico, pepsina, sais biliares e as enzimas pancreáticas apresentam forte poder bactericida.

É muito importante que sejam conservados e transportados de forma adequada. De tal modo que, os probióticos que necessitam serem conservados refrigerados, quando não o são, existe perda de cepas viáveis interferindo no resultado final da suplementação. Alguns microrganismos não podem ser transportados de avião por não resistirem a variação de pressão atmosférica.



A conservação dos probióticos também parece ser influenciada pela zona climática, podendo haver diferença de viabilidade e ação dos probióticos em diferentes regiões do planeta, mesmo considerando-se uma mesma cepa<sup>4, 75</sup>.

Para o desenvolvimento de um probiótico, deve-se respeitar longo período de estudo que engloba a escolha da cepa com potencial probiótico, o estudo de seu comportamento, teste de sua segurança e eficácia *in vitro* e posteriormente *in vivo*, passando por estudo em cobaias e posteriormente em humanos<sup>76</sup>.

Depois de todo este processo, os probióticos passam por processo de multiplicação para que possam ser comercializados, sendo muito importante um controle sobre eventuais mutações espontâneas ou induzidas por fagos pelo fabricante, já que estes fatores podem interferir na eficácia e principalmente na segurança da cepa ou cepas suplementadas<sup>75</sup>.

Muito importante mencionarmos que probióticos não são iguais, embora possam existir características comuns a gêneros e espécies, do mesmo jeito que somos todos *Homo sapiens*, existe grande variação de acordo com a cepa considerada, assim como nós possuímos diferentes RGs e CPFs. Portanto, bactérias de mesmo gênero e espécie, mas com RG diferentes (cepas diferentes), podem promover respostas completamente diferentes.

Cepas diversas de mesmo gênero e espécie podem ser tão parecidas como nós somos com uma palmeira ou um peixe<sup>4, 77, 78</sup>.

A ação dos probióticos pode variar além da cepa, da característica genética dos PRR, do clima, da temperatura, dos medicamentos e alimentos utilizados em conjunto, do conteúdo e tipo de prebióticos dados em conjunto e do restante da microbiota.

É muito importante que mencionemos que a associação de diferentes cepas em um único produto, não necessariamente leva a melhor resposta clínica.

Cepas diferentes podem competir por nutrientes e receptores, podem produzir bacteriocinas que matam outras cepas, podem ter diferentes características no que diz respeito a interação com alimentos e medicamentos e sobrevivência em diferentes regiões climáticas.

Cepas dadas em conjunto precisam ser estudadas em conjunto. A ação dos probióticos também pode variar de acordo com a matriz utilizada, ou seja, probióticos em leites fermentados, podem funcionar de forma diversa do que quando fornecidos em cápsulas. E, finalmente, como foi dito anteriormente, o uso de simbióticos não necessariamente é melhor do que probióticos isolados, já que para cada probiótico existe um prebiótico ideal<sup>75, 78</sup>.



## PSICOBÍÓTICOS E ANSIEDADE

**Dr. Kalil Duailibi**

CRM 47.686 SP, Psiquiatra.

*Prof. e Coordenador de Psiquiatria da Universidade de Santo Amaro - SP*



### A ANSIEDADE

Ansiedade é um sinal de alerta para um perigo sentido pela pessoa como iminente e a prepara e capacita a tomar medidas para lidar com esta ameaça, preparando para uma situação de Luta e/ou Fuga. Essa preparação é acompanhada por aumento da sua atividade somática e autonômica, com várias alterações perceptíveis<sup>79</sup>.

Medo e a ansiedade são parecidos. A diferença entre os dois é que o medo é uma resposta a uma ameaça conhecida, já a ansiedade é uma resposta a algo desconhecido, com antecipação de ameaça futura.<sup>79</sup>

### ANSIEDADE NA HISTÓRIA

Há uma ideia corrente de que a Ansiedade seria algo motivada pelo Estresse da vida moderna. No entanto, as primeiras descrições de quadros de Ansiedade na Medicina Ocidental remontam ao Tratado de

Hipócrates, pai da Medicina Ocidental, que deu o nome de Pânico ao quadro de pessoas que apresentavam sensação de morte iminente, saíam correndo de onde estavam, que teriam se defrontado com o Deus PAN, que era o prenunciador das mortes e habitava as florestas. Esta caracterização do quadro de Pânico foi retomada por Donald Klein, em 1963, descrevendo o Transtorno de Pânico como o conhecemos hoje.

Em 1871, um médico de origem Portuguesa, Jacob da Costa, que foi trabalhar na guerra civil americana, descreveu um quadro em que soldados voltavam do Front, e passavam a apresentar uma taquicardia supraventricular, a que ele deu o nome de “Síndrome do Coração irritável”, também conhecida hoje como “Síndrome de Da Costa”, que aparecia subitamente, desencadeada por qualquer estressor (in Turner’s Lane research, “On Irritable Heart”, January 1871). Foi a primeira descrição de fatores emocionais se refletindo em condições cardíacas.

Darwin, em seus livros “A Expressão das Emoções no Homem e nos Animais” e na “Teoria da Evolução das Espécies” traz a Ansiedade como fator de

desenvolvimento e evolução das espécies, já que espécies que não apresentavam Ansiedade tenderiam a serem predadas mais facilmente e não teriam evoluído. A Ansiedade seria uma forma de preparar-se “para tudo o que poderia ocorrer”, fazendo com que se prevenissem de ataques, falta de comida, e de intempéries.

## SINTOMAS DE ANSIEDADE

Os sintomas de ansiedade podem ser:

### Autonômicos

Taquicardia, vasoconstricção, sudorese, taquipnéia, piloereção, midríase, aumento do peristaltismo;

### Musculares

Dor, contratura, tremores;

### Cenestésicos

Parestesia, calafrio, adormecimentos;

### Respiratórios:

Falta de ar, sufocamento ou hiperventilação;

### Psicológicos:

Irritabilidade, mal estar indefinido, tensão, dificuldade de concentração, sensação de insegurança, sensação de estranheza e despersonalização.

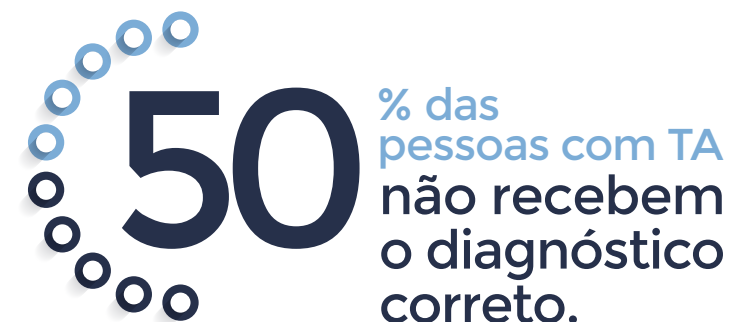
## OS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade (TA) se diferenciam da ansiedade adaptativa por serem excessivos ou persistirem por um período prolongado. Há, também, prejuízo nas relações familiares, no convívio social, a pessoa pode apresentar problemas no trabalho ou na escola, além de causar necessariamente, sofrimento às pessoas que desenvolvem esse transtorno<sup>80</sup>.

Os Transtornos de Ansiedade situam-se entre os transtornos mentais mais prevalentes. De acordo com o DSM-5, este grupo diagnóstico inclui transtornos que compartilham características como medo, ansiedade excessiva e alterações comportamentais, e apresentam diferenças que incluem fatores desencadeadores da ansiedade ou do comportamento de esquiva<sup>80</sup>.

Os Transtornos ansiosos podem ser classificados em vários subtipos como o transtorno do pânico, a fobia específica, a ansiedade social, a agorafobia, o estado misto ansioso-depressivo e o transtorno de ansiedade generalizada<sup>79</sup>.

Estudos epidemiológicos apontam que cerca de um terço da população é afetada por algum TA ao longo da sua vida<sup>78</sup>. Apesar destas altas taxas de prevalência e do seu impacto no funcionamento do indivíduo e na sua qualidade de vida, muitos aspectos do diagnóstico e do tratamento dos TA seguem desafiando a prática clínica, mesmo em pleno século XXI.



**50** % das pessoas com TA não recebem o diagnóstico correto.

Os TA continuam sendo subdiagnosticados, estimando-se que metade destas pessoas não recebe o diagnóstico correto, com longos períodos de intenso sofrimento, além de um alto custo emocional, econômico e com comprometimento da rede de assistência, já que muitas destas pessoas frequentam as consultas médicas, sem o diagnóstico adequado<sup>82</sup>.

Além disto, há um longo período entre o surgimento de sintomas e a busca por ajuda, já que, para muitos, os sintomas deveriam ser controlados “por eles mesmos”, com pequena percepção do comprometimento que tal patologia pode acarretar<sup>83</sup>.

Inúmeros estudos vêm buscando uma melhor compreensão das fronteiras diagnósticas dos diferentes transtornos de ansiedade e de seus aspectos clínicos.

A melhor compreensão desta patologia e da própria percepção da doença pelo indivíduo, vêm sendo a busca que vem sendo desenvolvida por inúmeras áreas da Medicina e das Disciplinas de Saúde, fundamentais para a elucidação das questões atuais e relevantes no manejo dos TA<sup>84, 85</sup>.

## TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os tratamentos dos TA incluem inúmeras estratégias, sendo que, na maioria das vezes, as pessoas se beneficiam da somatória deles. O controle da Ansiedade pode incluir diversas práticas<sup>86, 87</sup>:

### Tratamento Não Medicamentoso

- Atividades físicas que sejam produtoras da Beta endorfina;
- Meditação, Técnicas de Relaxamento e Acupuntura;
- Psicoterapias;
- Mudanças de hábitos de vida;
- Hábitos alimentares mais saudáveis;
- Suplementação dietética específica e Psicobióticos;

### Tratamento Medicamentoso

- Fitoterápicos;
- Medicamentos Ansiolíticos, incluindo Benzodiazepínicos, Inibidores de Recaptura de Serotonina, Ansiolíticos não Benzodiazepínicos, substâncias usadas como Ansiolíticas (tais como analgésicos, anti-histamínicos, etc.).



## O PAPEL AUXILIAR DOS PSICOBÍÓTICOS NO TRATAMENTO DA ANSIEDADE

Manipular a microbiota intestinal em benefício do cérebro é um conceito que vem tornando-se amplamente reconhecido. Estudos com roedores que demonstram alterações neurobiológicas após a ingestão de prebióticos e probióticos estão lentamente emergindo, e até agora revelou benefícios significativos, incluindo ações anti-inflamatórias e neuroprotetoras<sup>88</sup>.

Vincular fenótipos bacterianos específicos a determinados quadros clínicos é um passo necessário para entender melhor como a microbiota pode ser usada em tratamentos e no desenvolvimento de drogas<sup>11</sup>. Os estudos em humanos são limitados, embora haja fortes evidências de que os prebióticos e os probióticos modulam os processos emocionais e a resposta neuroendócrina ao estresse, que podem estar subjacentes à fisiopatologia de ansiedade<sup>15</sup>, sendo então chamados de Psicobióticos por estas ações mais específicas.

Distúrbios da Microbiota estão diretamente envolvidos nos Transtornos de Ansiedade e Depressão, sendo que há evidências de que os Probióticos têm o potencial de modular e estimular o crescimento de algumas espécies, provavelmente por exclusão competitiva de patógenos<sup>91</sup>.

A composição da microbiota e do estado psicológico também pode ser alterada pelo consumo de probióticos. Os probióticos são atualmente definidos como um organismo vivo que, quando ingerido em quantidades adequadas, exerce um benefício para a saúde.

A realidade é que muitas bactérias são consideradas probióticas, mas poucas foram submetidos a uma investigação rigorosa<sup>88, 90</sup>.

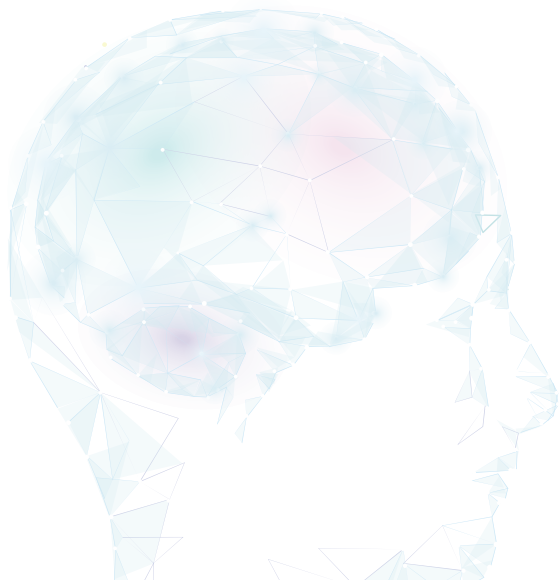
O uso de probióticos específicos em testes com animais também levou a uma diminuição de níveis de noradrenalina em Hipocampo, semelhante ao uso de um Antidepressivo Tricíclico (Amitriptilina), que estaria associado a uma melhor resposta ao estresse<sup>92</sup>.



Sabe-se que 20% dos humanos, após Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) apresentam um TDM<sup>90</sup>. Arseneault-Bre et al<sup>91</sup> testaram o que aconteceria após o IAM em ratos, que utilizaram probióticos específicos (*Lactobacillus helveticus R0052* e *Bifidobacterium longum R0175*), encontrando uma diminuição dos sintomas depressivos, além de redução da Apoptose no sistema límbico e da restauração da permeabilidade intestinal<sup>94</sup>.

Vários estudos que se concentraram no reforço de populações bacterianas, em particular como o *Lactobacillus helveticus R0052* e *Bifidobacterium longum R0175*, resultaram em melhora significativa do bem-estar em voluntários humanos saudáveis após 30 dias de ingestão<sup>95</sup>, bem como em pacientes com síndrome da fadiga crônica após 60 dias de ingestão<sup>95</sup>. Ambas as cepas são sugeridas, em particular, por apresentarem um efeito benéfico sobre a resposta ao estresse e ao transtorno ansioso e depressivo<sup>96, 97</sup>.

Foi levantada a hipótese de que as contagens de Bifidobacterium e Lactobacillus, são diminuídas na microbiota intestinal de pacientes com Ansiedade e Transtorno Depressivo Maior (TDM). Foram coletadas amostras fecais de 43 pacientes diagnosticados com estes quadros e 57 controles saudáveis. As amostras foram analisadas através da análise quantitativa de reação em cadeia de polimerização, sobre a transcrição reversa da PCR (RT-qPCR), para determinar os principais grupos bacterianos intestinais.



O grupo de pacientes com Ansiedade e TDM apresentou uma contagem significativamente baixa de Bifidobacterium ( $U = 865$ ,  $r = 0,25$ ,  $P = 0,012$ ) e de Lactobacillus ( $U = 962$ ,  $r = -0,18$ ,  $P = 0,067$ ) do que os controles. Quando homens e mulheres foram examinados separadamente para Bifidobacterium, a redução nas contagens bacterianas foi significativa.

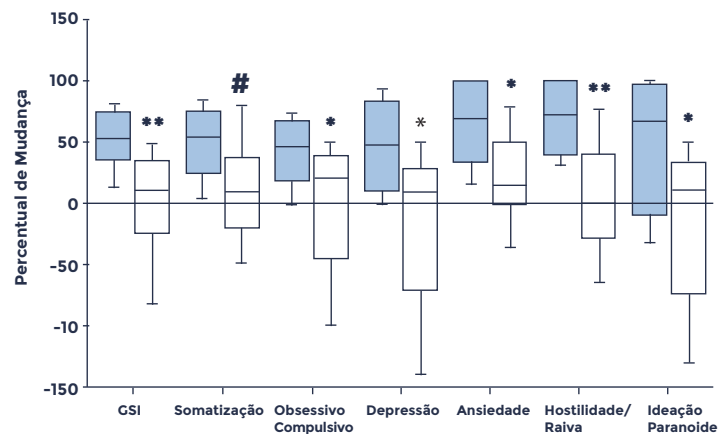
Os resultados fornecem provas diretas de que as populações de Bifidobacterium e de Lactobacillus são reduzidas em pacientes com Ansiedade e TDM, fornecendo uma nova visão sobre a fisiopatologia destes quadros e contribuindo para maiores e melhores pesquisas futuras sobre o uso de pré e probióticos como auxiliar no tratamento de quadros psiquiátricos, notadamente a Ansiedade e Depressão<sup>98</sup>.

Messaoudi et al.<sup>99</sup>, investigaram os efeitos antidepressivos e ansiolíticos da administração de formulação probiótica composta por *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 em ratos e voluntários humanos saudáveis.

No estudo pré-clínico, foi administrada nos ratos diariamente esta formulação por 2 semanas e posteriormente testados no teste de enterramento defensivo condicionado, um modelo de triagem para agentes anti-ansiedade.

No ensaio clínico, voluntários participaram em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, em grupo paralelo randomizado com a formulação administrada por 30 dias e avaliados com a Lista de verificação de sintomas Hopkins (HSCL-90), a Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS), a Escala de Estresse Percebido, a Lista de Controle de Coping (CCL) e cortisol urinário de 24 horas.

A administração diária de formulação reduziu significativamente o comportamento semelhante à ansiedade em ratos e aliviou o sofrimento psicológico em voluntários, conforme nova medição pelas escalas. Esta diminuição ocorreu especialmente devido à diminuição das sub-pontuações de “somatização”, “depressão” e “hostilidade/raiva”<sup>99</sup> (Figura 9).



**Figura 9:**

Efeitos do probiótico (plotagem em azul) (n = 10) e placebo (plotagem branca) (n = 15) na porcentagem de melhoria do índice de gravidade global (GSI) do HSCL-90 e em algumas sub-pontuações entre a linha de base e a sequência em indivíduos com baixos níveis de cortisol na urina no início do estudo. Teste Mann-Whiney-U: #p<0,10; \*p<0,05, \*\*p<0,01 (probiótico vs. placebo). Os dados são os percentis 10, 25, 50, 75 e 90. Adaptado de “Messaoudi, M. et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 2(4):256e61. Aug 2011”.

O estudo sugere que a combinação de *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 podem oferecer uma abordagem terapêutica auxiliar inovadora e útil para distúrbios neuropsiquiátricos e/ou terapias complementares, sem o risco de desenvolvimento de quadros de dependência<sup>99</sup>.

Este mesmo autor<sup>100</sup>, em trabalho anterior, já havia publicado um estudo em que comparou a utilização destes Psicobióticos com os resultados obtidos pela ingestão de medicamento benzodiazepínico (Diazepam), em pacientes com Transtorno de Ansiedade, encontrando índices semelhantes de redução das escalas em ambos os grupos, tanto nos que tomaram medicação quanto nos que utilizaram a formulação com Psicobióticos específicos (*Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175)<sup>100</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A melhor compreensão dos processos que regem, regulam e interferem com os quadros ansiosos tem tido uma elucidação maior nos últimos tempos.

A descoberta de substâncias implicadas neste processo pode trazer um melhor prognóstico, em especial para o acompanhamento de pessoas que não respondem satisfatoriamente aos tratamentos convencionais, ou possam se beneficiar de medidas complementares e que melhorem sua saúde global.

A evolução destes conceitos, do papel da Microbiota Intestinal e seu conhecimento deverá permitir o desenvolvimento de abordagens cada vez mais personalizados (“tailor made”, feitos sob medida para cada pessoa), além de propiciar uma melhoria dos quadros e sintomas ansiosos.

## Ficha Técnica do Produto

Auxilia na **REDUÇÃO**  
das sensações de  
**ANSIEDADE e ESTRESSE.**<sup>1,2,\*</sup>

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

“Seu consumo deve estar associado a uma dieta equilibrada e hábitos de vida saudáveis.”  
Ingredientes: Amido, cápsula de hidroxipropilmetilcelulose, Lactobacillus helveticus R0052, Bifidobacterium longum subsp longum R0175 e antiaglutinante estearato de magnésio  
“ALÉRGICOS: PODE CONTER LEITE E SOJA.”  
NÃO CONTÉM GLÚTEN.

Recomendação de consumo: Uso adulto (≥ 19 anos). Ingerir 1 cápsula ao dia, juntamente ou imediatamente após refeição.  
“ESTE PRODUTO NÃO É UM MEDICAMENTO.”  
“NÃO EXCEDER A RECOMENDAÇÃO DIÁRIA DE CONSUMO INDICADA NA EMBALAGEM.”  
“MANTENHA FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS.”  
“O produto não deve ser utilizado por pessoas imunocomprometidas (seja por uma condição de doença ou pelo uso de medicação imunossupressora) ou por pessoas acometidas de condição de saúde debilitante grave”  
Descontinuar o uso em caso de desconforto intestinal.

### INFORMAÇÃO NUTRICIONAL - PORÇÃO (1 CÁPSULA)

#### QUANTIDADE POR PORÇÃO

LACTOBACILLUS HELVETICUS R0052	3 x 10 <sup>9</sup> UFC
BIFIDOBACTERIUM LONGUM R0175	3 x 10 <sup>8</sup> UFC

NÃO CONTÉM QUANTIDADE SIGNIFICATIVA DE VALOR ENERGÉTICO, CARBOIDRATOS, PROTEÍNAS, GORDURAS TOTAIS, GORDURAS SATURADAS, GORDURAS TRANS, FIBRA ALIMENTAR E SÓDIO.



## TECNOLOGIA BIO-SUPPORT™<sup>3</sup>

GARANTE A PRESENÇA  
DO PROBIÓTICO  
NO INTESTINO



## BIBLIOGRAFIA

1. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/alimentos/25351023350201911/> acessado em 25 de junho de 2020;
2. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition* (2010), page 1 of 9;
3. Dados internos: high quality strain technology, junho, 2020.
4. Davenport ER, Sanders JG, Song SJ, Amato KR, Clark AG, Knight R. The human microbiome in evolution. *BMC Biol.* 2017;15(1):127.
5. Akagawa S, Tsuji S, Onuma C, Akagawa Y, Yamaguchi T, Yamagishi M, et al. Effect of Delivery Mode and Nutrition on Gut Microbiota in Neonates. *Ann Nutr Metab.* 2019;74(2):132-9.
6. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry.* 2013;74(10):720-6.
7. Vandenplas Y, Huys G, Daube G. Probiotics: an update. *J Pediatr (Rio J).* 2015;91(1):6-21.
8. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017;81(4).
9. Bode L, Jantscher-Krenn E. Structure-function relationships of human milk oligosaccharides. *Adv Nutr.* 2012;3(3):383S-91S.
10. Bode L. Human milk oligosaccharides: prebiotics and beyond. *Nutr Rev.* 2009;67 Suppl 2:S183-91.
11. Jantscher-Krenn E, Bode L. Human milk oligosaccharides and their potential benefits for the breast-fed neonate. *Minerva Pediatr.* 2012;64(1):83-99.
12. Bode L. The functional biology of human milk oligosaccharides. *Early Hum Dev.* 2015;91(11):619-22.
13. Bode L. Human milk oligosaccharides: every baby needs a sugar mama. *Glycobiology.* 2012;22(9):1147-62.
14. Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, Weersma RK, Harmsen HJM, Faas M, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr.* 2018;57(Suppl 1):1-14.
15. Butel MJ. Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect.* 2014;44(1):1-8.
16. Butel MJ, Waligora-Dupriet AJ, Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis.* 2018:1-8.
17. Schloissnig S, Arumugam M, Sunagawa S, Mitreva M, Tap J, Zhu A, et al. Genomic variation landscape of the human gut microbiome. *Nature.* 2013;493(7430):45-50.
18. Wammes LJ, Mpairwe H, Elliott AM, Yazdanbakhsh M. Helminth therapy or elimination: epidemiological, immunological, and clinical considerations. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(11):1150-62.
19. Virgin HW. The virome in mammalian physiology and disease. *Cell.* 2014;157(1):142-50.
20. Consortium HMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207-14.
21. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.* 2006;7(7):688-93.
22. Dobson A, Cotter PD, Ross RP, Hill C. Bacteriocin production: a probiotic trait? *Appl Environ Microbiol.* 2012;78(1):1-6.
23. Hammami R, Fernandez B, Lacroix C, Fliss I. Anti-infective properties of bacteriocins: an update. *Cell Mol Life Sci.* 2013;70(16):2947-67.
24. Brüssow H, Parkinson SJ. You are what you eat. *Nat Biotechnol.* 2014;32(3):243-5.
25. Indira M, Venkateswarulu TC, Abraham Peele K, Nazneen Bobby M, Krupanidhi S. Bioactive molecules of probiotic bacteria and their mechanism of action: a review. *3 Biotech.* 2019;9(8):306.
26. Barzegari A, Kheyrolahzadeh K, Hosseiniyan Khatibi SM, Sharifi S, Memar MY, Zununi Vahed S. The Battle of Probiotics and Their Derivatives Against Biofilms. *Infect Drug Resist.* 2020;13:659-72.
27. Duszka K, Wahli W. Enteric Microbiota-Gut-Brain Axis from the Perspective of Nuclear Receptors. *Int J Mol Sci.* 2018;19(8).
28. Oleskin AV, Shenderov BA. Probiotics and Psychobiotics: the Role of Microbial Neurochemicals. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2019.
29. Oak SJ, Jha R. The effects of probiotics in lactose intolerance: A systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018:1-9.
30. Willing BP, Russell SL, Finlay BB. Shifting the balance: antibiotic effects on host-microbiota mutualism. *Nat Rev Microbiol.* 2011;9(4):233-43.
31. Dongarrá ML, Rizzello V, Muccio L, Fries W, Cascio A, Bonaccorsi I, et al. Mucosal immunology and probiotics. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013;13(1):19-26.
32. Piche T. Tight junctions and IBS--the link between epithelial permeability, low-grade inflammation, and symptom generation? *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(3):296-302.
33. Bercik P, Collins SM, Verdu EF. Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(5):405-13.
34. Khlevner J, Park Y, Margolis KG. Brain-Gut Axis: Clinical Implications. *Gastroenterol Clin North Am.* 2018;47(4):727-39.
35. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaansen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877-2013.
36. Moloney RD, Desbonnet L, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: stress, health and disease. *Mamm Genome.* 2014;25(1-2):49-74.
37. El Aidy S, Stilling R, Dinan TG, Cryan JF. Microbiome to Brain: Unravelling the Multidirectional Axes of Communication. *Adv Exp Med Biol.* 2016;874:301-36.
38. Fukui H, Xu X, Miwa H. Role of Gut Microbiota-Gut Hormone Axis in the Pathophysiology of Functional Gastrointestinal Disorders. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(3):367-86.
39. Yousefi B, Eslami M, Ghasemian A, Kokhaei P, Salek Farrokhi A, Darabi N. Probiotics importance and their immunomodulatory properties. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8008-18.
40. Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, Mazmanian SK. The Central Nervous System and the Gut Microbiome. *Cell.* 2016;167(4):915-32.
41. Sampson TR, Mazmanian SK. Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):565-76.
42. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Minireview: gut microbiota: the neglected endocrine organ. *Mol Endocrinol.* 2014;28(8):1221-38.

## BIBLIOGRAFIA

43. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15(1):55-63.
44. Peterson CT, Sharma V, Elmén L, Peterson SN. Immune homeostasis, dysbiosis and therapeutic modulation of the gut microbiota. *Clin Exp Immunol.* 2015;179(3):363-77.
45. Kolb R, Sutterwala FS, Zhang W. Obesity and cancer: inflammation bridges the two. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;29:77-89.
46. Hoban AE, Stilling RM, Ryan FJ, Shanahan F, Dinan TG, Claesson MJ, et al. Regulation of prefrontal cortex myelination by the microbiota. *Transl Psychiatry.* 2016;6:e774.
47. Sherwin E, Dinan TG, Cryan JF. Recent developments in understanding the role of the gut microbiota in brain health and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2017.
48. Zhou L, Foster JA. Psychobiotics and the gut-brain axis: in the pursuit of happiness. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015;11:715-23.
49. Codagnone MC, Spichak S, O'Mahony SM, O'Leary OF, Clarke G, Stanton C, et al. Programming Bugs: Microbiota and the Developmental Origins of Brain Health and Disease. *Biol Psychiatry.* 2019;85(2):150-63.
50. Stilling RM, Dinan TG, Cryan JF. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav.* 2014;13(1):69-86.
51. Luna RA, Oezguen N, Balderas M, Venkatachalam A, Runge JK, Versalovic J, et al. Distinct Microbiome-Neuroimmune Signatures Correlate With Functional Abdominal Pain in Children With Autism Spectrum Disorder. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017;3(2):218-30.
52. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6(2):133-48.
53. Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microb Biotechnol.* 2020;13(2):423-34.
54. Brüssow H. Problems with the concept of gut microbiota dysbiosis. *Microb Biotechnol.* 2019.
55. Soliman GA. Dietary Fiber, Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2019;11(5).
56. Saad S. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2006;42(1):1-16.
57. Saad N, Delattre C, Urdaci M, Schmitter J, Bressollier p. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *LWT-Food Science and Technology.* 2013;50(1):1-16.
58. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev.* 2017;35:36-45.
59. Anderson JW, Baird P, Davis RH, Ferreri S, Knudtson M, Koraym A, et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev.* 2009;67(4):188-205.
60. Leonel AJ, Alvarez-Leite JI. Butyrate: implications for intestinal function. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(5):474-9.
61. Peirce JM, Alviña K. The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety. *J Neurosci Res.* 2019;97(10):1223-41.
62. Farré R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):698-706.
63. Moran MM, McAlexander MA, Bíró T, Szallasi A. Transient receptor potential channels as therapeutic

- targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(8):601-20.
64. Juhas M. Horizontal gene transfer in human pathogens. *Crit Rev Microbiol*. 2015;41(1):101-8.
65. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014;505(7484):559-63.
66. Bilski J, Mazur-Bialy A, Brzozowski B, Magierowski M, Zahradnik-Bilska J, Wójcik D, et al. Can exercise affect the course of inflammatory bowel disease? Experimental and clinical evidence. *Pharmacol Rep*. 2016;68(4):827-36.
67. O'Sullivan O, Cronin O, Clarke SF, Murphy EF, Molloy MG, Shanahan F, et al. Exercise and the microbiota. *Cut Microbes*. 2015;6(2):131-6.
68. Cook MD, Allen JM, Pence BD, Wallig MA, Gaskins HR, White BA, et al. Exercise and gut immune function: evidence of alterations in colon immune cell homeostasis and microbiome characteristics with exercise training. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(2):158-63.
69. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018;555(7698):623-8.
70. Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome. *Science*. 2016;352(6285):544-5.
71. Cox LM, Blaser MJ. Antibiotics in early life and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(3):182-90.
72. Ramai D, Zakhia K, Ofosu A, Ofori E, Reddy M. Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness. *Ann Gastroenterol*. 2019;32(1):30-8.
73. Cenit MC, Sanz Y, Codoñer-Franch P. Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders. *World J Gastroenterol*. 2017;23(30):5486-98.
74. Kelly JR, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbiota axis: challenges for translation in psychiatry. *Ann Epidemiol*. 2016;26(5):366-72.
75. Sanders ME, Klaenhammer TR, Ouwehand AC, Pot B, Johansen E, Heimbach JT, et al. Effects of genetic, processing, or product formulation changes on efficacy and safety of probiotics. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1309(1):1-18.
76. Rodriguez J. Probióticos: del laboratorio al consumidor. *Nutr Hosp*. 2015;31(Supl. 1):33-47.
77. Petschow B, Doré J, Hibberd P, Dinan T, Reid G, Blaser M, et al. Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: the science of translation. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1306:1-17.
78. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(5):4745-67.
79. APA DSM-V-TR - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 2013.
80. Bandelow B. Comparison of the DSM-5 and ICD-10: panic and other anxiety disorders. *CNS Spectrums*, p. 1-3, 2017.
81. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep; 17(3): 327-335, 2015.
82. Vigne P, Fortes P, Dias RV, Laurito LD, Loureiro CP, de Menezes GB, Stangier U, Fontenelle LF. Duration of untreated illness in a cross-diagnostic sample of obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and social anxiety disorder. *CNS Spectr*. Nov 13;1-7, 2018
83. Dias RV, Stangier U, Laurito LD, Vigne P, Loureiro CP, Santos-Ribeiro S, Moreira-de-Oliveira ME, de Menezes GB, Fontenelle LF. Illness Perceptions Across Obsessive-Compulsive Disorder, Social Anxiety Disorder, and Panic Disorder Patients. *Int J Cognitive Therapy*. 11(2) Nov, 2018.
84. Vigne P, Simões BFT, de Menezes GB, Fortes PP, Dias RV, Laurito LD, Loureiro CP, Moreira-de-Oliveira ME, Albertella L, Lee RSC, Stangier U, Fontenelle LF. The relationship between obsessive-compulsive disorder and anxiety disorders: A question of diagnostic boundaries or simply severity of symptoms? *Compr Psychiatry*. 2019 [Epub ahead of print]
85. Vigne P, de Menezes GB, Harrison BJ, Fontenelle LF. A study of poor insight in social anxiety disorder. *Psychiatry Res*. Nov 30; 219(3):556-61, 2014.
86. Duailibi K, Silva ASM, Modesto B. Como diagnosticar e tratar a ansiedade e a depressão. *Rev Bras Med*. 2013;70:6-13.
87. Kim, Y. Panic Disorder: Current Research and Management Approaches. *Psychiatry Investigation*, 16 (1), 2019.
88. Lyte, M. Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays* 33:574-581. 2011.
89. Slyepchenko, A. et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. *Psychother Psychosom*, 86:31-46. 2017.
90. Kao, ACC. The Influence of Prebiotics on Neurobiology and Behavior. *International Review of Neurobiology*. 131. 2016.
91. Forsythe P, et al. Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun* 24, 9-16, 2010.
92. Chung MY, et al. Regional differences in the levels of biogenic amines and their metabolites in rat brain after tricyclic antidepressant treatments. *Yonsei Med J* 1993; 34: 266-77.
93. Meneses R, et al. Depression in patients with myocardial infarction. *Rev Port Cardiol* 26, 1143-1165, 2007.
94. J. Arseneault-Bre et al, Combination of *L. helveticus* R0052 And *B. longum* R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model *British Journal of Nutrition*, 2011.
95. Messaoudi, M. et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, 105, 755-764. 2011.
96. Russell, WR. Colonic bacterial metabolites and human health. *Curr Opin Microbiol* 2013;16:246e54. 2013.
97. Logan, AC. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Medical Hypotheses* 64, 533-538. 2005.
98. Aizawa, E. et al. Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*, 202, 254 - 257. Set, 2016.
99. Messaoudi, M. et al. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Cut Microbes*. 2(4):256e61. Aug 2011.
100. Messaoudi, M. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation in rats and human subject. *Br. J. of Nutrition* 2010.

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

# probians

SUPLEMENTO ALIMENTAR DE *LACTOBACILLUS HELVETICUS*  
R0052 E *BIFIDOBACTERIUM LONGUM* R0175 EM CÁPSULA



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

