

Regresso à Alimentação Tradicional: Produtos Fermentados, Microbiota e Saúde Mental

Back to Ancient Cooking: Fermented Foods, Microbiota and Mental Health

Mónica Marinho* 

RESUMO

Introdução: A dieta tradicional mediterrânea e japonesa utiliza a fermentação para potenciar o paladar, a textura, o valor nutricional e conservar as propriedades dos alimentos. Este tipo de dieta foi associado a múltiplas vantagens tanto físicas como mentais, tais como redução de processos inflamatórios e de sintomas depressivos. Hoje em dia, coloca-se a hipótese de ser a fermentação o fator responsável por esses atributos.

Objetivo: Com este estudo procurámos compreender como é que a fermentação pode agir no perfil da microbiota intestinal e, por sua vez, influenciar a saúde mental.

Métodos: Foi efetuada uma revisão não sistemática da literatura a partir da base de dados *PubMed*.

Resultados e Conclusões: A evidência sugere que os alimentos fermentados podem atuar sobre a patologia mental através da influência direta sobre a microbiota ou indiretamente através das alterações sistémicas por si provocadas. Este novo olhar pode ser uma nova

opção terapêutica sobretudo através da promoção de uma dieta mais saudável.


Palavras-chave: Microbiota; Fermentação; Saúde Mental; Inflamação.


ABSTRACT

Introduction: The traditional mediterranean and japanese diets use the fermentation of food to improve its texture, palatability, nutritional value and preservation. These types of diets have been associated with physical and mental health benefits namely a reduction on both inflammatory processes and depressive symptomatology. It has been hypothesized that the fermentation process can be one of the main causes.

Aim: In this paper we tried to ascertain whether the fermentation process and subsequent changes in the gut microbiota could influence mental health.

Methods: A non-systematic review of the existing literature was performed based on *Pubmed* database.

*Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa, monicamarinho@chpl.min-saude.pt.

 <https://orcid.org/0000-0003-3880-0049>

Recebido / Received: 19/01/2018 • Aceite / Accepted: 09/07/2018

Results and Conclusions: *There is evidence that fermented food can positively influence mental health through direct influence on the gut microbiota or indirect by causing systemic changes in inflammatory and antioxidant pathways. The promotion of this particular diet could be a novel approach in improving mental health.*

Key-Words: *Microbiota; Fermentation; Mental Health; Inflammation.*

INTRODUÇÃO

A fermentação ocorre graças à ação de microrganismos que crescem sobre os alimentos e cujas enzimas (amilases, proteases e lipases) hidrolisam moléculas complexas (polissacarídeos, proteínas e lípidos) em produtos não tóxicos com aromas, sabores e texturas atrativos e agradáveis para o ser humano¹. Não se sabe ao certo quando o Homem terá começado a fermentar os alimentos intencionalmente, contudo, as medições do conteúdo químico de vasos neolíticos sugerem que a fermentação de frutas, arroz e bebidas de mel terá sido prática comum há 10.000 anos atrás². Nos dias de hoje, com a modernização das técnicas de conservação, da refrigeração e do transporte eficiente, verificou-se uma diminuição da fermentação dos alimentos. Porém, um terço da população humana continua a utilizar técnicas tradicionais de fermentação³.

Presentemente, a investigação centra-se na procura das propriedades escondidas nas dietas antigas (mediterrânea, tradicional japonesa e paleolítica) e, em particular, no papel da fermentação na patologia mental. Coloca-se a hipótese que a fermentação, ao amplificar o

conteúdo nutricional dos alimentos, promove o aparecimento de uma maior diversidade de bactérias intestinais que influenciam a atividade cerebral através da interação intestino-cérebro⁴.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa no *Pubmed* usando as palavras-chave *microbiota, fermentation, mental health* e *inflammation*. Foram consultados no total 264 *abstracts* de artigos sobre o tema publicados até 2016, dos quais 57 trabalhos foram selecionados e serviram de base para esta revisão narrativa. Foram excluídos os artigos cujos *abstracts* não forneciam informação relevante sobre a temática que se pretende abordar. Foram incluídos todos os trabalhos disponíveis que abordavam os tópicos do estudo de forma clara, explícita, coerente e organizada, após análise crítica.

DIETA TRADICIONAL E SAÚDE MENTAL

A dieta tradicional é frequentemente exemplificada através da dieta mediterrânea e japonesa. A alimentação mediterrânea caracteriza-se, essencialmente, pelo domínio de produtos vegetais, azeite, peixe, laticínios, carnes brancas, ovos e vinho em quantidade moderada⁵. Por sua vez, a alimentação japonesa tem como base o consumo de legumes, frutas, fibras, peixe, marisco, cereais integrais e o consumo moderado de carne.

A dieta tem emergido como um fator importante entre as variáveis que promovem efeitos protetores, ou de resiliência, para as perturbações mentais (em particular a depressão)⁶. Vários estudos concluíram que as dietas de

padrão saudável estão associadas a uma menor probabilidade de desenvolver sintomas depressivos⁷. Em particular, dois estudos distintos, verificaram que, tanto os indivíduos que aderem a uma dieta mediterrânea⁸, como aqueles que seguem uma alimentação tradicional japonesa⁹, apresentam um menor risco de sofrer de depressão. O aumento do risco de desenvolver sintomas depressivos foi, também, associado ao aumento de resistência à insulina em adultos saudáveis¹⁰. De facto, adolescentes com maiores níveis de glicémia em jejum e estimulada, mesmo na ausência de associação entre a adiposidade e risco de diabetes mellitus tipo II, apresentaram maior prevalência de sintomas depressivos¹¹. Por outro lado, estudos têm revelado que práticas alimentares tradicionais apresentam propriedades protetoras no desenvolvimento de diabetes mellitus tipo II¹².

INFLAMAÇÃO E HUMOR

Uma nova área de pesquisa tem tentado investigar o modo como a função intestinal pode estar associada aos processos inflamatórios presentes na depressão. Sabe-se que a depressão e estados ansiosos estão associados à presença de biomarcadores de inflamação nomeadamente a interleucina 6 (IL-6), o factor alfa de necrose tumoral e a proteína C reativa (PCR). Desconhece-se, todavia, se estas alterações estão na origem da fisiopatologia da depressão ou se são meros epifenómenos. Há evidências em roedores que o *stress* altera a função da barreira intestinal, promovendo a passagem de lipopolissacarídeos (LPS) e de outras moléculas para o sistema sanguíneo, estimulando a produção do recetor do tipo

Toll 4 (TLR-4) e outros recetores tipo *Toll*, o que resulta na produção de citocinas inflamatórias¹³. Pensa-se que um dos LPS que poderá desempenhar um papel fundamental na interação intestino-cérebro é a endotoxina, parte integrante da membrana externa das bactérias gram-negativas. A administração desta, em baixas doses, a humanos mostrou causar ansiedade a curto-prazo, sintomas depressivos, défice cognitivo e aumento da sensibilidade à dor visceral¹⁴. A endotoxina pode ainda: causar excitação tóxica neuronal (sobretudo do sistema límbico) através da indução de citocinas periféricas e do sistema nervoso central (SNC); diminuir a biodisponibilidade do triptofano através do aumento da atividade da enzima indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO) que o degrada na via quinurénica; comprometer a barreira hemato-encefálica, facilitando a passagem de agentes tóxicos; e ainda de remover neurotoxinas do cérebro (como a neurotoxina derivada da beta-amilóide)¹⁵. Um estudo mostrou que os indivíduos que seguiram uma dieta tradicional *vs.* dieta ocidental apresentaram uma redução significativa dos níveis de LPS, o que aponta para que a dieta seja um fator determinante no controlo dos níveis de LPS circulante¹⁶.

Os polifenóis e outros fitoquímicos dos alimentos, presentes nas dietas tradicionais, parecem ter um papel importante nas propriedades positivas desta alimentação na saúde mental. Os polifenóis (divididos em ácidos fenólicos, flavonóides e taninos) são constituintes bioativos de alimentos, como o café, chocolate, chá verde e preto, vinho tinto, nozes e azeite. Estes micronutrientes contribuem para o sabor, adstringência e

cor dos alimentos e foram ainda relacionados com múltiplos processos, como o *stress* oxidativo e algumas vias de modulação de expressão genética que promovem um ambiente anti-inflamatório. Assim, os polifenóis parecem ter um papel importante na prevenção de patologias cardiovasculares, neurodegenerativas, neoplásicas, diabetes mellitus tipo II e depressão major¹⁷. Os flavonóides, uma subfamília dos polifenóis, presentes em alimentos como a salsa, mirtilos e chá preto, têm mostrado capacidades de modulação da inflamação assim como em outras vias metabólicas e imunológicas. Outros nutrientes como o magnésio, o zinco, a vitamina C, o ácido fólico e a vitamina B12 foram, também, associados a uma maior resiliência em relação aos sintomas depressivos, em parte, pelo seu papel na produção de neurotransmissores^{18,19}.

PSICOBÍÓTICOS

Em 2005, Logan e Katzman propuseram pela primeira vez o uso de probióticos como terapia adjuvante dos sintomas depressivos²⁰. Eles defenderam que a sua ação não se limitava apenas à comunicação direta com o cérebro via nervo vago, mas também através do sistema imunitário (p.e. produção de citocinas), limitação do *stress* oxidativo, facilitação de nutrientes, produção de precursores de neurotransmissores (p.e. triptofano) e pela manutenção da barreira gastrointestinal. Mais tarde, a equipa de Cryan propõe o termo psicobióticos para definir um organismo vivo que quando ingerido em doses suficientes pode causar alterações benéficas em indivíduos com patologia psiquiátrica²¹.

Em seguida fazemos referência a estudos realizados em modelos animais e em humanos que procuram um melhor entendimento das vias implicadas na relação probióticos-cérebro-comportamento (Quadro I, página seguinte). Um estudo com ratos submetidos a condições de *stress* revelou que após a ingestão de *Lactobacillus rhamnosus* houve uma diminuição da resposta imunológica pró-inflamatória e uma elevação das concentrações plasmáticas de triptofano e ácido quinurénico²². A estas alterações associaram-se, ainda, modificações da expressão do microRNA dos recetores do ácido gamma-aminobutírico tipo a (GABAa) e tipo b (GABAb) em várias regiões cerebrais; alterações estas que foram associadas a comportamentos ansiosos e depressivos em modelos animais. De salientar que estes efeitos foram independentes do nervo vago, uma vez que tinha sido realizada previamente vagotomia. Outro estudo, mostrou que a administração de *Mycobacterium vaccae*, um microrganismo que é facilmente encontrado na natureza, promoveu a melhoria dos sintomas ansiosos e cognitivos em ratos²³. Desbonnet *et al.*, demonstraram que a toma de probiótico *Bifidobacteria infantis* estava associada a um aumento dos níveis de triptofano plasmático e de dopamina no sistema límbico e uma diminuição de fatores pró-inflamatórios plasmáticos e da serotonina no córtex frontal²⁴.

Com crescente importância, têm vindo a ser publicados múltiplos estudos em animais *germ-free*, isto é, em animais que nascem em ambientes estéreis não sofrendo colonização pós-natal, o que permite fazer a comparação direta com os outros animais colonizados de forma convencional. Sudo *et al.* mostraram

Quadro I. Estudos com probióticos.

Modelos animais	<i>L. rhamnosus</i> ²²	↓ da resposta imunológica pró-inflamatória ↑ concentrações plasmáticas de triptofano e ácido quinurénico
	<i>M. vaccae</i> ²³	↓ dos sintomas ansiosos e cognitivos
	<i>B. infantis</i> ²⁴	↑ triptofano plasmático ↑ dopamina no sistema límbico ↓ fatores pro-inflamatórios plasmáticos ↓ serotonina no córtex frontal ³⁴
	<i>Bifidobacterium infantis</i> em <i>Germ-free</i> ²⁵	↓ da reação eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
	Colonização com matéria fecal em <i>Germ-free</i> ²⁵	↓ da reação eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
Humanos	<i>Lactobacillus casei</i> ²⁹	↓ pontuação <i>Beck Depression Inventory</i>
	<i>Lactobacillus casei</i> ³⁰	↓ pontuação <i>Anxiety Inventory</i>
	<i>Lactobacillus helveticus</i> e <i>Bifidobacterium longum</i> ³¹	↓ nas escalas de depressão, ansiedade, raiva e níveis de cortisol
	Prébiotico trans-galactooligosacarídeo ³²	↓ ansiedade em síndrome de colon irritável e ↑ bifidobactéria fecal
	Leite fermentado + probióticos ³³	↓ da atividade cerebral na região sensorial, pré-frontal e límbica sob estímulo social negativo

que *stress* moderado sobre ratos *germ-free* adultos levou a uma libertação exagerada de hormona corticotrofina e corticoesteróides, em comparação com os ratos com composição normal de microbiota e sem nenhum patógeno específico²⁵. O *stress* nos ratos *germ-free* pôde ainda ser revertido quando administrado *Bifidobacterium infantis* e quando colonizados com matéria fecal do grupo controlo. Ainda a referir que os próbióticos podem também contribuir para o aumento de outros micronutrientes implicados em funções neurocognitivas como os ácidos gordos ómega-3 poli-insaturados²⁶, fitoquímicos²⁷, magnésio e o zinco²⁸.

Os estudos em roedores permitem-nos uma melhor compreensão das interações entre a microbiota, os padrões alimentares e a patologia mental, contudo no ser humano estas reflexões são mais complexas.

A primeira investigação formal de probióticos em seres humanos teve como população 132 indivíduos saudáveis que consumiram *Lactobacillus casei* durante três semanas *vs.* população controlo e mostrou que os primeiros evidenciavam uma melhoria significativa na cotação da escala de avaliação do humor²⁹. Outro estudo caso-controlo com *Lactobacillus casei* administrado durante dois meses a 39 doentes com síndrome de fadiga crónica

revelou que a pontuação de depressão pela Escala de Beck não sofreu alterações em relação ao controlo, mas que a pontuação no *Anxiety Inventory* apresentou melhorias significativas³⁰. Messaoudi *et al.* administraram uma combinação de *Lactobacillus helveticus* e *Bifidobacterium longum* durante um mês a 55 indivíduos saudáveis *vs.* população controlo, o que foi associado a uma melhoria da pontuação nas escalas de depressão, ansiedade, raiva e diminuição dos níveis de cortisol³¹. Silk *et al.* estudaram 44 doentes com síndrome de colon irritável e concluíram que o consumo de fibras prébioticas reduz significativamente a ansiedade e aumenta os níveis de bifidobactéria fecal³². Finalmente, um estudo duplo-cego demonstrou que o consumo de leite fermentado, com uma combinação de probióticos, pode alterar a atividade cerebral. Após quatro semanas de consumo desse leite fermentado verificou-se uma redução da atividade cerebral na região sensorial, pré-frontal e límbica enquanto os participantes observavam imagens de faces com expressões negativas. O grupo controlo, que ingeriu o leite não fermentado, não obteve tais alterações, o que sugere que alimentos fermentados contendo probióticos podem alterar o processamento cerebral humano quando sob um estímulo social negativo³³. Contudo, este estudo não traz evidências em relação aos probióticos, uma vez que, envolvia também o consumo de leite modificado, o que por si só pode alterar os péptidos bioativos e outros químicos capazes de influenciar o SNC³⁴. Assim sendo, ainda não há evidências concretas de que a ingestão pura de probióticos possa influenciar a atividade cerebral humana.

DIETA TRADICIONAL E MICROBIOTA

Vários estudos têm ligado os padrões da dieta tradicional aos efeitos benéficos dos probióticos. Um dos primeiros estudos nesta área, realizado há 30 anos atrás, identificou diferenças significativas entre a flora intestinal de japoneses camponeses e canadenses citadinos³⁵. Os primeiros mantinham uma dieta rica em fibras, vegetais, peixe e alimentos fermentados e apresentaram maiores quantidades de *Bifidobacterium spp.* e *Lactobacilli* assim como uma maior biodiversidade de espécies e os segundos exibiam predominância de espécies de *Clostridia*. Mais tarde, este mesmo grupo de investigação provido de novas tecnologias, sequenciou o DNA da microbiota intestinal de idosos japoneses residentes em Tokyo e de idosos do meio rural com uma dieta rica em fibras e alimentos fermentados. Os resultados mostraram, mais uma vez, que aqueles que mantinham uma dieta tradicional apresentaram maior abundância de *Bifidobacterium spp.* e menor de *Clostridia spp.*³⁶. Outro estudo comparou a microbiota de crianças italianas *vs.* crianças do Burkina Faso que viviam num ambiente semelhante aos nossos antepassados neolíticos e verificou que estas têm maior diversidade microbiana³⁷. De notar que a população africana em estudo consome vários alimentos fermentados e que existe um grande número de bactérias ácido-lácteas em plantas consumidas nestas tribos. Mais recentemente, um outro estudo examinou as diferenças do microbioma entre três populações: urbana americana, rural africana e da América do Sul. Uma vez mais, verificaram que a microbiota dos cidadãos apresenta uma menor diversidade, tendo sido indicado como maior

fator causal a dieta³⁸. Kim *et al.* estudaram os efeitos da administração de um produto fermentado (extrato de farelo de arroz em água) a ratos durante duas semanas e repararam que estes passaram mais tempo na piscina, pelo que concluíram que o produto fermentado apresentava qualidades antifadiga e *antistress*³⁹. Um outro estudo transversal verificou que os indivíduos com maior risco genético de desenvolver perturbação de ansiedade social, com alto grau de neuroticismo, apresentaram menos sintomas de ansiedade social quando consumiram mais alimentos fermentados⁴⁰.

O POTENCIAL DOS ALIMENTOS FERMENTADOS

Como já foi descrito, a depressão e outras patologias mentais apresentam-se como condições inflamatórias crónicas com *stress* oxidativo marcado. A dieta ocidentalizada promove o estado inflamatório da microbiota intestinal, o que contribui para o aumento da permeabilidade intestinal e de LPS sistémicos que, por sua vez, aumentam a inflamação sistémica. Por outro lado, a fermentação pode ajudar no controlo dessa inflamação e ter efeitos benéficos na saúde mental pelas vias descritas em seguida.

Influência sobre a Biodisponibilidade de Nutrientes

A fermentação pode aumentar a biodisponibilidade de nutrientes com propriedades neurocognitivas como ácido fólico, vitamina C, cálcio, zinco e fósforo. Um estudo piloto com 23 voluntários saudáveis revelou que a toma de três cadeias de probióticos aumentou significativamente a concentração de ácido fólico

nas fezes⁴¹. Angulo-Bejarano *et al.* reportaram que após a fermentação de farinha de grão-de-bico ocorreu um aumento da quantidade de proteína digerível e da biodisponibilidade de aminoácidos⁴². Outro grupo de investigação fermentou, usando *Oligosporus rhizopus*, dois produtos do tipo *tempeh*, um a partir de feijão fresco e o outro de feijão cru e verificou que a quantidade de sólidos solúveis (proteínas e carboidratos) e o pH de ambas as amostras de feijão aumentou após a fermentação e que o teor de gordura e fibra diminuiu⁴³. Bergillos-Meca *et al.* determinaram os níveis de cálcio, fósforo, zinco e magnésio em 27 amostras de produtos comerciais de leite fermentado de cabra e de vaca e de 9 amostras de leite fermentado de cabra com uma cadeia de bactérias próbióticas *Lactobacillus fermentum* D3, e verificaram que a biodisponibilidade dos três primeiros nutrientes era significativamente superior na amostra que continha o probiótico⁴⁴. A fermentação de frutas e ervas com *Lactobacillus plantarum* e outras espécies mostrou ainda ser capaz de conservar compostos polifenólicos e vitamina C⁴⁵.

Produção Direta de GABA

O GABA existe naturalmente em muitos tipos de alimentos, sendo encontrado em grandes quantidades em produtos fermentados (farelo de arroz, de rebentos de feijão, de trigo sarraceno e lentilhas). A sua produção natural em grandes quantidades é realizada por bactérias acidoláticas. O GABA é principal neurotransmissor inibidor do SNC, atuando na diminuição da ansiedade⁴⁶. Um estudo administrou a modelos animais um fungo fermentado (*Monascus*) *vs.* GABA e verificou que, a lon-

go prazo, o efeito antidepressivo-like do produto fermentado era superior ao do GABA e era semelhante ao da fluoxetina. Os autores concluíram que o *Monascus* fermentado para além de produzir as mesmas alterações neuronais que o GABA, tem maior potencial de melhorar a sintomatologia depressiva através da diminuição da atividade dopaminérgica no córtex frontal e no estriado⁴⁷.

Atividade Anti-Inflamatória e Antioxidante

A fermentação de componentes alimentares pode ainda promover funções imunológicas, glicémicas e anti-inflamatórias. Moussa *et al.* administraram uma baixa dose de germen de soja fermentado a ratos com doença inflamatória intestinal e apuraram que este tratamento reduz a resposta inflamatória, a permeabilidade intestinal e a hipersensibilidade intestinal nestes animais⁴⁸. Num estudo finlandês, foram medidos os níveis de metabolitos pós-prandiais em 16 indivíduos, uns após ingerirem pão de centeio de massa lêveda e outros após ingerirem pão de trigo branco, e verificaram-se diferenças significativas em dois metabólitos relacionados com o triptofano, o ribitol e o ácido picolínico⁴⁹. Após a ingestão do pão de centeio de massa lêveda, os autores verificaram um aumento de ribitol, ao qual associaram aos efeitos positivos do aumento de triptofano (diminuição do apetite e da ingestão alimentar) e uma diminuição dos níveis de ácido picolínico (ativador das funções pró-inflamatórias dos macrófagos), o que reforça a ligação deste alimento a um estado anti-inflamatório. Uma investigação dirigida ao farelo de arroz fermentado com *Saccharo-*

myces boulardii verificou que este alimento reduz o crescimento dos linfomas humanos B em comparação com o não fermentado⁵⁰.

Diminuição dos Efeitos Nefastos de LPS

Bose *et al.* compararam *in vitro* o efeito protetor de uma erva medicinal chinesa (*Rhizoma atractylodis macrocephalae*), usada no tratamento de perturbações gastrointestinais, fermentada e não fermentada. A amostra fermentada apresentou um efeito protetor apreciável nas células epiteliais intestinais através da inibição da expressão genética induzida pela LPS e pela estimulação de mediadores anti-inflamatórios⁵¹. O mesmo grupo de trabalho avaliou a habilidade de três ervas fermentadas e não-fermentadas (*Rhizoma atractylodis macrocephalae*, *Massa medicata fermentata*, e *Dolichoris semen*) de diminuir o dano inflamatório mediado pelo LPS, em ratos e *in vitro*. As ervas fermentadas apresentaram notável capacidade anti-inflamatória *in vitro*, com algumas diferenças interespecies. A mistura de ervas fermentadas com os probióticos reduziu significativamente os níveis de LPS, de PCR e a permeabilidade intestinal. Por outro lado, aumentou significativamente a colonização de *Lactobacillus spp.* intestinal nos ratos. Nenhum destes efeitos foi verificado na amostra não fermentada⁵². Estes estudos sublinham os impactos benéficos que os alimentos fermentados em conjunto com os probióticos podem ter no combate à lesão mediada pelos LPS.

Aumento do Controlo Glicémico

Os produtos fermentados podem ainda melhorar o metabolismo glicémico. Iwasa *et al.* in-

vestigaram o efeito da suplementação alimentar com leite fermentado após exercício físico intenso e verificaram que o metabolismo glicémico apresentava melhorias significativas e que as dores musculares eram aliviadas pelo consumo do leite fermentado *vs.* placebo⁵³. Um outro estudo mostrou que, tanto o leite de soja como o leite de soja fermentado e o leite de soja fermentado suplementado com ómega-3, provocam reduções significativas nos níveis de glicémia em ratos diabéticos, sendo contudo, o terceiro produto o que causa maior diminuição⁵⁴. Um outro estudo, utilizando um alimento tradicional coreano, *Kimchi*, comparou os efeitos metabólicos em 22 doentes obesos, deste alimento fresco ou fermentado. Após quatro semanas da toma de *Kimchi*, averiguaram diferenças significativas, superiores para o *Kimchi* fermentado, na redução da síndrome metabólica (pressão arterial, percentagem de gordura corporal, glicémia em jejum e colesterol total)⁵⁵.

Alterações Diretas Sobre o Crescimento da Microbiota

A fermentação pode ainda promover o crescimento da microbiota, através da ação dos flavonóides. Os flavonóides funcionam como moléculas sinalizadoras que atraem as bactérias e induzem-nas a modular a expressão genética e a interagir com o ambiente. Uma análise evolucionária estudou os alvos dos flavonóides, identificando cerca de 1000 em 3713 como homólogos da microbiota intestinal, sendo que a maioria destes alvos estão associados com o metabolismo bacteriano⁵⁶. Outro estudo mostrou ainda que, quando os polifenóis da dieta são sujeitos a fermentação,

as substâncias fitoquímicas neoformadas têm maior capacidade de provocar alterações no crescimento da microbiota⁵⁷.

CONCLUSÕES

A fermentação usada desde os nossos antepassados para potenciar as qualidades dos alimentos, é hoje em dia foco de interesse no tratamento da patologia mental. A evidência sugere que os alimentos fermentados podem atuar de duas formas convergentes: ou, através da influência direta sobre a microbiota ou, pela alteração da atividade cerebral, que posteriormente modifica a microbiota. Isto é, via comunicação direta intestino-cérebro ou indireta através das alterações sistémicas provocadas pela fermentação (diminuição da permeabilidade intestinal e dos efeitos nefastos da LPS, aumento do controlo glicémico, do estado anti-inflamatório e anti-oxidante, influência na produção de neurotransmissores e neuropeptídeos e produção direta de GABA e de outros químicos bioativos).

Este novo olhar sobre os hábitos nutricionais tradicionais procura, à luz das novas tecnologias e das novas descobertas, proporcionar uma alimentação mais benéfica para a saúde mental, sobretudo quando muitos doentes mentais adotam medidas nutricionais pouco saudáveis. Espera-se que mais estudos sejam realizados para clarificar a relação entre os produtos fermentados e uma melhor saúde mental.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests*:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / Funding:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The authors have declared no external funding was received for this study.

Bibliografia / References

- Steinkraus KH. Fermentations in world food processing. *Comp Rev Food Sci Food Saf.* 2002;1:23–32.
- McGovern PE, Zhang J, Tang J, Zhang J, Hall GR, Moreau RA, et al. Fermented beverages of pre- and proto-historic China. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2004;101(51):17593-17598.
- Borresen EC, Henderson AJ, Kumar A, Weir TL, Ryan EP. Fermented Foods: Patented Approaches and Formulations for Nutritional Supplementation and Health Promotion. *Recent Pat Food Nutr Agric.* 2012;4(2):134-140.
- Selhub EM, Logan AC, Bested AC. Fermented foods, microbiota, and mental health: ancient practice meets nutritional psychiatry. *Physiol Anthropol.* 2014;33(1):2.
- Pinho I, Rodrigues S, Franchini B, Graça P. Padrão alimentar mediterrânico: promotor de saúde. *Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável; Direção-Geral da Saúde.* Fev. 2016.
- Sanchez-Villegas A, Martínez-González MA. Diet, a new target to treat depression? *BMC Med.* 2013;11:3.
- Lai JS, Hiles S, Bisquera A, Hure AJ, McEvoy M, Attia J. A systematic review and meta-analysis of dietary patterns and depression in community-dwelling adults. *Am J Clin Nutr.* 2014 Jan;99(1):181-97.
- Rienks J, Dobson AJ, Mishra GD. Mediterranean dietary pattern and prevalence and incidence of depressive symptoms in mid-aged women: results from a large community-based prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(1):75–82.
- Nanri A, Kimura Y, Matsushita Y, Ohta M, Sato M, Mishima N, et al. Dietary patterns and depressive symptoms among Japanese men and women. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64(8):832–839.
- Nicolau J, Masmiquel L. Diabetes mellitus and depressive disorder, an undesirable association. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(10):583–589.
- Hannon TS, Rofey DL, Lee S, Arslanian SA. Depressive symptoms and Metabolic Markers of Risk for Type 2 Diabetes in Obese Adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(7):10
- Maghsoudi Z, Azadbakht L: How dietary patterns could have a role in prevention, progression, or management of diabetes mellitus? Review on the current evidence. *J Res Med Sci.* 2012;17(7): 694-709.
- Dinan, TG, Cryan, JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(9):1369-78.
- Brower DR. Auto-intoxication in its relations to the diseases of the nervous system. *JAMA.* 1898;30:575–77.
- Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology.* 2012;142(5):1100–1101.
- Birt DF, Jeffery E. Flavonoids. *Advances in Nutrition.* 2013;4(5):576-577.

17. Sureda A, Tejada S. Polyphenols and depression: from chemistry to medicine. *Curr Pharm Biotechnol.* 2015;16(3):259-64.
18. Swardfager W, Herrmann N, McIntyre RS, Mazereeuw G, Goldberger K, Cha DS, et al. Potential roles of zinc in the pathophysiology and treatment of major depressive disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(5):911-929.
19. Coppen A, Bolander-Gouaille C. Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12. *J Psychopharmacol.* 2005 Jan;19(1):59-65.
20. Logan, AC, Katzman, M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses.* 2005;64(3):533-538.
21. Dinan, TG, Cryan, JF. Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(9):1369-78.
22. Cowan CSM, Callaghan BL, Richardson R. The effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus rhamnosus* and *L. helveticus*) on developmental trajectories of emotional learning in stressed infant rats. *Translational Psychiatry.* 2016;6(5):e823.
23. Matthews DM, Jenks SM. Ingestion of *Mycobacterium vaccae* decreases anxiety-related behavior and improves learning in mice. *Behav Processes.* 2013;96:27-35.
24. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG. The probiotic Bifidobacteria infantis: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* 2008;43(2):164-174.
25. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu X, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol.* 2004;558:263-275.
26. Wall R, Ross RP, Shanahan F, O'Mahony L, Kiely B, Quigley E et al. Impact of administered bifidobacterium on murine host fatty acid composition. *Lipids.* 2010;45(5):429-436.
27. Renouf M, Guy PA, Marmet C, Fraering AL, Longet K, Moulin J et al. Measurement of caffeic and ferulic acid equivalents in plasma after coffee consumption: small intestine and colon are key sites for coffee metabolism. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(6):760-766.
28. Smith JC Jr, McDaniel EG, McBean LD, Doft FS, Halsted JA. Effect of microorganisms upon zinc metabolism using germfree and conventional rats. *J Nutr.* 1972;102(6):711-719.
29. Benton D, Williams C, Brown A. Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61(3):355-361.
30. Rao AV, Bested AC, Beaulne TM, Katzman MA, Iorio C, Berardi JM, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Pathog.* 2009;1(1):6.
31. Messaoudi M1, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejd A, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr.* 2011;105(5):755-764.
32. Silk DB, Davis A, Vulevic J, Tzortzis G, Gibson GR. Clinical trial: the effects of a trans-galactooligosaccharide prebiotic on faecal microbiota and symptoms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(5):508-518.
33. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B et al. Consumption of fermented milk

- product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1394–1401.
34. Beermann C, Hartung J. Physiological properties of milk ingredients released by fermentation. *Food Funct*. 2013;4(2):185–199.
 35. Benno Y, Suzuki K, Suzuki K, Narisawa K, Bruce WR, Mitsuoka T. Comparison of the fecal microflora in rural Japanese and urban Canadians. *Microbiol Immunol*. 1986;30(6):521–532.
 36. Benno Y, Endo K, Mizutani T, Namba Y, Komori T, Mitsuoka T. Comparison of fecal microflora of elderly persons in rural and urban areas of Japan. *Appl Environ Microbiol*. 1989; 55(5):1100–1105.
 37. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S *et al*. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(33):14691–14696.
 38. Yatsunenkeno T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M,etal. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–227.
 39. Kim KM, Yu KW, Kang DH, Suh HJ. Anti-stress and anti-fatigue effect of fermented rice bran. *Phytother Res*. 2002;16(7):700–702.
 40. Hilimire MR, DeVyllder JE, Forestell CA. Fermented foods, neuroticism, and social anxiety: An interaction model; *Psychiatry Research*, 2015;228(2):203-208.
 41. Strozzi GP, Mogna L. Quantification of folic acid in human feces after administration of *Bifidobacterium* probiotic strains. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(Suppl 3 Pt 2):S179-84.
 42. Angulo-Bejarano PI, Verdugo-Montoya NM, Cuevas-Rodríguez EO, Milán-Carrillo J, Mora-Escobedo R, Lopez-Valenzuela JA, et al. Tempeh flour from chickpea (*Cicer arietinum* L.) nutritional and physicochemical properties. *Food Chem*. 2008;106:106–112.
 43. Paredes-Lopez O, Harry GI. Changes in Selected Chemical and Antinutritional Components during Tempeh Preparation Using Fresh and Hardened Common Beans. *J Food Sci*. 1989;54: 968–970.
 44. Bergillos-Meca T1, Navarro-Alarcón M, Cabre-ra-Vique C, Artacho R, Olalla M, Giménez R et al. The probiotic bacterial strain *Lactobacillus fermentum* D3 increases in vitro the bioavailability of Ca, P, and Zn in fermented goat milk. *Biol Trace Elem Res*. 2013;151(2):307-14.
 45. Di Cagno R, Minervini G, Rizzello CG, De Angelis M, Gobbetti M. Effect of lactic acid fermentation on antioxidant, texture, color and sensory properties of red and green smoothies. *Food Microbiol*. 2011;28(5):1062–1071.
 46. Abdou AM, Higashiguchi S, Horie K, Kim M, Hattta H, Yokogoshi H. Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans. *Biofactors*. 2006;26(3):201–208.
 47. Chuang CY, Shi YC, You HP, Lo YH, Pan TM. Antidepressant effect of GABA-rich *Monascus*-fermented product on forced swimming rat model. *J Agric Food Chem*. 2011;59(7):3027–3034.
 48. Moussa L, Moussa L, Bézirard B, Salvador-Cartier C, Bacquie V, Lencina C, Lévêque M et al. A low dose of fermented soy germ alleviates gut barrier injury, hyperalgesia and faecal protease activity in a rat model of inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2012;7:e49547.
 49. Bondia-Pons I, Nordlund E, Mattila I, Katina K, Aura A, Kolehmainen M et al. Postprandial differences in the plasma metabolome of healthy Finnish subjects after intake of a sourdough

- gh fermented endosperm rye bread versus white wheat bread. *Nutr J.* 2011;10:116.
50. Ryan EP, Heuberger AL, Weir TL, Barnett B, Broeckling CD, Prenni JE. Rice bran fermented with *Saccharomyces boulardii* generates novel metabolite profiles with bioactivity. *J Agric Food Chem.* 2011;59(5):1862–1870.
51. Bose S, Kim H. Evaluation of *in vitro* anti-inflammatory activities and protective effect of fermented preparations of *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* on intestinal barrier function against lipopolysaccharide insult. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:363076.
52. Bose S, Song MY, Nam JK, Lee MJ, Kim H. *In vitro* and *in vivo* protective effects of fermented preparations of dietary herbs against lipopolysaccharide insult. *Food Chem.* 2012;134(2):758–765.
53. Iwasa M, Aoi W, Mune K, Yamauchi H, Furuta K, Sasaki S, et al. Fermented milk improves glucose metabolism in exercise-induced muscle damage in young healthy men. *Nutr J.* 2013;12:83.
54. Mohammadi Sartang M, Mazloomi SM, Tani-deh N, Zadeh A, et al. The Effects of Probiotic Soymilk Fortified with Omega-3 on Blood Glucose, Lipid Profile, Haematological and Oxidative Stress, and Inflammatory Parameters in Streptozotocin Nicotinamide-Induced Diabetic Rats. *J Diabetes Res.* 2015;2015:696372.
55. Kim, EK, An SY, Lee MS, Kim TH, Lee HK, Hwang WS, et al. Fermented kimchi reduces body weight and improves metabolic parameters in overweight and obese patients. *Nutr Res.* 2011;31(6):436–43.
56. Lu ME, Xiao ZT, Zhang HY. Where do the health benefits of flavonoids come from? Insights from flavonoid targets and their evolutionary history. *Biochem Biophys Res Comm.* 2013;434:701–704.
57. Parkar SG, Trower TM, Stevenson DE. Fecal microbial metabolism of polyphenols and its effects on human gut microbiota. *Anaerobe.* 2013;23:12–19.