



**LIGA DE ENSINO DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO UNIVERSITÁRIO DO RIO GRANDE DO NORTE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO**

**ANY GABRYELLY OLIVEIRA DA SILVA
ARIANA LOURENÇO DE ALENCAR MEDEIROS LISBOA**

**COMPOSTOS BIOATIVOS E MODULAÇÃO INTESTINAL
NA ANSIEDADE: uma revisão integrativa**

Natal
2024

ANY GABRYELLY OLIVEIRA DA SILVA
ARIANA LOURENÇO DE ALENCAR MEDEIROS LISBOA

**COMPOSTOS BIOATIVOS E MODULAÇÃO INTESTINAL NA
ANSIEDADE:**

uma revisão integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição do Centro Universitário do Rio Grande do Norte, como requisito parcial para obtenção do grau de Nutricionista.

Orientadora: Profa Ms. Kelly Souza do Nascimento Aires

Natal
2024

RESUMO

Os casos de ansiedade têm aumentado nas últimas décadas e a ansiedade, embora natural, é considerada patológica quando compromete o funcionamento normal do organismo. A comunicação entre o intestino e o sistema nervoso central é essencial para a homeostase do organismo e resposta ao estresse. A modulação da microbiota intestinal e a utilização de compostos bioativos podem ser estratégias no tratamento da ansiedade, dada a relevância dessa condição na sociedade moderna e as limitações dos medicamentos tradicionais e seus impactos na qualidade de vida, a alimentação surge como um aliado potencial. Esta revisão visa identificar a relação entre os compostos bioativos e a modulação intestinal em quadros de ansiedade, por meio de uma revisão integrativa. Para a revisão bibliográfica, foram selecionados artigos na base de dados *Pubmed*, com publicações dos últimos dez anos. Foram definidos como critérios de inclusão: pesquisas realizadas nos últimos 10(dez) anos, nos idiomas Português e Inglês, indexados na base de dados PubMed. Os estudos apontam que os compostos bioativos podem promover a proliferação de bactérias benéficas e a produção de metabólitos importantes, que desempenham um papel na regulação dos sintomas de ansiedade. No entanto, é importante reconhecer que muitos desses estudos foram conduzidos em modelos animais, e as evidências em humanos ainda são limitadas e, por vezes, inconsistentes, necessitando de mais estudos nessa área.

Palavras-chave: microbiota intestinal; compostos bioativos; ansiedade.

ABSTRACT

Cases of anxiety have increased in recent decades and anxiety, although natural, is considered pathological when it compromises the normal functioning of the body. Communication between the intestine and the central nervous system is essential for the body's homeostasis and response to stress. The modulation of the intestinal microbiota and the use of bioactive compounds can be strategies in the treatment of anxiety, given the relevance of this condition in modern society and the limitations of traditional medicines and their impacts on quality of life, food appears as a

potential ally. This review aims to identify the relationship between bioactive compounds and intestinal modulation in anxiety conditions, through an integrative review. For the bibliographic review, articles were selected from the Pubmed database, with publications from the last ten years. The inclusion criteria were defined as follows: research carried out in the last 10 (ten) years, in Portuguese and English, indexed in the PubMed database. Studies show that bioactive compounds can promote the proliferation of beneficial bacteria and the production of important metabolites, which play a role in regulating anxiety symptoms. However, it is important to recognize that many of these studies were conducted in animal models, and the evidence in humans is still limited and sometimes inconsistent, necessitating further studies in this area.

Keywords: gut microbiota; bioactive compounds; anxiety.

SUMÁRIO

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 4 |
| 2 | METODOLOGIA..... | 6 |
| 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 14 |
| 3.1 | Distúrbios na microbiota e a ansiedade..... | 14 |
| 3.2 | Compostos bioativos e microbiota intestinal..... | 8 |
| 3.3 | Compostos bioativos e sua relação com a ansiedade | 11 |
| 4 | CONCLUSÃO..... | 14 |
| | AGRADECIMENTOS..... | 17 |
| | REFERÊNCIAS..... | 17 |
| | ANEXOS..... | 21 |

1 INTRODUÇÃO

Os casos de ansiedade vêm crescendo de forma progressiva nas últimas décadas. A ansiedade é uma emoção natural do ser humano no processo evolutivo. No entanto, desde o século XX essa emoção passou também a ser considerada no escopo dos distúrbios psiquiátricos, e a definição e diferenciação do que seria uma ansiedade adaptativa da patológica é realizada a partir de análise e julgamento clínico, quando passam a comprometer o funcionamento normal do organismo (PENNINX *et al* 2021; CROCQ, 2022).

A ansiedade é definida como estado de humor desconfortável, apreensão negativa em relação ao futuro, inquietação interna desagradável. Inclui manifestações somáticas e fisiológicas (dispneia, taquicardia, vasoconstrição ou vasodilatação, tensão muscular, parestesias, tremores, sudorese, tontura, etc.) e manifestações psíquicas (inquietação interna, apreensão, desconforto mental, etc) (DALGALARRONDO, 2008).

O termo “eixo intestino-cérebro” tem sido amplamente utilizado no estudo da comunicação bidirecional entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central, um sistema vital para a manutenção da homeostase e cujo desequilíbrio pode resultar em alterações na resposta ao estresse e comportamento no geral (CRYAN, O’MAHONY, 2011).

Diversos estudos evidenciam que a microbiota intestinal apresenta íntima relação com o principal sistema neuroendócrino, o eixo hipotálamo- hipófise (pituitária) – adrenal (HPA), esse sistema é responsável por controlar inúmeros processos corporais em resposta ao estresse. Da mesma forma que uma resposta coordenada é essencial para a sobrevivência, uma resposta disfuncional pode ser desencadeadora de vários distúrbios do Sistema Nervoso Central (SNC). (KARAKULA – JUCHNOWICZ *et al* 2019; MINAYO; MIKANDA; TELHADO, 2021).

Dada a extrema importância do intestino, da ação da microbiota intestinal, a eubiose intestinal é algo a ser almejado no tratamento da ansiedade, e a modulação desse intestino é uma estratégia crucial. De acordo com Sharma, Jaiswal e Ravindra (2022), os compostos bioativos são fitoquímicos representados pelos polifenóis, antocianinas, flavonóides, carotenóides, alcalóides e taninos, podem ser encontrados em várias partes das plantas, e possuem efeitos funcionais em relação a saúde dos indivíduos. Para que esses compostos bioativos dos alimentos sejam extraídos e estejam disponíveis para serem aproveitados pelo organismo precisam passar por diversos processos metabólicos, e o local onde esses processos se desenvolvem é o TGI. Os microrganismos da microbiota intestinal são essenciais para liberação dos compostos bioativos por meio do processo de fermentação.

Os compostos bioativos podem melhorar a função da barreira intestinal, seus constituintes também podem ser metabolizados pela microbiota intestinal gerando metabólitos bioativos, essa interação indica uma regulação de via bidirecional entre microbiota e compostos bioativos, atuando na saúde intestinal em si, como na prevenção de diversas doenças (CHEN *et al.*, 2022).

Devido à grande relevância que os quadros de ansiedade apresenta na sociedade atual, muitas vezes afetando atividades básicas da vida diária e funções laborais, encontrar métodos para prevenir, amenizar e tratar esses casos torna-se essencial para melhorar a qualidade de vida das pessoas, tendo em vista que os medicamentos utilizados para tais transtornos muitas vezes não são bem tolerados, ou apresentam diversos efeitos colaterais, ter na alimentação um aliado é um horizonte muito propício e estudos nesse sentido precisam ser explorados.

Dessa forma, o objetivo do trabalho foi identificar a relação entre os compostos bioativos e a modulação intestinal em quadros de ansiedade, por meio de uma revisão integrativa.

2 METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo com abordagem qualitativa por meio de levantamento bibliográfico do tipo revisão integrativa, que tem como finalidade a análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão e melhoria da prática clínica, proporcionando a síntese do conhecimento, além de apontar lacunas que necessitam ser preenchidas com a realização de mais estudos sobre o tema. Nessa perspectiva, o método de elaboração da revisão integrativa se deu em seis fases: elaboração da pergunta norteadora: "Como os compostos bioativos modulam a microbiota intestinal e influenciam a redução dos sintomas de ansiedade?", busca amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para o levantamento bibliográfico foi realizado busca de artigos na base de dados *PubMed* (*National Center for Biotechnology Information* – NCBI, U.S. National Library of Medicine).

Foram utilizados para a pesquisa os seguintes descritores: “ansiedade”, “microbiota intestinal”, “compostos bioativos”, “polifenóis”, “antocianinas”, “fitoquímicos”. Foram definidos como critérios de inclusão: pesquisas realizadas nos últimos 10(dez) anos, nos idiomas Português e Inglês, artigos indexados na base de dados PubMed, estudos que apresentem metodologia clara e robusta, com descrição detalhada dos métodos de intervenção, avaliação e análise dos dados e artigos que abordassem a relação existente entre compostos bioativos, modulação da microbiota intestinal e ansiedade. Foi adotado como critérios de exclusão: artigos publicados em idiomas diferentes do inglês ou português, artigos publicados antes de 2013, artigos que não estivessem disponíveis em texto completo, pesquisas focadas exclusivamente em outras condições de saúde que não a ansiedade, mesmo que envolvam microbiota intestinal e compostos bioativos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Distúrbios na microbiota intestinal e a ansiedade

A microbiota intestinal humana desempenha um papel significativo na fisiopatologia das doenças relacionadas ao sistema nervoso central (BHATT *et al.*, 2023), e o estresse por sua vez produz várias alterações no organismo que tem impacto direto na microbiota intestinal, além da capacidade de diminuir algumas proteínas específicas como a claudina 1 (CLDN1), que tem como função manter a permeabilidade da barreira intestinal e danificar a integridade de seu epitélio. Tais alterações tem várias consequências, como a translocação bacteriana de algumas bactérias gram-negativas para a corrente sanguínea desencadeando processos inflamatórios, e devido também a uma permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE) aumentada, essas citocinas pró-inflamatórias conseguem acometer o cérebro, potencializando transtornos mentais como a ansiedade (NAVARRO-TAPIA *et al.*, 2021).

Uma das causas que vem sendo estudada como contribuinte na patogênese dos transtornos de ansiedade é a inflamação, visto que é observado níveis elevados de proteínas de fase aguda e citocinas pró-inflamatórias em indivíduos acometidos por esses transtornos. Esses sinais inflamatórios transmitem sinais do sistema entérico para o cérebro, e isso promove um aumento local de noradrenalina e acetilcolina no Sistema Nervoso Central (SNC), com o intuito de controlar os sinais de inflamação, além disso os lipopolissacarídeos e os metabólitos bacterianos também podem desencadear uma inflamação no SNC, e com os estudos que se tem até o momento, acredita-se que a longo prazo essa inflamação leve a níveis aumentados de cortisol de forma crônica, os quais são evidenciados em quadros de ansiedade e depressão. A capacidade de desenvolvimento de inflamação mediada pela microbiota intestinal não é observada apenas pelo aumento de bactérias que são capazes de produzir citocinas e metabólitos pró-inflamatórios, mas pode ser potencializado também pela redução significativa dos microrganismos capazes de secretar citocinas anti-inflamatórias (SIMPSON *et al.*, 2021).

Embora não exista um perfil específico de composição da microbiota intestinal de pessoas com ansiedade, alguns estudos que realizaram comparações entre a microbiota de indivíduos que apresentavam transtornos de ansiedade com controles saudáveis, mostram distinção entre os grupos, com o primeiro apresentando uma diminuição das bactérias comensais mais abundantes (BEAR *et al.*, 2020). Simpson *et al.* (2021) observaram uma redução das espécies bacterianas que secretam ácidos graxos de cadeia curta nos

grupos que apresentavam transtornos como ansiedade ou depressão em relação ao grupo controle, onde estavam incluídos espécies de *Faecalibacterium*, *Coprococcus*, *Clostridium XIVa*, que tem a capacidade de produzirem butirato e *Megamonas*, capazes de produzir o acetato e propionato.

No estudo de Jiang *et al.* (2018), foi observado uma associação entre o transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e uma diminuição da diversidade bacteriana. Foi observado ainda um aumento significativo do gênero *Bacteroides* em pacientes com TAG em relação aos casos controle, e diminuição dos gêneros *Faecalibacterium*, *Eubacterium rectale*, *Lachnospira*, *Butyricoccus* e *Sutterella*, que estão associados a produção de ácidos graxos de cadeia curta, assim como aumento significativo de *Ruminococcus gnavus* e *Fusobacterium*, as fusobactérias são anaeróbios gram-negativos, e são considerados patobiontes por possuírem atividades invasivas e pró-inflamatórias.

Chen Yi *et al.* (2019), em seu estudo que envolveu 36 pacientes com TAG e 24 casos controle, na análise do perfil da microbiota intestinal foi evidenciado proporções relativas maiores de *Bacteroidaceae*, *Enterobacteriaceae* e *Burkholderiaceae* nos pacientes com TAG, sendo os membros da família *enterobacteriaceae* conhecidos por apresentarem um caráter capaz de induzir inflamação e aumentar a permeabilidade intestinal, já os *Firmicutes* e *Tenericutes* foram mais prevalentes nos casos controle, os *Ruminococcaceae* e *Lachnospiraceae* são pertencentes ao filo *Firmicutes* estão sendo associados a redução do dano oxidativo e inflamação epitelial observado em camundongos, e o butirato que é um ácido graxo de cadeia curta é produzido principalmente por *Ruminococcaceae* durante a fermentação de carboidratos não digeríveis.

3.2 Compostos Bioativos e Microbiota intestinal

Os compostos bioativos ou fitoquímicos, são compostos extra nutricionais presentes em frutas, vegetais, grãos, cereais e diversas plantas e vários estudos vem associando sua ingestão a redução do risco de várias doenças crônicas não transmissíveis. Os fitoquímicos existem na natureza em grande número e com uma grande variação em sua estrutura química, são divididos em diversas classes de acordo com suas características estruturais comuns, assim temos como principais representantes os carotenóides, alcalóides, fenólicos, flavonóides, polifenóis, glicosinolatos. As suas propriedades funcionais estão associadas a ações anti-inflamatória, antioxidante,

imunomoduladora e cardioprotetora. Os compostos bioativos e seus derivados também podem afetar a microbiota intestinal modificando sua composição, com algum desses metabólitos podendo inibir seletivamente o crescimento de bactérias patogênicas e estimular o crescimento de bactérias benéficas para o organismo (LAPARRA; SANZ, 2010).

Os alimentos que têm em sua composição fitoquímicos necessitam passar por diversos processos metabólicos no organismo para que esses potenciais compostos bioativos sejam liberados, sendo o trato gastrointestinal, com seus milhares de microrganismos, um lugar apropriado, pois através dos processos de fermentação as bactérias colônicas podem extrair esses fitoquímicos. A biodisponibilidade e bioatividade dos compostos bioativos, como os polifenóis, é intrinsicamente associada ao metabolismo bacteriano, no entanto, esses mesmos compostos podem moldar essa microbiota intestinal, mostrando uma relação bidirecional entre eles (SHARMA; JAISWAL; RAVINDRA, 2022).

Petersen *et al.* (2019), realizaram um estudo *in vivo* em camundongos diabéticos, onde foi utilizada uma dieta suplementada com morango em pó liofilizado durante 10 semanas, a dose foi baseada no consumo médio humano (2,35% de morango em pó liofilizado), equivalente a aproximadamente 160g de morangos frescos. Esse estudo demonstrou que a suplementação de morango induziu mudanças significativas na composição e no potencial funcional na microbiota de camundongos diabético, além disso, foi observado um aumento da abundância de *Bifidobacterium*, o qual possui um papel fundamental no metabolismo das antocianinas e na formação de metabólitos.

Em um estudo de intervenção, randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado que foi realizado com 22 voluntários humanos saudáveis, os quais um grupo foi submetido a ingestão de alto teor de flavonol de cacau e outro grupo a uma baixa ingestão de flavonoides de cacau durante 4 semanas, e posteriormente analisado as amostras fecais dos voluntários, evidenciou-se que as alterações bacterianas fecais nesse estudo, foram comparados em termos absolutos a de prebióticos já estabelecidos, com aumento de *Lactobacillus spp.* e *Bifidobacterium spp.* (TZOUNIS *et al.*, 2011).

Por sua vez, Anhê *et al.* (2014), realizou um estudo para investigar o impacto metabólico do extrato de cranberry em camundongos que eram alimentados com alto teor de gordura e sacarose, e durante 8 semanas foram alimentados com extrato de cranberry. Após esse período, foi analisada a composição da microbiota intestinal por análise da sequência do gene 16S rRNA, tendo como um resultado um aumento acentuado da bactéria *Akkermansia*,

que apresenta como um de seus efeitos benéficos a restauração de peptídeos antimicrobianos e restabelecimento da integridade da camada mucosa, e o extrato de cramberry promove o aumento desse grupo de bactérias estimulando um efeito prebiótico no intestino.

Em outro estudo também em camundongos, no período de 8 semanas, houve uma suplementação da dieta com 8,2g de bagaço de uva/kg, e dentre as análises realizadas estava a análise da microbiota intestinal a partir de sequenciamento de DNA, onde pode-se observar um impacto significativo da população microbiana, sendo um dos gêneros com uma aumento mais significativo, a *Roseburia*, que em estudos vem sendo associada a efeitos anti-inflamatórios no intestino, e é observado seu aumento por prebióticos. outra bactéria com aumento de população foi a *Allobaculum*, associada a melhoria da integridade intestinal (VAN HUL *et al.*, 2018).

Jeong *et al.* (2020), encontrou como resultado de seu estudo uma associação entre consumo de chá verde e o aumento significativo de *Akkermansia*, sendo o galato de epigallocatequina, presente no chá verde, um grande facilitador desse crescimento. No estudo clínico randomizado de Wiese *et a.* (2019), as formulações de licopeno administradas resultaram em mudanças significativas no perfil da microbiota intestinal, com um aumento de *Bifidobacterium spp.* (como *B.longum* e *B. adolescentis*), esse gênero de bactérias é conhecido pelo seu efeito probiótico, que confere vários benéficos não apenas para o ambiente intestinal mas também com efeito sistêmico no organismo humano. Esse estudo também avaliou o impacto do chocolate amargo na microbiota intestinal, e foi observado um aumento nas Unidades Taxômicas Operacionais relacionadas aos *Lactobacillus*.

Shi *et al.* (2020), mostraram que a quercetina apresentou grande impacto na melhora da diversidade e a uniformidade da microbiota intestinal de camundongos. Após a administração de quercetina foi observado uma diminuição do patógeno oportunista *Escherichia-Shigella*, o que sugere que este composto bioativo seja um potencial inibidor de bactérias patogênicas, assim como houve aumento da população de *Roseburia* que atua como probiótico e na defesa imunitária, elevação também de *Ruminiclostridium* que está associado a manutenção de uma microbiota intestinal estável e aumento substancial de *Coprococcus* o qual sua ação está associada a homeostase imunológica intestinal (SHI *et al.*, 2020).

Na tabela abaixo foi deliadeado um resumo de estudos que exploram o efeito de alguns compostos bioativos, com seus alimentos fonte, sobre a microbiota intestinal:

Tabela 1. Resumo de estudos que exploraram o efeito dos compostos bioativos sobre a microbiota intestinal

| Composto bioativo/ alimento fonte | Tipo de modelo | Duração do estudo | Impacto sobre a microbiota intestinal | Referências |
|--|--|--------------------------|---|-------------------------------|
| Antocianinas (morango) | <i>In vivo</i> Camundongos diabéticos | 10 semanas | ↑ <i>Bifidobacterium</i> | Petersen <i>et al.</i> (2019) |
| Polifenóis (cacau) | <i>In vivo</i> | 4 semanas | ↑ <i>Bifidobacterium</i> ↑ <i>Lactobacillus</i> | Tzounis <i>et al.</i> (2011) |
| Polifenóis (cranberry) | <i>In vivo</i> Camundongos | 8 semanas | ↑ <i>Akkermansia</i> | Anhê <i>et al.</i> (2014) |
| Polifenóis (uva) | <i>In vivo</i> Camundongos | 8 semanas | ↑ <i>Roseburia</i> ↑ <i>Allobaculum</i> | Van Hul <i>et al.</i> (2018) |
| Polifenóis (chá verde) | <i>In vivo</i> Camundongos | 12 semanas | ↑ <i>Akkermansia</i> | Jeong <i>et al.</i> (2020) |
| Carotenóides (Licopeno) | <i>In vivo</i> | 4 semanas | ↑ <i>Bifidobacterium</i> | Wiese <i>et al.</i> (2019) |
| Flavonóides (Chocolate amargo) | <i>In vivo</i> | 4 semanas | ↑ <i>Lactobacillus</i> | Wiese <i>et al.</i> (2019) |
| Polifenóis (quercetina) | <i>In vivo</i> Camundongos | 22 dias | ↓ <i>Escherichia- shighella</i> ↑ <i>Roseburia</i> ↑ <i>Ruminiclostridium</i> ↑ <i>Coprococcus</i> | Shi <i>et al.</i> (2020) |

3.3 Compostos Bioativos e sua relação com ansiedade

A microbiota intestinal vem sendo associada a várias condições do sistema nervoso central, como ansiedade e depressão, dado ao já conhecido eixo microbiota-intestino-cérebro, e a nutrição desempenha um papel importante nesse contexto, pois possui a capacidade de promover alterações na microbiota intestinal e, assim, gerar alterações sistêmicas (PANCHAL; BROWN, 2022). Um estado de homeostase intestinal é buscado para um bom funcionamento intestinal, uma vez que descobertas vem mostrando que as bactérias intestinais tem a capacidade de produzir neurotransmissores importantes, como o *Lactobacillus Plantarum* produtor de serotonina, histamina e acetilcolina, o *Bifidobacterium* sendo liberador de GABA e os *Bacillus* podendo liberar dopamina e noradrenalina (CHOI *et al.*, 2022).

Diversos estudos de revisões sistemáticas e meta-análises demonstram que os flavonóides podem atuar nos sintomas de ansiedade e depressão por seu alto poder de combate a inflamação e ao estresse oxidativo. Um estudo randomizado analisou o efeito do suco de laranja rico em flavonóides nos sintomas da depressão, observando-se melhora nos sintomas depressivos em adultos jovens e na análise da microbiota intestinal foi detectado uma abundância da bactéria *Butyricoccus pullicaecorum*, que está relacionada ao aumento do ácido propiônico, um dos principais ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), também foi observado aumento de ácido acético e butírico, sendo todos esses AGCC associados ao aumento da produção intestinal de serotonina e melhora dos sintomas depressivos, onde podemos inferir também seus benefícios nos quadros de ansiedade (CHOI *et al.*, 2022).

Fusar-Poli *et al.* (2021), em sua revisão sistemática e meta-análise analisou os efeitos dos produtos ricos em cacau na ansiedade, o cacau é um produto rico em polifenóis possui também outros compostos bioativos como metilxantinas, especialmente a teobromina e cafeína, que podem ter efeitos de melhora nos quadros de ansiedade. Nesse estudo essa hipótese foi parcialmente apoiada, porém os estudos foram de curto prazo, carecendo de estudos que avaliassem esses efeitos a longo prazo. Os polifenóis do cacau apresentam propriedades antiinflamatórias e antioxidantes, mas foi demonstrado também que seus efeitos na microbiota intestinal simulam os efeitos dos prebióticos e probióticos, apresentando um aumento significativo de *Bifidobactérias* e *Lactobacillus*, assim como uma diminuição significativa de *Clostridia*, promovendo uma modulação da microbiota intestinal.

A curcumina apresentou efeito positivo na melhora de sintomas semelhantes à ansiedade em camundongos, os animais foram submetidos a um tratamento com sal sódico de sulfato de dextrana (DSS) que induziu a sintomas de ansiedade, e a administração de curcumina agiu reprogramando a microbiota intestinal, que foi compatível com outros estudos nos quais a curcumina por via oral aumentou a quantidade de bactérias benéficas como *Lactobacillus*, *Bifidobacterias* e bactérias produtoras de butirato, juntamente acompanhado com a diminuição de bactérias patogênicas (ZHANG *et al.*, 2022).

Em um estudo in vivo realizado com camundongos nos quais foram induzidos sintomas de ansiedade, foi observado uma melhora destes sintomas após o tratamento feito com *ginseng* vermelho, uma raiz utilizada como alimento funcional, tendo seus principais componentes metabolizados em ginsenosídeos e protopanaxtriol no trato gastrointestinal. Dentre os resultados observados, a melhora dos sintomas de ansiedade ocorreu em concomitância com a melhora da disbiose intestinal que foi estabelecida após a indução da ansiedade. No cenário de disbiose intestinal foi observado um aumento da população de *Protobactérias* e *Firmicutes* e

uma menor abundância de *Bacteroidetes*, e após a administração do *ginseng* houve uma inversão destas populações. Sendo assim, uma das conclusões deste estudo é a hipótese da melhora da ansiedade devido a atenuação da inflamação intestinal e do hipocampo mediado pela regulação da disbiose intestinal (HAN *et al.*, 2020).

4 CONCLUSÃO

Os transtornos psiquiátricos, como ansiedade e depressão, representam desafios significativos para a saúde pública devido à sua prevalência e impacto profundo na qualidade de vida dos indivíduos. Existe uma relação bem próxima entre esses transtornos e a microbiota intestinal, destacando a influência bidirecional existente entre o eixo intestino-cérebro. Evidências científicas crescentes sugerem que a composição e a funcionalidade da microbiota intestinal podem afetar diretamente a saúde mental, influenciando processos neurofisiológicos através da produção de neurotransmissores, ácidos graxos de cadeia curta e outros metabólitos bioativos.

A alimentação se apresenta como um fator crucial na modulação da microbiota intestinal, sendo capaz de promover um ambiente intestinal saudável que, por sua vez, favorece o equilíbrio neuropsicológico. Os compostos bioativos vem apresentando relevância como agentes promissores na modulação da microbiota intestinal, sendo observado evidências de seus benefícios na promoção de um microbioma saudável, são encontrados em uma ampla variedade de alimentos como frutas, vegetais, grãos integrais, legumes e alimentos fermentados, desempenhando um papel essencial na manutenção da diversidade e funcionalidade da microbiota intestinal, estas substâncias bioativas contribuem para a saúde intestinal através da promoção do crescimento de bactérias benéficas e da inibição de patógenos, além de favorecer a integridade da barreira intestinal.

Os estudos apontam que esses compostos podem promover a proliferação de bactérias benéficas e a produção de metabólitos importantes, que desempenham um papel na regulação dos sintomas de ansiedade. No entanto, é importante reconhecer que muitos desses estudos foram conduzidos em modelos animais, e as evidências em humanos ainda são limitadas e, por vezes, inconsistentes, necessitando de mais estudos nessa área. As divergências observadas nos resultados de alguns estudos podem ser atribuídas a várias razões, incluindo variações nos modelos experimentais, nas populações estudadas e nas metodologias empregadas, e ainda a elevada gama de compostos bioativos existentes na natureza e muitos ainda bem pouco estudados. Além disso, a complexidade da microbiota intestinal e suas interações com o hospedeiro tornam desafiador delinear os mecanismos exatos pelos quais os compostos bioativos exercem seus efeitos. Pesquisas futuras devem priorizar a realização de estudos clínicos bem desenhados, com amostras humanas representativas e metodologias padronizadas, pois

esses são passos essenciais para confirmar os benefícios observados e para desenvolver diretrizes nutricionais baseadas em evidências robustas.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, expressamos nossa imensa gratidão uma a outra pela parceria, dedicação e cumplicidade durante todo o processo.

Aos nossos familiares, devemos um agradecimento especial, a paciência, compreensão e incentivo constante que recebemos de vocês foram fundamentais para nos manter motivadas, o apoio emocional e a confiança depositada em nós nos deram a força necessária para persistir, mesmo nos momentos mais difíceis.

Gostaríamos de expressar nossa profunda gratidão à nossa orientadora, Professora Kelly Nascimento, sua orientação, conhecimento e dedicação foram indispensáveis para a realização deste trabalho, agradecemos por sua paciência em nos guiar e sua confiança e estímulo permanente, suas contribuições foram fundamentais para o nosso crescimento acadêmico e pessoal.

REFERÊNCIAS

ANHÊ, Fernando F; ROY, Denis; PILON, Geneviève; DUDONNÉ, Stéphanie; MATAMOROS, Sébastien; VARIN, Thibault V; GAROFALO, Carole; MOINE, Quentin; DESJARDINS, Yves; LEVY, Emile. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased *Akkermansia* spp. population in the gut microbiota of mice. **Gut**, [S.L.], v. 64, n. 6, p. 872-883, 30 jul. 2014. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307142>.

BHATT, Shvetank; KANOUIA, Jovita; LAKSHMI, S. Mohana; PATIL, Cr.; GUPTA, Gaurav; CHELLAPPAN, Dinesh Kumar; DUA, Kamal. Role of Brain-Gut-Microbiota Axis in Depression: emerging therapeutic avenues. **Cns & Neurological Disorders - Drug Targets**, [S.L.], v. 22, n. 2, p. 276-288, nov. 2023. Bentham Science Publishers Ltd. <http://dx.doi.org/10.2174/1871527321666220329140804>.

CHEN, Xinyu *et al.* Plant-Derived Bioactive Compounds and Potential Health Benefits: involvement of the gut microbiota and its metabolic activity. **Biomolecules**, [S.L.], v.12, n. 12, p. 1871, 13 dez. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biom12121871>.

CHEN, Yi-Huan; BAI, Jie; WU, Di; YU, Shou-Fen; QIANG, Xiao-Ling; BAI, Hua; WANG, Hua-Ning; PENG, Zheng-Wu. Association between fecal microbiota and generalized anxiety disorder: severity and early treatment response. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 259, p. 56-66, dez. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.014>.

CHOI, Jihee; KIM, Jong-Hoon; PARK, Miey; LEE, Hae-Jeung. Effects of Flavonoid-Rich Orange Juice Intervention on Major Depressive Disorder in Young Adults: a randomized controlled trial. **Nutrients**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 145, 28 dez. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu15010145>.

CROCQ, Marc-Antoine. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM.

Cryan, JF, O'Mahony, SM. (2011). The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil*, 23(3), 187-192.

DALGALARRONDO, Paulo. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. [S. l.: s. n.], 2008.

Dialogues in clinical neuroscience, 2022.

FUSAR-POLI, Laura; GABBIADINI, Alberto; CIANCIO, Alessia; VOZZA, Lucia; SIGNORELLI, Maria Salvina; AGUGLIA, Eugenio. The effect of cocoa-rich products on depression, anxiety, and mood: a systematic review and meta-analysis. **Critical Reviews In Food Science And Nutrition**, [S.L.], v. 62, n. 28, p. 7905-7916, 10 maio 2021. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2021.1920570>.

GILL, Steven R. *et al.* Metagenomic Analysis of the Human Distal Gut Microbiome. **Science**, [S.L.], v. 312, n. 5778, p. 1355-1359, 2 jun. 2006. American Association for the Advancement of Science (AAAS). <http://dx.doi.org/10.1126/science.1124234>

HAN, Sang-Kap; JOO, Min-Kyung; KIM, Jeon-Kyung; JEUNG, Woonhee; KANG, Heerim; KIM, Dong-Hyun. Bifidobacteria-Fermented Red Ginseng and Its Constituents Ginsenoside Rd and Protopanaxatriol Alleviate Anxiety/Depression in Mice by the Amelioration of Gut Dysbiosis. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 901, 26 mar. 2020. MDPI

AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12040901>.

JEONG, Hyun Woo; KIM, Jeong Kee; KIM, A Young; CHO, Donghyun; LEE, Ji-Hae; CHOI, Jin Kyu; PARK, Miyoung; KIM, Wangi. Green Tea Encourages Growth of *Akkermansia muciniphila*. **Journal Of Medicinal Food**, [S.L.], v. 23, n. 8, p. 841-851, 1 ago. 2020. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/jmf.2019.4662>.

JIANG, Hai-Yin; ZHANG, Xue; YU, Zheng-He; ZHANG, Zhe; DENG, Min; ZHAO, Jian-Hua; RUAN, Bing. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 104, p. 130-136, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.07.007>.

JIANG, Hai-Yin; ZHANG, Xue; YU, Zheng-He; ZHANG, Zhe; DENG, Min; ZHAO, Jian-Hua; RUAN, Bing. Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 104, p. 130-136, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.07.007>.

Karakula-Juchnowicz H, *et all*. The study evaluating the effect of probiotic supplementation on the mental status, inflammation, and intestinal barrier in major depressive disorder patients using gluten-free or gluten-containing diet (SANGUT study): a 12-week, randomized, double-blind, and placebo-controlled clinical study protocol. *Nutr J*. 2019 Aug 31;18(1):50. doi: 10.1186/s12937-019-0475-x. PMID: 31472678; PMCID: PMC6717641.

LAPARRA, J.M.; SANZ, Y.. Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. **Pharmacological Research**, [S.L.], v. 61, n. 3, p. 219-225, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2009.11.001>.

LIU, Bangshan; HE, Yunan; WANG, Mi; LIU, Jin; JU, Yumeng; ZHANG, Yan; LIU, Tiebang; LI, Lingjiang; LI, Qi. Efficacy of probiotics on anxiety-A meta-analysis of randomized controlled trials. **Depression And Anxiety**, [S.L.], v. 35, n. 10, p. 935-945, 11 jul. 2018. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1002/da.22811>.

MINAYO, Miryam de Souza; MIRANDA, Iasmim; TELHADO, Raquel Senna. Revisão sistemática sobre os efeitos dos probióticos na depressão e ansiedade: terapêutica alternativa?. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 26, n. 9, p. 4087-4099, set. 2021. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232021269.21342020>.

MOCELIN, Lucas Matheus; ALVES FILHO, José Roberto. Estudo de prevalência de depressão e ansiedade durante a pandemia do COVID-19:Revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, p. e56111335245- e56111335245, 2022.

NAVARRO-TAPIA, Elisabet; ALMEIDA-TOLEDANO, Laura; SEBASTIANI, Giorgia; SERRA-DELGADO, Mariona; GARCÍA-ALGAR, Óscar; ANDREU-FERNÁNDEZ, Vicente. Effects of Microbiota Imbalance in Anxiety and Eating Disorders: probiotics as novel therapeutic approaches. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 22, n. 5, p. 2351, 26 fev. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22052351>.

PANCHAL, Sunil K.; BROWN, Lindsay. Potential Benefits of Anthocyanins in Chronic Disorders of the Central Nervous System. **Molecules**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 80, 22 dez. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules28010080>

PENNINX, Brenda Wjh; PINE, Daniel s; A HOLMES, Emily; REIF, Andreas. Anxiety

disorders. **The Lancet**, [S.L.], v. 397, n. 10277, p. 914-927, mar. 2021. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00359-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00359-7)

PETERSEN, Chrissa; WANKHADE, Umesh D.; BHARAT, Divya; WONG, Kiana; MUELLER, Jennifer Ellen; CHINTAPALLI, Sree V.; PICCOLO, Brian D.; JALILI, Thunder; JIA, Zhenquan; SYMONS, J. David. Dietary supplementation with strawberry induces marked changes in the composition and functional potential of the gut microbiome in diabetic mice. **The Journal Of Nutritional Biochemistry**, [S.L.], v. 66, p. 63-69, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.01.004>.

SHARMA, Basista Rabina; JAISWAL, Swarna; RAVINDRA, P.V.. Modulation of gut microbiota by bioactive compounds for prevention and management of type 2 diabetes. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 152, p. 113148, ago. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113148>.

SHARMA, Basista Rabina; JAISWAL, Swarna; RAVINDRA, P.V.. Modulation of gut microbiota by bioactive compounds for prevention and management of type 2 diabetes. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 152, p. 113148, ago. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113148>.

SHI, Tala; BIAN, Xiangyu; YAO, Zhanxin; WANG, Yawen; GAO, Weina; GUO, Changjiang. Quercetin improves gut dysbiosis in antibiotic-treated mice. **Food & Function**, [S.L.], v. 11, n. 9, p. 8003-8013, 2020. Royal Society of Chemistry (RSC). <http://dx.doi.org/10.1039/d0fo01439g>.

SIMPSON, Carra A.; DIAZ-ARTECHE, Carmela; ELIBY, Djamilia; SCHWARTZ, Orli S.; SIMMONS, Julian G.; COWAN, Caitlin S.M.. The gut microbiota in anxiety and depression – A systematic review. **Clinical Psychology Review**, [S.L.], v. 83, p. 101943, fev. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101943>.

SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

TZOUNIS, Xenofon; RODRIGUEZ-MATEOS, Ana; VULEVIC, Jelena; GIBSON, Glenn R; KWIK-URIBE, Catherine; SPENCER, Jeremy Pe. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. **The American Journal Of Clinical Nutrition**, [S.L.], v. 93, n. 1, p. 62-72, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.110.000075>.

VAN HUL, Matthias; GEURTS, Lucie; PLOVIER, Hubert; DRUART, Céline; EVERARD, Amandine; STÅHLMAN, Marcus; RHIMI, Moez; CHIRA, Kleopatra; TEISSEDRE, Pierre-Louis; DELZENNE, Nathalie M.. Reduced obesity, diabetes, and steatosis upon cinnamon and grape pomace are associated with changes in gut microbiota and markers of gut barrier. **American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism**, [S.L.], v. 314, n. 4, p. 334-352, 1 abr. 2018. American Physiological Society. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00107.2017>.

WIESE, Maria; BASHMAKOV, Yuriy; CHALYK, Natalia; NIELSEN, Dennis Sandris; KRYCH, Łukasz; KOT, Witold; KLOCHKOV, Victor; PRISTENSKY, Dmitry; BANDALETOVA, Tatyana; CHERNYSHOVA, Marina. Prebiotic Effect of Lycopene and Dark Chocolate on Gut Microbiome with Systemic Changes in Liver Metabolism, Skeletal Muscles and Skin in Moderately Obese Persons. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2019, p. 1-15, 2 jun. 2019. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2019/4625279>.

ZHANG, Fan; ZHOU, Yanlin; CHEN, Haitao; JIANG, Hao; ZHOU, Feini; LV, Bin; XU, Maosheng. Curcumin Alleviates DSS-Induced Anxiety-Like Behaviors via the Microbial-Brain-Gut Axis. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [S.L.], v. 2022, p. 1-19, 18 mar. 2022. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2022/6244757>.

ANEXOS

Normas da Revista - Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia

Diretrizes para Autores

NORMAS GERAIS

A Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia aceita para publicação trabalhos na forma de artigos originais, artigos de revisão, relatos de casos/relatos de experiência e comunicação breve. O conteúdo dos trabalhos é de total responsabilidade do(s) autor(es), e não reflete necessariamente a opinião do Editor-Chefe, dos Editores de Seção ou dos membros do Conselho Editorial.

A publicação simultânea de manuscritos descrevendo o mesmo trabalho em diferentes periódicos não é aceitável. Os direitos de publicação passam a ser da Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia, portanto é obrigatória a concordância de autorização para publicação e cessão dos direitos autorais.

A Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia manterá em sigilo os nomes dos avaliadores e consultores *ad hoc*, quando se tratar de análises dos trabalhos enviados. Os mesmos irão oferecer pareceres sobre a recusa ou aceitação dos trabalhos, podendo inclusive, sugerir a realização de alterações necessárias para que os mesmos sejam adequados às normas editoriais da revista.

Os trabalhos envolvendo estudos com humanos ou animais deverão ter pareceres institucionais dos Comitês de Ética de Pesquisa em Seres Humanos ou em Animais, autorizando tais estudos. Adicionalmente, a Rev. Interfaces poderá solicitar, quando julgar necessário, documento que comprove a autorização dos indivíduos envolvidos nas pesquisas, mesmo quando o envolvimento humano ocorra de forma indireta.

Os trabalhos que envolverem a utilização de espécies botânicas deverão apresentar identificação oficial realizada por herbários. Para trabalhos envolvendo a utilização de produtos de origem natural, a Rev. Interfaces poderá solicitar o registro no Conselho de Gestão de Patrimônio Genético – SisGen, sempre que julgar necessário.

O artigo deverá ser submetido, exclusivamente, por meio do sistema eletrônico SER.

TERMO DE RESPONSABILIDADE

O autor que submeter trabalho, utilizando acesso ao sistema da revista por meio de login e senha, assume a total responsabilidade pelo conteúdo do trabalho enviado e automaticamente está declarando que todos os outros autores possuem conhecimento e estão de acordo com a condição de submissão à Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia para avaliação e possível publicação.

O autor, responsável pela submissão eletrônica, também está declarando para todos os efeitos que o mesmo não foi submetido simultaneamente à apreciação por outros periódicos, tratando-se de material inédito. Considera-se ainda que o autor que realiza a submissão é intitulado como o responsável pelo recebimento das mensagens enviadas pelo editor da revista.

ATENÇÃO: A Rev. Interfaces sugere que, antes de enviar o manuscrito, os autores realizem uma avaliação baseado em algumas indagações, cujas respostas positivas

procedam em chances de aceitação do trabalho:

1. O seu manuscrito contribui significativamente para o conhecimento na área?
2. As referências bibliográficas são decorrentes de trabalhos científicos divulgados em Periódicos de boa/ótima qualificação e de pelo menos nos últimos 5 anos?
3. O seu manuscrito está atendendo criteriosamente as normas de formatação da Revista?
4. Você reconhece que seu manuscrito está classificado de acordo as modalidades adotadas pela Revista, como: artigo original, artigo de revisão, resumo expandido, carta ou relato de caso e comunicação breve?
5. A metodologia descrita está coerente de modo que seu artigo possa ser bem compreendido?
6. Os objetivos e conclusões estão descritos com clareza?
7. Atentou para a qualidade da redação do manuscrito?
8. As Tabelas e ilustrações (Figuras, fluxogramas, gráficos, etc) estão bem resolvidas e organizadas?

NORMAS PARA FORMATAÇÃO

Os manuscritos deverão ser acompanhados de uma carta de submissão, cujo texto deverá ser inserido no espaço "Comentários para o Editor", ou como documento suplementar.

Os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas da revista e em formato compatível ao Microsoft Word, Open Office ou RTF (desde que não ultrapasse os 2MB) **entre 12 e no máximo 20 páginas**, digitados para papel tamanho A4, com fonte Times New Roman, tamanho 12, com espaçamento duplo entre linhas em todo o texto, margem superior e esquerda igual a 3 cm, inferior e direita igual a 2 cm; parágrafos alinhados em 1,5 cm.

Observação: a comunicação breve devem ter, excepcionalmente, entre 05 e 08 páginas e incluir até 02 figuras e/ou tabelas. A formatação deve seguir o estilo geral para manuscritos descrito com mais detalhes logo abaixo.

Os metadados devem ser completamente preenchidos, incluindo endereço completo e detalhado da instituição de todos os autores e e-mail. A Rev. Interfaces recomenda que os autores adicionem os respectivos números ORCID. O cadastro pode ser feito em orcid.org/register

O manuscrito deverá apresentar a seguinte estrutura:

Título: centralizado, caixa alta, negrito e Times New Roman 14. Logo abaixo deverá apresentar o título correspondente em língua inglesa, no mesmo formato.

Resumo e Abstract: deverão ser apresentados na primeira página do manuscrito, digitados em espaço duplo, com até 250 palavras, contemplando aspectos dos itens Introdução, Objetivos, Métodos, Resultados e Conclusões (sem necessitar destacar os títulos dos índices). Logo abaixo destacar 3 palavras-chaves (Keywords), separadas por ponto e vírgula (;). As palavras-chaves deverão ser distintas do título do manuscrito.

O resumo deve ser conciso, informativo e completo, evitando expressões redundantes. Para manuscritos em português ou espanhol, é necessário apresentar versão para o inglês (abstract).

Autores e Afiliações: não deverá conter informações sobre nomes de autores e afiliação. Os autores devem assegurar que estas informações foram excluídas do arquivo submetido. Para isso, além de retirar as informações do texto, também é necessário remover autorias do documento: para arquivos do tipo Microsoft Office, a identificação do autor deve ser removida das propriedades do documento (menu Arquivo > Propriedades), iniciando em Arquivo, no menu principal, clique em: Arquivo > Salvar como... > Ferramentas (para arquivos do tipo Mac) > Opções de segurança... > Remover informações pessoais do arquivo ao salvar > OK > Salvar

Manuscritos contendo informações de autoria não serão considerados para avaliação.

Estrutura do Texto: deverá contemplar os seguintes tópicos: introdução, metodologia/material e métodos, resultados/discussão (podendo ser separado ou em conjunto), conclusão, agradecimentos, referências, figuras, tabelas e as respectivas legendas. Todo o texto deverá estar na forma justificada.

Referências: deverão ser apresentadas na ordem alfabética, de acordo com o estilo Autor, data. Nas publicações com até cinco autores, citam-se todos; acima desse número, cita-se o primeiro seguido da expressão et alii (abreviada et al.). O D.O.I. deve ser inserido sempre que possível.

As páginas deverão ser numeradas no canto superior direito a partir da **Introdução** até as **Referências**. **Também é necessário que o número de linhas esteja indicado em todo o manuscrito, de forma contínua.**

Tabelas e ilustrações deverão ser inseridas ao longo do manuscrito, logo após citadas no texto. Não serão aceitos manuscritos que apresentem tabelas e ilustrações em páginas separadas ou fora do texto.

Ilustrações (figuras e esquemas) devem estar no formato tif e apresentar resolução de 300 dpi. Após a aprovação, os autores serão convidados a ajustar o layout final do manuscrito conforme orientado pelo editor.

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.