

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

Curso de Nutrição

Joyce Rodrigues Aquino Firmino

**MICROBIOTA INTESTINAL: EVIDÊNCIAS DE SUA RELAÇÃO COM A
SAÚDE E A DOENÇA.**

São Paulo

2022

Joyce Rodrigues Aquino Firmino

**MICROBIOTA INTESTINAL: EVIDÊNCIAS DE SUA RELAÇÃO COM A
SAÚDE E A DOENÇA.**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Nutrição da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para a obtenção do título
de Bacharel em Nutrição. Orientador:
Profa. Dr^a. Célia Regina de Oliveira
Bittencourt.

São Paulo

2022

F557m Firmino, Joyce Rodrigues Aquino.

Microbiota intestinal: evidências de sua relação com a saúde e a doença / Joyce Rodrigues Aquino Firmino. — São Paulo, 2022.

54 p.: il., color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) — Universidade Santo Amaro, 2022.

Orientadora: Prof.^a Me.^a Célia Regina de Oliveira Bittencourt.

1. Microbiota intestinal. 2. Eixo intestino-cérebro. 3. Dieta. I. Bittencourt, Célia Regina de Oliveira, orient. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.

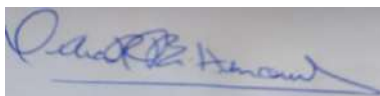
Joyce Rodrigues Aquino Firmino

**MICROBIOTA INTESTINAL: EVIDÊNCIAS DE SUA RELAÇÃO COM A SAÚDE E
A DOENÇA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Nutrição da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição. Orientador: Profa. Dr^a. Célia Regina de Oliveira Bittencourt.

São Paulo, 14 de junho de 2022.

Banca Examinadora



Prof. Dr^a. Célia Regina de Oliveira Bittencourt.



Prof. Dr^a Ingryd Carolinne Campos



Prof. Dr^a Juliana Tieco Kato

Conceito Final: 9,5

“À Deus, meus pais e esposo”

Dedico.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço à *Deus* por me dar saúde e forças em continuar nesta caminhada em busca de um sonho, mesmo diante das diversidades da vida e obstáculos, a voz dele no meu inconsciente me dizia, "só falta mais um pouco". Com o objetivo de confirmar, e tornar um exemplo para que, aqueles que desejam, mas não acreditam, digo: "sim é possível, basta perseverar". Almejo para que através da Nutrição, possa contribuir como profissional e tornar um mundo melhor.

Aos meus pais *Jackson Sampaio Aquino e Ivani dos Santos Rodrigues*, por fazerem o seu melhor por mim e minhas irmãs. Para minha mãe em especial, agradeço por nunca abrir mão de me ensinar a ser ética e honesta, e dedicar cada hora do seu dia, a incentivar o poder do estudo.

Ao meu esposo *Fabio Santos Firmino*, obrigada por sempre estar do meu lado e me fazer persistir, mesmo quando a vida dizia desista, obrigada por acreditar neste sonho como eu, simplesmente te amo!

A minha orientadora *prof. Ms. Célia Regina de Oliveira Bittencourt*, que mesmo atarefada, se desdobrou em me auxiliar e a entregar o meu melhor, acreditar assim como eu, que seria possível, um exemplo de profissional e ser humano, obrigada pelo carinho e compreensão.

Agradeço a todas as minhas professoras por serem um exemplo como profissional e ser humano, vocês são minha inspiração, de onde cheguei e onde desejo chegar. Em especial às minhas examinadoras que tenho um carinho em especial *Prof.^a Dr.^a Ingrid Carolinne Campos e Prof.^a Dr.^a Juliana Tieco Kato*, vocês são demais.

A minha coordenadora *Prof.^a Ms. Lucy Aintablian Tchakmakian*, por nos dar suporte durante estes 4 anos, toda dedicação e carinho para comigo e todos alunos.

E a *UNISA*, por me acolher e tornar um veículo de encontro ao meu sonho, obrigada à Todos!

RESUMO

A Microbiota Intestinal (MI) é um órgão metabólico que ajusta a fisiologia e executa as funções importantes como as habilidades de processar componentes dietéticos indigeríveis, ações antibacterianas e imunomoduladoras. Compreende-se que perturbações da microbiota seguidas de mudanças na permeabilidade intestinal são sugeridas como possíveis causadores das DCNT e processos inflamatórios. A composição da MI humana varia de local para local: trato respiratório, cavidade oral, intestino, pele e vagina. Ela tem grande participação no nosso organismo, como proteção contra possíveis patógenos, desenvolvimento do sistema imunológico, digestão e metabolismo de nutrientes essenciais. A MI é comparada ao genótipo, ou seja, cada indivíduo possui uma codificação e é influenciada por diversos fatores, aleitamento materno ou uso de formulas infantis, introdução alimentar, padrão alimentar, localização geográfica, idade entre outros. O consumo de alimentos ricos em açúcar, gorduras, industrializados, xenobióticos, baixa ingestão de fibras, consumo excessivo de sal e os medicamentos, influenciam negativamente na composição da MI. Deste modo será analisado ao longo desta revisão, se a alimentação irá assegurar a construção de uma microbiota intestinal e sua relação na interferência com a saúde e a doença.

Palavras-chaves: Microbiota Intestinal, Eixo Intestino-Cérebro, Dieta.

ABSTRACT

The Gut Microbiota (GM) is a metabolic organ that adjusts physiology and performs important functions such as the ability to process indigestible dietary components, antibacterial and immunomodulatory actions. It is understood that microbiota disturbances followed by changes in intestinal permeability are suggested as possible causes of NCDs and inflammatory processes. The composition of human IM varies from site to site: respiratory tract, oral cavity, intestine, skin and vagina. It has great participation in our body, such as protection against possible pathogens, development of the immune system, digestion and metabolism of essential nutrients. The IM is compared to the genotype, that is, each individual has a coding and is influenced by several factors, such as breastfeeding or use of infant formulas, food introduction, dietary pattern, geographic location, age, among others. The consumption of foods rich in sugar, fat, industrialized, xenobiotics, low fiber intake, excessive consumption of salt and medications negatively influence the composition of IM. Thus, it will be analyzed throughout this review, whether food will ensure the construction of an intestinal microbiota and its relationship in the interference with health and disease.

Keywords: Gut Microbiota, Gut-Brain Axis, Diet.

Lista de abreviaturas

AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CCK	Colecistocinina ou colecistoquinina
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CMAA	Comprometimento da Memória Associada a Idade
DCV	Doença Cardiovascular
DA	Doença de Alzheimer
DII	Doença Inflamatória Intestinal
EIC	Eixo Intestino Cérebro
FDA	Food Drug Administration
FOS	Fruto oligossacarídeos
GF	Germe Free
HPA	Hipotalâmico Hipofisário Adrenal
IGN	Gliconeogênese Intestinal
IGP	Glicose Intestinal
II	Inflamação Intestinal
KDA	Menor peso molecular.
LAB	Bebida Láctea de Grau Alimentício
LPS	Lipopolissacarídeos
MI	Microbiota Intestinal
SN	Sistema Nervoso
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
TGI	Trato gastrointestinal
TMA	Trimetilanina
TMAO	N-óxido de trimetilamina
TNF- α	Fator de Necrose tumoral Alfa
XD's	Xenobióticos Dietéticos

Sumário

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	4
2.1 Objetivo geral	4
2.2 Objetivos específicos	4
3 METODOLOGIA.....	5
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
4.1. Microbiota e Microbioma	6
4.1.1 Idade.	8
4.1.2 MI e Dieta Alimentar.	11
4.1.3 Sistema digestivo	13
4.1.3.1 Disbiose Intestinal (DI)	13
4.1.3.2 Síndrome do Intestino Irritável (SII).	15
4.1.3.3 Doenças Hepáticas.	16
4.2 Sistema Neurológico	17
4.2.1 Eixo Intestino Cérebro (EIC).....	18
4.2.2 Associação da MI com dietas Cardiometabólicas.	19
4.2.2.1 Obesidade	19
4.2.2.2 Doenças Cardiovasculares (DCV).....	21
4.3 Impacto das alterações da dieta.....	22
4.3.1 Consumo de Sal.....	24
4.4 Antibióticos e Medicamentos.....	25
4.5 Transplante Fecal.....	26
4.6 Xenobióticos.....	27
4.7 Probióticos, Prébióticos, Simbióticos e Posbióticos	29
4.7.1 Probióticos.....	29
4.7.2 Prébióticos.....	31
4.7.3 Simbióticos	31
4.7.4 Posbióticos.	32
5 DISCUSSÃO	34
6 CONCLUSÃO.....	39
REFERÊNCIAS.....	40
GLOSSÁRIO	43

1 INTRODUÇÃO

A Microbiota Intestinal (MI) é um órgão metabólico que ajusta a fisiologia e executa as funções importantes como as habilidades de processar componentes dietéticos indigeríveis, ações antibacteriana e imunomoduladoras. No estômago e no intestino delgado o ambiente não é favorável para a colonização e proliferação bacteriana, que por sua vez é reduzida pela ação da reação bactericida do suco gástrico, da bile e da secreção pancreática, mas no colón as bactérias encontram condições favoráveis para a proliferação devido à falta de secreções intestinais, peristaltismo lento e abundante suprimento nutricional. (MARTINS et al.,2018; FORKOSH et al., 2019). Compreende-se que perturbações da microbiota seguidas de mudanças na permeabilidade intestinal são o gatilho para doenças inflamatórias crônicas. (KAMO et al., 2017). A quantidade de bactérias presentes no nosso corpo é o mesmo que comparado ao número de células existentes, e estão localizadas em todos as cavidades do corpo. (CALATAYUD et al.,2018; SANCHEZ et al.,2017). “A composição da MI humana varia de local para local (trato respiratório, cavidade oral, intestino, pele e vagina)”. (HOU et al.,2022).

Ela tem grande participação no nosso organismo, como proteção contra possíveis patógenos, desenvolvimento do sistema imunológico, digestão e metabolismo de nutrientes essenciais. (MARTINS et al.,2018; ABBASI et al,2022).

Muitos estudos vindo sendo desenvolvidos ao longo dos anos, e devido a sua importância e complexidade do organismo, respectivamente, interfere direta e indiretamente no desenvolvimento das doenças, muito desta causalidade deve ao desequilíbrio a MI. (CALATAYUD et al.,2018).

Embora ainda haja um longo caminho a percorrer, o conhecimento e a modulação da microbiota abrem as portas para um grande número de investigações para tratar e prevenir muitas doenças, o que a torna uma das revoluções científicas mais importante na medicina. (CALATAYUD et.,2018, p.12)

A MI é comparada ao genótipo, ou seja, cada indivíduo possui uma codificação e será constituída desde seu nascimento através da alimentação da mãe, exposição pelo canal vaginal da mãe no momento do parto, aleitamento exclusivo, introdução alimentar na infância, e padrões alimentares na fase adulta até a maior idade. A

colonização se inicia a partir do contato do mecônio com a MI vaginal, portanto o tipo de parto especificará a diversidade da mesma, mas estudos sugerem que existem indícios de colonização através da placenta e líquido amniótico. (LIUA et al.,2019).

Muitos dos resultados observados no estudo, são semelhantes aos ensinamentos que popularmente são transmitidos de mãe para filho, como exemplo temos o conceito de que "o melhor leite é do peito", ou seja, o aleitamento materno exclusivo é o melhor, e através dele as crianças tem menor probabilidade de se tornarem obesas, melhor resposta cognitiva, déficits de aprendizado ou autismo. (SOUZA et al,2019).

O leite materno é composto por cerca de 250 espécies de bactérias benéficas o que favorece na construção imunológica do bebê, ou seja, com menor probabilidade de incidências por infecções, alergias, problemas digestivos, melhor desenvolvimento neurológico e menos propensão a desenvolver doenças inflamatórias intestinal ou diabetes mellitus. (CALATAYUD et al.,2018).

Existe um período de transição da alimentação da infância para a fase adulta e é possível analisar estas mudanças pela composição da microbiota, especialmente se tratando do nascimento de parto normal, em que são encontradas em maior abundância por *Bifidobacteria*, e posteriormente passam a ser substituídas por *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Outro fator essencial e não menos importante, seria a dieta alimentar. O consumo de alimentos ricos em açúcar, gorduras, industrializados, xenobióticos, baixa ingestão de fibras, consumo excessivo de sal e os medicamentos, determinarão o equilíbrio da microbiota. (PITCHUMONI et al.,2020; GUARNER et al.,2020). A alimentação irá assegurar a construção de uma microbiota diversificada e com predominância de espécies de bactérias benéficas ao intestino. (CATALAYUD et al.,2018; MARTINS et al.,2018).

Desta forma, denomina-se o papel da alimentação para a construção da MI, e para alcançar o desejado equilíbrio, vendo sendo considerada a aplicabilidade dos simbióticos para sua modulação conjunta com o sistema nervoso central (SNC). As evidencias sugerem que a MI e o cérebro conversam entre si (SANCHEZ et al.,2017). Esta modulação é conhecida como eixo intestino cérebro (EIC), já que o mesmo transmite os comandos como: secreções, motilidade e apetite. Portanto, também

responde aos sentimentos como: a depressão, estresse e ansiedade. (SANCHEZ et al.,2017).

Mediante aos achados, será realizada uma revisão referente a influência da microbiota eixo intestino-cérebro e sua interação com os demais sistemas como sistema digestivo e sistema neurológico, identificar a importância da alimentação para modular e favorecer a prevenção de doenças e possivelmente intervir no tratamento de doenças correlacionadas e adjacentes.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Identificar, através de pesquisa a influência da microbiota intestinal no eixo intestino cérebro, e sua relação com a saúde e as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT).

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar o papel da dieta na correlação com o equilíbrio da Microbiota Intestinal.
- Identificar e analisar a interferência dos alimentos, medicamentos, exercícios físicos e xenobióticos na homeostase da MI, assim evitando agravos para a saúde e surgimento de doenças.
- Enfatizar a importância da alimentação para modular e favorecer sua prevenção das DCNT.

3 METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico sobre a microbiota intestinal: evidências de sua relação com a saúde e a doença. Para tanto foi consultado nas seguintes bases de dados: *Scielo Brasil*, *Pubmed* e *Science Direct*. O critério considerou apenas trabalhos publicados nos últimos 10 anos e preferencialmente artigos de pesquisa, nos idiomas em português, inglês e espanhol.

Os principais descritores utilizados foram: eixo intestino cérebro, microbiota, dieta e disbiose. Ao pesquisar foram disponibilizadas ao total 194.579 publicações, no entanto, foram priorizadas 33 artigos de pesquisa, com intuito de apresentar novos achados sob ponto de vista distinto.

Após busca, foi realizado um filtro para relacionar os principais componentes que representam o papel da microbiota e microbioma, sua formação e fatores que interferem no seu equilíbrio (dieta alimentar, exercício físico, medicamentos), relação como possível causa para a DCNT, processos inflamatórios e se seus possíveis interventores (probióticos, prébióticos, simbióticos e pósbióticos).

4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. Microbiota e Microbioma

A microbiota intestinal (MI) trata-se de um conjunto de comunidades de micróbios que colonizam um nicho. (GUARNER et al.,2020). O tema tem atraído profissionais de vários campos para determinar o favorecimento de um envelhecimento longínquo e saudável. (PITCHUMONI et al.,2020). O termo MI, refere-se à coleção de bactérias, fungos, vírus e outras espécies microbianas e eucarióticas. A importância da MI na saúde, vem se tornando mais evidente no século XXI.

Sua colonização foi demonstrada há quase 300 anos graças a análises microscópicas. (PITCHUMONI et al.,2020; GUARNER et al.,2020).

A MI tem uma atividade metabólica combinada igual a um bem formado órgão, e assim é considerado um “esquecido órgão” dentro do corpo humano ou um “superorganismo” fundamental para a saúde e a doença. (PITCHUMONI et al.,2020, p.3).

Sua descoberta foi realizada, pelo considerado pai da *imunidade baixa*, o pesquisador Elie Metchnikoff, que ganhou o Prêmio Nobel de Medicina em 1908, pela teoria da longevidade associada ao consumo regular de leite fermentado por um bacilo isolado do leite. (PITCHUMONI et al.,2020).

Em 1885 Louis Pasteur, sugeriu que fosse estudado animais inócuos, ou seja *germe free* para analisar o potencial dos micróbios não patogênicos e o nomeou como “micróbios comuns”. Ele chegou à conclusão que animais em total assepsia, seriam incapazes de sobreviver, pois os mesmos participam de processos fisiológicos importantes, e, portanto, também achou importante considerar a utilização de microrganismos nos alimentos para otimizar as funções fisiológicas. Os micróbios foram descobertos a partir do primeiro microscópio por Antonie Van Leeuwenhek, quanto a Rene Dubos, observou o relacionamento de micróbios com os humanos, sendo eles considerados bons e ruins. Em 1992 discutiu sobre a composição da MI assim pressupôs que a mesma poderia ser alterada por vários fatores como envelhecimento, estado imunológico, medicamentos, doenças, dieta e estresse. (PITCHUMONI et al.,2020). Estudos atuais estão exemplificando e detalhando a fisiologia humana, através de amostras animais sendo *germe free*, para que o hospedeiro, no caso o ser humano, forneça condições ideais para seu desenvolvimento e exerça tanto o papel protetor como contribuinte na disposição e

absorção de nutrientes e, portanto, representa a sua importância na simbiose. (GUARNER et al., 2020; CALATAYUD et al., 2018; ABASSI et al., 2022).

Já o microbioma trata-se do genoma coletivo destes micróbios. Atualmente é catalogado 55 divisões de microbiomas, mas somente 7 à 9 divisões foram detectados no TGI (Trato gastrointestinal), através da análise (biopsias e mucosa), sendo que 90% habitam o intestino. Destes 90%, estão divididos em 2 grupos, as *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Os outros 10% são compostos por *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia* e *Archea*. (PITCHUMONI et al., 2020). A análise do sequenciamento do genoma não detecta somente os membros bacterianos, mas também vírus, leveduras e protistas. A disposição das bactérias, são únicas em cada indivíduo e esta alteração é demonstrada de acordo com a amostra das fezes e mucosa do TGI quando analisadas. (PITCHUMONI et al., 2020; GUARNER et al., 2020).

Existe uma disponibilidade crescente de analisadores que sequenciam o microbioma e são comumente utilizados em estudos, mas para seu uso clínico, existem limitações devido à falta de padronização dos parâmetros (perfis bacterianos, horário, local da coleta da amostra, armazenamento e processamento) e, portanto, não são aprovados pela FDA (Food Drug Administration). (FUHLER et al., 2019).

A MI está localizada no TGI, que por sua vez é rico em nutrientes e possui cerca de 100 trilhões de micróbios. Os microrganismos presentes no TGI, estão concentrados em números pequenos no estômago e duodeno (devido a acidez), inexistente no fígado e pâncreas, e em maior quantidade no colón (intestino grosso). (PITCHUMONI et al., 2020). No colón as bactérias encontram condições favoráveis para a proliferação devido à falta de secreções intestinais, peristaltismo lento e abundante suprimento nutricional. (MARTINS et al., 2018). A principal localização da MI, é o colón ascendente, chamado de “colón metabólico”, pois promove muitos metabolitos e antígenos favoráveis, mas em contraponto, produz alguns habitantes indesejáveis, como antígenos promotores de algumas doenças. O TGI trata-se de um importante órgão endócrino, ou seja, responsável pela produção de hormônios, que se comunica com o eixo intestino cérebro (EIC). (PITCHUMONI et al., 2020). A comunicação da MI com o TGI é realizada através de neurotransmissores como: serotonina, catecolaminas, dopamina, norepinefrina e epinefrina, e promove os efeitos como motilidade, função e liberação hormonal. (PITCHUMONI et al., 2020; MARTINS et al., 2018).

Responsável por ajustar a fisiologia, a MI é quem executa as funções importantes como as habilidades de processar componentes dietéticos indigestos, ações antibacterianas e imunomoduladoras. (PITCHUMONI et al.,2020; GUARNER et al.,2020; ABBASI et al.,2022). Tais funções, são caracterizadas em três categorias: funções metabólicas, defensivas e trófica. A função metabólica consiste em fermentação de substratos alimentares indigestos para recuperar energia e nutrientes, digestão dos alimentos não processados pelas enzimas, como no caso dos legumes, verduras, frutas, nozes, grãos integrais, etc. ;a função defensiva, participa da proteção da barreira no intestino à invasão de agentes patógenos ou crescimento microbiano indesejado; função trófica tem como importância proliferação, diferenciação das células epiteliais, motilidade intestinal, regulação homeostática dos órgãos, e dentre eles o SNC (Sistema nervoso central) .Cerca de 80% da produção dos anticorpos ocorre no TGI, precisamente na mucosa intestinal, tornando-se um ambiente propício, devido a sua localização e grande exposição do hospedeiro com agentes patogênicos.(MARTINS et al.,2018).

4.1.1 Idade.

A formação da MI ocorre ao longo da vida, estende para a idade adulta, e entra em declínio na velhice. (PITCHUMONI et al.,2020). Existe variabilidade da MI, quando analisado o bebê e o idoso, a MI é formada no nascimento, e fatores como tipo de parto (cesárea e/ou normal), amamentação (leite materno e tempo) influenciam a qualidade da MI. (PITCHUMONI et al.,2018; SOUZA et al., 2019).

A Alimentação torna-se um fator preocupante quando a mesma é afetada por fatores externos, como falta de acesso a renda, evidenciando aspectos como a desnutrição em países de baixa renda ou a obesidade devido ao consumo excessivo de alimentos industrializados e/ou pobres em nutrientes importantes, paradoxos estes que estão correlacionadas a qualidade de vida da mãe, além dos pontos comumente acompanhados durante o período gestacional como a pré eclampsia e diabetes. Esses fatores poderão torna-se uma condição para a mães depois da gestação, ou transferir tais condições para o feto durante seu desenvolvimento através dos genes e interferindo na qualidade da microbiota que será por ela transferida. (SOUZA et al.,2019).

Interações entre fatores genéticos e epigenéticos (na mãe e no feto), e nutrição materna abaixo do ideal, podem aumentar a suscetibilidade infantil a resultados adversos de saúde, incluindo adiposidade, fatores relacionados à síndrome metabólica, alergia, distúrbios e asma. (SOUZA et al, 2019, p.352)

Ao início da infância, a condição da MI, poderá acelerar a possível predisposição para doenças que foram evidenciadas pela mãe durante a gestação, como no caso da Obesidade, Doenças Cardiovasculares (DCV) e Diabetes, e no intuito de acompanhar participantes do início da gestação ao decorrer da vida, aplicou-se um estudo de coorte, para que não houvesse manipulações nos resultados como a falta de memória quanto as informações, e tal recurso permitiu verificar as associações ocorridas durante a gestação, como hábitos alimentares da mãe, doenças e até que ponto estes pontos se conectam ao microbioma materno. (SOUZA et al.,2019).

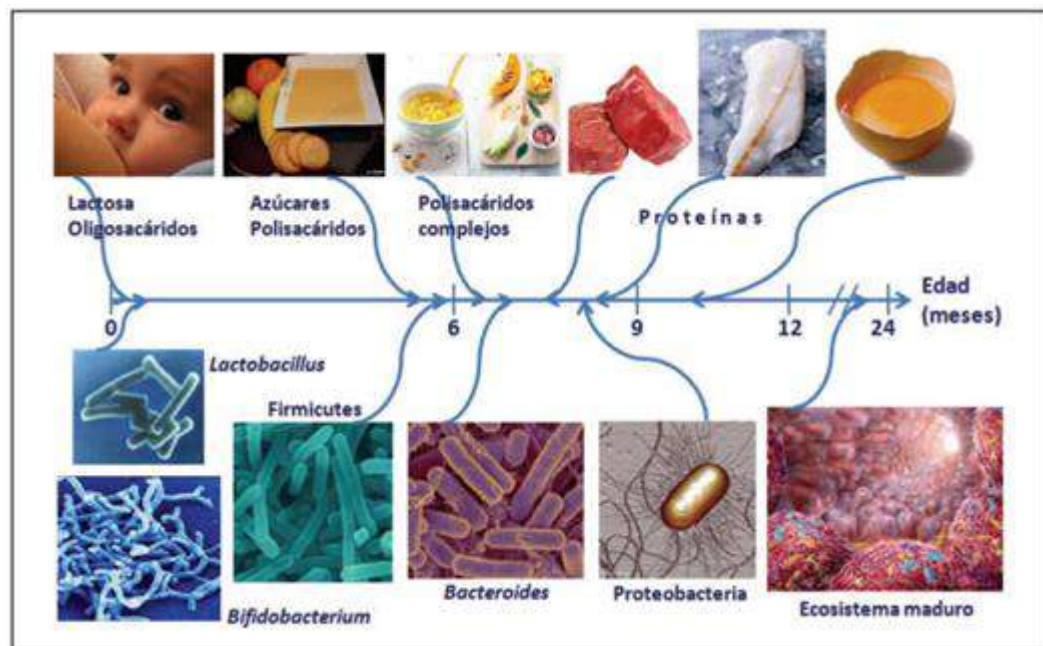
Se a criança é carente nutricionalmente, o fenótipo é vantajoso por corresponder ao seu ambiente pré-natal; mas se a mesma criança for exposta a um ambiente pós-natal altamente nutritivo, ele/ela carregará um risco cardiometabólico aumentado. (SOUZA et al,2019, p.352)

O leite materno por exemplo é um alimento primordial para o desenvolvimento do recém-nascido, além de fornecer nutrientes importantes, dispõe de oligossacarídeos que ao ser metabolizado, favorece o crescimento de bactérias benéficas ao organismo, como exemplo a *Bifidobacteria*. Foram identificadas mais de 250 espécies no leite humano, assim refutando o fato de ser estéril, portanto, constata-se de forma direta que o bebê é beneficiado com o consumo, e respectivamente desenvolve seu estado imunológico para que passe a apresentar menos infecções e enfermidades como: diabetes e inflamações intestinais. (CALATAYUD et al.,2018).

Outro fator importante na regulação da MI é a iniciação alimentar, ou seja, quando ocorre o desmame para a introdução. A inserção de alguns alimentos influenciará e demonstrará a forma como o TGI irá responder à diversidade alimentar e será predominantemente a colonização de filos importantes como no caso da Firmicutes e Bacteroidetes, afirmando a capacidade da MI de modulação e sua alteração (Fig.1). (PITCHUMONI et al.,2020; CALATAYUD et al.,2018). O microbioma é de suma importância para o desenvolvimento da MI até aos 2 anos, pois implicará no sistema imune, metabolismo e proteção contra possíveis patógenos. Após aos 2 anos, ele terá o papel de definir a predisposição de doenças. (SOUZA, et al.,2019).

Relataram que, ao desmame, a microbiota intestinal induz uma forte resposta imune, que eles chamam de “desmame” reação.” Esta reação de desmame é programada no tempo e quando inibido pode levar ao imprinting patológico que conduz suscetibilidade à doença na vida adulta. (LYNN et al.,2021, p.9).

Figura 1 - Construção da Microbiota Intestinal.



Fonte: (CALATAYUD G.,2018)

Na longevidade a MI está associada a fatores genéticos, epigenéticos e ambientais, principalmente se tratando das dietas e estilo de vida. O envelhecimento, é um declive de muitas funções e de tal forma se torna suscetível a doenças. Foi analisado que os idosos possuem mais *Bacteroidetes* na MI, quando comparado aos jovens, que possuem maior abundância de *Firmicutes*. (PITCHUMONI et al.,2020). A MI tem papel fundamental na manutenção da saúde e prevenção de muitas doenças, que acabam limitando o tempo de vida como obesidade, diabetes, doença vascular coronariana, fígado, doenças inflamatórias, câncer, problemas neurológicos e qualidade de vida.(PITCHUMONI et al.,2020)

No idoso a MI é diversificada por bactérias oportunistas e redução de ac. graxos de cadeia curta (AGCC), mas apesar de altos níveis de marcadores pró inflamatórios, apresentam marcadores anti-inflamatórios que podem retardar o envelhecimento, ou seja é possível sua modulação. (PITCHUMONI et al.,2020). “A chave para um

envelhecimento bem-sucedido e longevidade, é diminuir a inflamação crônica sem comprometer uma resposta aguda quando expostos a patógenos”. (PITCHUMONI et al.,2020, p.8).

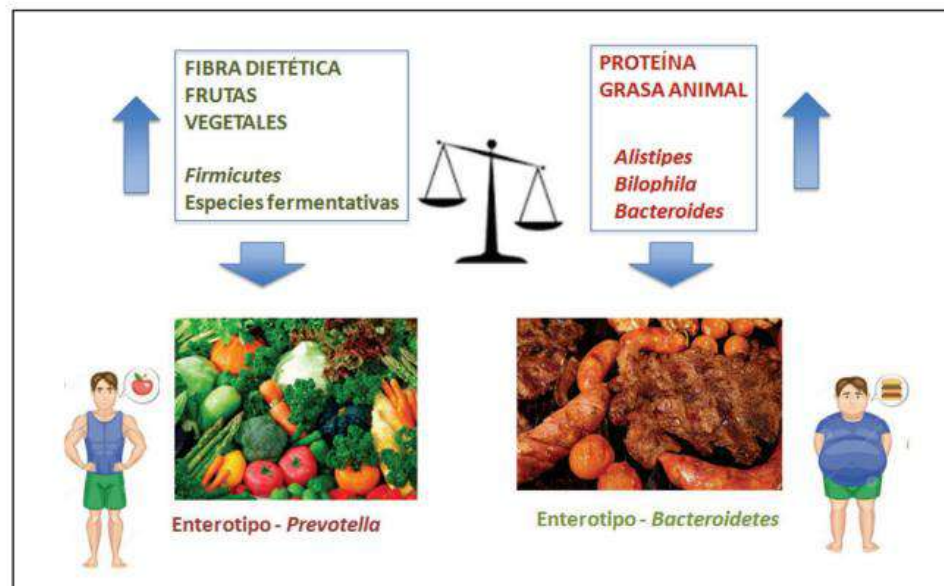
4.1.2 MI e Dieta Alimentar.

Quando analisado as preferências alimentares maternas, por tipos étnicos distintos, observou maior diversidade de bactérias na MI em mães participantes asiáticas do que quando comparado às mães caucasianas. Sul Asiáticos apresentam maior colonização da MI, por *Actinobactérias*, *Bifidobacteria*, *Atopobium*, *Collinsela*, *Actinomyces*, *Lactobacillus* e *Bacilli* enquanto que os caucasianos apresentaram *Clostridiales* e *Lachnospiraceae*. (SOUZA et al.,2019). As *Firmicutes* foram encontradas em ambos os grupos, mas o consumo de uma dieta rica em vegetais, foi associado ao menor peso ao nascer e menor risco por idade gestacional. (PITCHUMONI et al.,2020).

Há evidências crescentes de que o balanço energético de uma criança é mediado pelo seu ambiente familiar, porque o ambiente doméstico é onde os hábitos alimentares de uma criança são estabelecidos. (SOUZA et al.,2019, p.357).

Em estudos realizados anteriormente, foram analisadas amostras fecais de mamíferos com hábitos alimentares diversificados, como os carnívoros, onívoros e herbívoros, e verificou-se que a dieta com base animal aumentou a abundância de bactérias tolerantes à bile (*Alistipes*, *Bilophila* e *Bacteroidetes*) e diminuiu se os níveis de Firmicutes que metabolizam polissacarídeos vegetais dietéticos (*Roseburia*, *Eubactéria retângulo* e *Ruminococcus bromii*). (PITCHUMONI et al.,2020; CALATAYUD et al.,2018). (Fig.2).

Figura 2 - Relação entre os enterótipo e a Dieta.



Fonte: (CALATAYUD et al.,2018)

O consumo de dieta rica em proteína animal, confere maior produção de TMA/TMAO (N-óxido de trimetilamina), e a carência de alguns aminoácidos foram observadas em proteína vegetais quando comparados a proteína animal, e, portanto, associa-se à dieta vegana, reforçando a teoria que foi especificamente modulada com a utilização de inulina e celulose (FUHLER et al.,2020).

“Mediante análise, as intervenções dietéticas em humanos, mostrou que pode se alterar as comunidades microbianas intestinais em uma maneira rápida ou específica”. (DAVI et al., citado por PITCHUMONI et al.,2020, p.6). Uma tendência por dietas ricas em gordura, calóricas e baixo valor nutricional oriundas da industrialização alimentar, diminui o equilíbrio dos microrganismos necessários para manter a simbiose e favorece o aumento das Doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como: doenças do sistema gastrointestinal, cardiovasculares, desnutrição, câncer, diabetes e obesidade. (PITCHUMONI et al.,2020; CALATAYUD et al.,2018). No entanto, dieta rica em fibras, prébióticos e probióticos fortificam o sistema imunológico e respectivamente promovem à prevenção destas doenças, além de refletir na massa corpórea. (PITCHUMONI et al.,2020; CALATAYUD et al.,2018; FUHLER et al.,2019).

A microbiota intestinal depende da ingestão de fibra exógena pelo hospedeiro ou da fibra endógena nas mucinas intestinais. O grupo de Eric Martens usou um consórcio de 14 degradadores de fibra para estudar a dinâmica da composição da comunidade usando a fibra exógena era limitada. Nessas condições, as bactérias degradadoras de mucina aumentaram e a suscetibilidade à infecção entérica aumentou. Em camundongos com deficiência de IL-10, um modelo espontâneo de colite, uma dieta livre de fibras levou a uma perda de peso significativa, que foi revertida quando os degradadores de mucina foram excluídos. Esses achados sugerem que a microbiota muda a preferência de fibra dependendo da dieta do hospedeiro e o aumento do forrageamento de mucina pode diminuir a função de barreira e promover inflamação espontânea e redução da hemoglobina A1c, indicando melhor controle glicêmico. (FUHLER et al.,2019, p.2).

Os AGCC, promovem energia ao epitélio e à barreira epitelial, regulam os sistemas imunológicos e protegem o favorecimento contra colite e câncer retal. (PITCHUMONI et al.,2020; CALATAYUD et al.,2018). Em observação a dieta dos idosos, verificou-se que aqueles que residem em suas casas e preparam suas próprias refeições, consomem uma dieta mais diversificada, com acesso a fibras, frutas e vegetais, e menos gordura, enquanto que idosos que moram em asilos, tendem a consumir uma dieta calórica, rica em gordura e pobre em fibras. (CALATAYUD et al.,2018).

4.1.3 Sistema digestivo

4.1.3.1 Disbiose Intestinal (DI)

A Disbiose Intestinal (DI) é caracterizada por um desequilíbrio na MI em virtude de uma permeabilidade intestinal, cuja alteração na quantidade de microrganismos indesejáveis, pode estar associada ao estilo de vida. (PITCHUMONI et al.,2020; GUARNER et al.,2020; CALATAYUD et al.,2018; FUHLER et al.,2019; MARTINS et al.,2018; LYNN et al.,2021).

Foi possível verificar que os efeitos inflamatórios melhoram significativamente, após 2 semanas de exercícios, melhora nos níveis de *Bacteroidetes*, indução a diminuição nos níveis de LPS e melhora na resposta inflamatória no Intestino. O exercício físico reduz a quantidade de *Clostridium* que está correlacionado ao sistema imune, e a *Blautia* está associada ao aumento de citocinas inflamatórias e o TNF- α , teve sua redução após 2 semanas de treino. O exercício físico auxiliou no processo anti-inflamatório, através da liberação das miocinas (citocinas e peptídeos), e pela

contração dos músculos a aceleração o trânsito intestinal e a lipólise. (MOTIANI, et al.,2020).

A associação quanto a influência no exercício físico, continua incerto, e, sugere-se que exista uma conexão com a MI, devido a importância da diversidade das bactérias em sua composição. Em achados anteriores, os efeitos benéficos do exercício físico nas interações psicológicas, metabolismo e imunológico, são oriundos dos reflexos positivos da MI nas funções autônomas do SN, precisamente no nervo vago do EIC, aperfeiçoamento da mucosa intestinal e respectivamente à melhora da doença como no caso da DII (Doença inflamatória intestinal). (MOTIANI, et al.,2020).

Tem sido sugerido que as alterações no nervo vagal influenciam a microbiota intestinal através de seu controle de alterações inflamatórias, e que o treinamento físico melhora este tom vagal melhorando a composição da microbiota intestinal (MOTIANI, et al.,2020, p.95).

O exercício físico permitiu a diminuição dos efeitos da II (Inflamação Intestinal), em indivíduos com resistência à insulina e independentemente do tipo de exercício, sendo ele de longa e/ou curta duração, houve redução de *Bacteroidetes* e *Firmicutes* nos indivíduos analisados com obesidade, diminuição dos *Clostridium* como resposta imune, *Blautia* como indicativo para a diminuição na inflamação e aumento da *Bacteroidetes*, devido a redução da Obesidade. (MOTIANI, et al.,2020).

Foi relatado que a microbiota intestinal saudável libera uma pequena quantidade de LPS no sangue, que é essencial para a manutenção e desenvolvimento do sistema imunológico do hospedeiro. No entanto, quando o LPS é lançado em quantidades massivas, está associada a reações fisiopatológicas em vários órgãos, no tecido adiposo (induz inflamação e resistência à insulina), no fígado (danos aos hepatócitos levando a progressão de fígado gorduroso simples para esteato-hepatite), no endotélio (contribui para a formação e ruptura de placas) e em alguns casos, choque irreversível (MOTIANI, et al.,2020, p.100).

Como consequência este desequilíbrio, desencadeia a degradação de vitaminas, inativação de enzimas, produção de toxinas cancerígenas, destruição da mucosa intestinal e respectivamente a redução da absorção de nutrientes, diminuindo assim a espessura da mucosa intestinal e sua causa está relacionada com fatores que são construídos ao longo da vida, como: dieta alimentar, possíveis infecções, idade, digestão, uso de medicamentos (antibióticos), alergias, inflamações cutâneas, emocional etc. Outro ponto determinante no equilíbrio na MI é a diversidade: quanto maior e mais rica a mucosa do intestino, melhor será a barreira de proteção. O comprometimento da barreira, inclusive está associada ao aumento de tecido adiposo, resistência à leptina e insulina, dislipidemia, e maior exposição a inflamações. No

âmbito funcional a falta de diversidade está associada a baixa produção de butirato, hidrogênio e metano, entretanto, na contramão, há um aumento na quantidade de sulfureto de hidrogênio, e a existência do butirato impossibilitando o fluxo de O₂, que na sua ausência favorece o crescimento das bactérias dependentes do mesmo. (PITCHUMONI et al.,2020; GUARNER et al.,2020; CALATAYUD et al.,2018; FUHLER et al.,2019; MARTINS et al.,2018; LYNN et al,2021; ABBASI et al.,2022).

Nos idosos a DI está relacionada aos problemas progressivos, e promove um efeito cadeia como: lesões gástricas, acúmulo de tecido adiposo, glicemia alta, dislipidemia, cânceres que acometem ao TGI. (PITCHUMONI et al.,2020).

4.1.3.2 Síndrome do Intestino Irritável (SII).

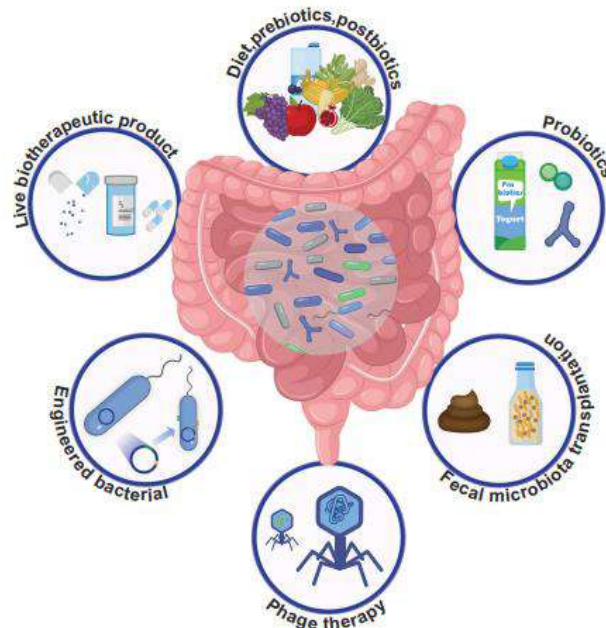
A Síndrome do Intestino Irritável (SII) multifatorial, pode-se ser categorizada entre duas classes: Diarreia Mista/Constipação e a Não Especificada, sendo que cerca de 60% dos acometidos atendem a Diarreia Mista/Constipação, ela é considerada uma recorrência não solucionada na Gastroenterologia, pois não há terapia e/ou medicamento recomendado ao tratamento, e verificou-se que o EIC está diretamente relacionado a SII, todo seu comando é realizado pelo SNC (Sistema Nervoso Central), SNA (Sistema Nervoso Autônomo), Sistema Entérico, HPA (Hipotálamo/Hipófise Adrenal) e sistemas autoimunes, respectivamente. (WU et al.,2022).

Fatores microbianos. A microbiota intestinal participa da comunicação da interação cérebro-intestino, que é mediada por várias moléculas derivadas de micróbios, incluindo metabólitos de triptofano, ácidos graxos de cadeia curta e ácidos biliares secundários [18]. De acordo com uma análise de amostras fecais de pacientes com SII, independentemente da análise metodologia utilizada, muitas pesquisas relataram uma diminuição da abundância relativa dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, e aumentou Firmicutes: proporções de *Bacteroidetes* no nível do filo (WU et al.,2022. p.2).

Independentemente do mensageiro, mediante análise fecal, foram encontradas menores amostras de *Bifidobacteria/Lactobacillus*, entretanto, aumentou as *Bacteroidetes*. Outro fator importante é que o desequilíbrio causado na barreira da MI pela indução da SII com diarréia mista, interfere no transporte transepitelial e, portanto, na permeabilidade e transporte das proteínas (claudina-1, ocludina e a proteína citosólica zônula ocludens-1), que são responsáveis pela comunicação do citoesqueleto de actina. (WU et al.,2022).

Alguns estudos correlacionam a causa, devido a uma alteração genômica no microbioma, e sua a terapia permitisse a utilização de probióticos e prébióticos, auxiliando nos sintomas (dores abdominais, distensão, peristaltismo) e equilíbrio da MI. (WU et al.,2022). (Fig.3).

Figura 3 - Alternativas para o tratamento da Disbiose.



fonte: HOU et al,2022

4.1.3.3 Doenças Hepáticas.

Devido ao processo de inflamação causada na MI pela esteatose hepática possivelmente tem relação direta como causa, doenças locais como: doença hepática gordurosa não alcoólica e alcoólica, e colangite esclerosante. A Doença Hepática Alcoólica, está correlacionada a permeabilidade intestinal e a sua possível causa, sendo assim, confirmando assim que é afetado pelo disbiose da MI e a Colangite Esclerose Primária está associada ao genoma da MI e seus possíveis distúrbios inflamatórios. (WU et al.,2022).

4.2 Sistema Neurológico

O eixo intestino cérebro (EIC), participa da homeostase e seu desequilíbrio pode acarretar em alterações químicas e respectivamente respostas comportamentais como: estresse, ansiedade, depressão e funções cognitivas, inclusive o tratamento através da intervenção pelos com probióticos tem demonstrado papel ansiolítico. (LIU Y et al.,2021).

No acidente vascular cerebral (AVC), verificou-se que os agravos são capazes de alterar a composição da MI, e sua condição está associada a célula T no sistema imune, portanto, o uso de antibióticos utilizados no tratamento pode provocar a disbiose na MI, assim contribuindo para exacerbar a piora do AVC. Mas os metabolitos mostraram contribuir positivamente na ação dos AGCC, que são considerados promotores regenerativos, já que possuem passagem facilitada na barreira hematoencefálica, e tais achados reforçam que a através da modulação permitisse regenerar aos agravos do AVC. As análises foram realizadas por meio de ressonância em camundongos em repouso após AVC, no entanto, foi avaliado regiões germe free e colonizada, mas os animais com AVC e germe free, ou seja, com a MI não colonizada, tiveram comprometimento neuronais maiores. (ASWENDT et al.,2021).

Mediante a chegada do envelhecimento as funções cognitivas entram em declive e afetam a memória promovendo comprometimento da memória associada a idade (CMAA), Alzheimer (DA) e o comprometimento cognitivo leve (CCL). Estudos apontam que indivíduos com um nível intermediário de CCL, poderão vir a evoluir para uma DA entre 10 à 15% ao ano, mesmo que se tenha demonstrado que a intervenção precoce dos probióticos auxilie e minimize os agravos, mas a longo prazo não há nada relacionado. Algumas linhas de estudo, sugerem que alterações devido ao envelhecimento da MI, promovem inflamações que acarretam na diminuição da capacidade cognitiva e que a disbiose da MI esteja adjacente ao transbordo intestinal, aumento do plasma por conteúdo de LPS e barreira hematoencefálica. Como é sabido, o LPS é capaz de se ligar aos receptores do tipo toll like, neste caso especificamente o 4 (*TRL4*), indutor de respostas inflamatórias, que causa a disbiose da função cognitiva, este desequilíbrio, é causado precisamente pela *Listeria Monocytogenes* que ativa o aumento de gene I, que precede o RIG 1 (AC. retinóico), responsável pelo reconhecimento do RNA viral da *TRL4*, processo este que provoca

a disbiose e o envelhecimento das ações cognitivas. Além dos comandos e envolvimento da MI com EIC, recentemente foi identificado a presença de bactérias no cérebro de pacientes com DA, contribuindo assim com o processo inflamatório, demonstrando que o desequilíbrio da MI pode induzir resposta inflamatória intestinal e a danos na sua barreira, o que facilita a entrada de patógenos e toxinas no sistema circulatório. A presença aumentada de patógenos por *Proteo* ou *Lachnospiraceae*, está associada a doenças inflamatórias, e resultados celulares e comportamentais da DA, estão relacionados com a desequilíbrio do MI, assim permitindo o desenvolvimento para intervenções neurodegenerativas. (YANG et al.,2019).

4.2.1 Eixo Intestino Cérebro (EIC)

As evidências sugerem que a MI e o cérebro conversam entre si (SANCHEZ et al,2017). Sua sinalização entre o intestino e o cérebro são bidirecionais. (PITCHUMONI,2020). O conhecido EIC transmite os comandos como secreções, motilidade, apetite, e, portanto, desta mesma forma também responde aos comportamentos como a depressão, estresse, ansiedade, afeição, motivação e funções cognitivas, motoras, sendo que os processos cerebrais são regulados através de uma rede de comunicação. (PITCHUMONI et al,2020; SANCHEZ et al.,2017; HOU et al., ROMAN et al.,2018). A mesma ocorre através 3 eixos, sendo eles: Neural (vago nervoso e sistema entérico), metabólico/endócrino (cortisol), imunológico (citocinas). (PITCHUMONI et al.,2020; BEUTLER et al.,2017; ASWENDT et al.,2021). Ainda não está claro a participação do sistema imunológico, mas foi demonstrado que a degradação das células T, diminuem sua ação. O nervo vago se trata de um importante componente do EIC e interage com as bactérias da microbiota. Evidências sugerem que o nervo vago desempenha um papel crítico na comunicação bidirecional entre o conteúdo luminal e o cérebro e os neurônios vagais podendo ser acionados por AGCC e transportados por mediadores como histamina, CCK, peptídeos e 5-HT, já os neurônios entéricos, sinalizam informações ao nervo vago, por sinapse intramural. (LIU et al.,2021).

A comunicação do cérebro para o organismo é mediada pelo equilíbrio de sinais, sendo alvo os neurônios precisamente localizados no hipotálamo e afins, promovendo a ação desejada. (BEUTLER et al.,2017).

A importância da MI no desenvolvimento cognitivo e mudanças no comportamento como alteração da dieta influenciam na ansiedade e algumas cepas de *Lactobacillus* proporcionam a produção de neurotransmissores como no caso do GABA, que por sua vez aumenta as enzimas que produzem o Triptofano e a Serotonina respectivamente, contribuindo assim para a diminuição dos efeitos como a ansiedade e depressão. (SANCHEZ et al.,2017).

“Através de testes realizados em animais *germe free*, demonstraram ter uma barreira hematoencefálica prejudicada, alterações na plasticidade e déficits de aprendizagem”. (ASWENDT et al.,2021, p.1). Este ambiente inócuo afeta o desenvolvimento da comunicação morfológica, o que pressupõe que a colonização do TGI é necessária para sua normalidade. (ASWENDT et al.,2021). A simbiose, tem reflexo direto no funcionamento do cérebro. (ROMAN et al.,2018). Sua comunicação só é interrompida devido a distúrbios neurológicos, metabólicos e psicossomáticos. (PITCHUMONI et al.,2020; ASWENDT et al.,2021).

A MI também influencia no mecanismo de cicatrização de feridas, em estudos com camundongos alimentados por bactérias do ácido láctico *Lactobacillus reuteri*, tiveram sua função cicatrizante potencializadas através da regulação da ocitocina, que participam da regulação das células T, do sistema imunológico. (HOU et al.,2022).

4.2.2 Associação da MI com dietas Cardiometabólicas.

4.2.2.1 Obesidade

Uma das principais causas da obesidade é o consumo excessivo de dietas hipercalóricas e hiperlipídicas, além do sedentarismo. Este processo ocasiona o aumento do tecido adiposo que reflete em processo inflamatório e posteriormente ocasiona a doença cardiovascular. (ALVES et al.,2020).

Essa inflamação de origem metabólica tem como resultado a síntese de citocinas pró inflamatórias, e que ocorrem através de diferentes vias: lipólise do tecido adiposo, hipertrofia dos adipócitos, ac. graxos oriundos da dieta e os lipossacarídeos (LPS), devido a disbiose. (ALVES et al.,2020).

O LPS e os ácidos graxos são receptores de TLR4 e detectam a presença de patógenos no sistema imunológico. Este receptor ativa a Kappa B, que promove a

ação das citocinas, promovendo assim o processo inflamatório nos órgãos, devido a lipólise. Este processo cria uma resistência à insulina e ação dos hormônios mediadores. (ALVES et al.,2020).

Além disso, em associação a esses mecanismos descritos acima, alguns pesquisadores relatam que o padrão alimentar ocidental está associado à alterações na MI, tornando este órgão mais permeável, permitindo a translocação de bactérias patogênicas. (ALVES et al.,2020, p.97).

Em estudo realizado em 2006, verificou-se que indivíduos obesos apresentam maior concentração de *Firmicutes* e diminuição de *Bacteroidetes* em relação aos indivíduos com peso eutrófico, tais filos são pertencentes ao intestino precisamente no duodeno e o jejuno, em números ($< 10^4$ UFC/mol), representados por *Lactobacillus* e *Enterococos*, aeróbios gram positivos ou anaeróbios facultativos. Já os *Coliformes*, podem estar presentes de forma transitória ($< 10^3$ UFC/mol), enquanto que as *Bacteroidetes* (anaeróbios) não são normalmente encontrados no jejuno. A porção distal do íleo representa zona de transição entre a escassa população bacteriana no jejuno proximal e a acentuada quantidade de bactérias. (MARTINS et al.,2018).

Sabe-se que a MI varia de uma pessoa magra para uma pessoa obesa, e para tal as bactérias são determinantes para sua composição e definição do sistema imunológico, pois será através dela que ocorrerá a ação de defesa contra possíveis antígenos. A obesidade é considerada uma síndrome metabólica, aumentando o risco de câncer de pâncreas entre outros. (PITCHUMONI et al.,2020; MARTINS et al.,2018).

Estudos identificaram que a gliconeogênese intestinal (IGN) impacta no equilíbrio da geração de energia e glicose e para tanto foi identificado através de testes, que a presença de glicose na veia porta, que transmite a sinalização ao cérebro no SN (sistema nervoso) emite sinais favoráveis, mediante ocorrência da alimentação. Portanto, esta sinalização passa a ter importância para a identificação do organismo mediante a ingestão de dietas proteicas e para pacientes recentemente operados de cirurgia bariátrica. O propionato é considerado um mediador da IGN, isto deve-se por ser metabólito e possuir sua própria via glicosídica; este mecanismo torna-se possível, em decorrência do ciclo de ac. cítrico, que é considerada uma via formadora de glicose no intestino, precisamente no lúmen no intestino. Existe uma discrepância na

composição da MI do paciente obeso, ao mostrar ter maior facilidade em captar energia do que quando comparado a indivíduos magros. (VADDER et al.,2014).

4.2.2.2 Doenças Cardiovasculares (DCV)

A TMAO (N-óxido de trimetilamina), é um metabólito gerado pela microbiota intestinal com ligações mecanicistas à patogênese da doença aterosclerótica, doença está que se dá pela formação de placas de gorduras nas artérias e foi descoberta uma via metabólica, em que a MI interage com a fosfatilcolina, colina, betaína e L-carnitina e assim promovendo a produção de TMAO. Em níveis elevados, torna-se um importante indicador plasmático que apontando risco cardiovascular, ou alterações clínicas severas como: AVC, ataque cardíaco ou morte. (WANG et al.,2019). Existem vários estudos que demonstram que a manipulação da TMAO, pode ser capaz de modular a formação de placas e doenças correlacionadas. (PITCHUMONI et al.,2020; WANG et al.,2019).

O N-óxido de trimetilamina é gerado por meio de uma via metaorganismática que começa com a formação dependente da microbiota intestinal de trimetilamina (TMA), a partir de percussores de nutrientes contendo TMA. A fosfatidilcolina, a principal fonte dietética de colina, é um percussor importante para a geração de TMA em veganos, vegetarianos e onívoros e é um componente abundante da bile humana e de produtos vegetais e animais. A carnitina é enriquecida com carne vermelha, e o maior teor total de colina é encontrado na carne bovina e em outras carnes, fígado e gema de ovo. (WANG et al.,2019, p.584).

Deste modo avaliou-se a relevância do consumo excessivo de dieta com carne vermelha, carne branca e vegetariana, para determinar os níveis de TMAO através de seus metabólitos e avaliar a taxa de excreção renal, e constatou-se os fortes indícios que: “uma dieta crônica enriquecida em carne vermelha aumenta substancialmente os níveis de N-óxido de trimetilamina no plasma e na urina, no entanto, pode ser revertida em 1 mês”. (WANG et al.,2019, p.584). Com após 1 de dieta à base de carne vermelha diminui a funcionalidade dos rins em eliminar a creatinina, e houve um aumento da TMAO/TMA, devido a maior produção pela carnitina do que a colina, e o risco de mortalidade cresceu a partir do consumo de uma dieta à base de carne vermelha em até 7,6%, com aproximadamente 2 porções de carne vermelha ao dia, isto devido afinidade da TMAO pelo fenótipo para formação de trombos. Observou-se que

o consumo da dieta mediterrânea como meio de intervenção comparado aos níveis dos que não consomem carne apresentaram redução da TMAO. (WANG et al.,2019).

4.3 Impacto das alterações da dieta.

“Para a extração de energia e nutrientes dos alimentos a microbiota desempenha um papel crucial devido aos genes metabólicos versáteis que fornecem enzimas únicas independentes e vias bioquímicas”. (HOU et al.,2022. p.1). Deste modo, os macronutrientes como carboidratos, lipídios, proteínas e a síntese de aminoácidos, vitaminas e moléculas bioativas são totalmente dependentes da MI. A hipótese afirma que a composição e a abundância da microbiota intestinal são determinadas por um ou alguns substratos nutricionais. (HOU et al.,2022, p.3).

As relações entre a composição da dieta de macronutrientes e a MI na saúde e doença, necessitam de mais estudo, no entanto, é possível avaliar os reflexos de uma dieta com alta de fonte proteínas (25% a 35%),quando comparada a uma dieta rica em PTN, gordura, origem animal, fibras e vegana, a dieta rica em origem animal obteve facilidade para se adaptar e metabolizar os polissacarídeos vegetais e produção de butirato essencial para a barreira intestinal, em razão da presença das cepas *Roseburia*, *Eubacterium* e *Ruminococcus*. Entretanto alguns estudos sugerem que a presença de fibras inibe a ação benéfica da dieta rica em PTN. Em idosos esta exclusividade ocasiona uma disbiose devido à baixa diversidade de cepas, em uma MI já debilitada em razão da idade. A cepa *Lactobacillus* está facilmente disponibilizada devido ao consumo de iogurte. (FORD et al.,2020).

A fibra alimentar é a porção indigerível de alimentos vegetais e possui dois componentes principais: fibra insolúvel (principalmente celulose e lignina) e fibra solúveis fibras, como galacto-oligossacarídeos e frutos-oligossacarídeos (FOS), que são fermentados pela microbiota intestinal em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) como acetato, propionato e butirato. Dietas enriquecidas com fibras melhoram a sensibilidade à insulina e a tolerância à glicose em pessoas magras e diabéticos. (VADDER et al.,2014).

Além da importância dos AGCC, ele é um importante modulador epigenoma participando como receptores ligados a proteína G transmitindo assim várias sínteses e efeitos como o peptídeo 1 que se assemelha ao glucagon, auxiliando assim na modulação células endócrinas, adiposidade e peristaltismo. Dentre outros aspectos do metabolismo das fibras, tem os efeitos benéficos em que são criados através dos metabólitos, como no caso do butirato, que propicia o gasto energético e de

contraponto o propionato foi identificado como um gliconeogênio hepático que promove a resistência à insulina. Foi identificado que os AGCC e FOS aumentou-se a resistência a reação da insulina, 15% menos gasto energético basal, e consequentemente houve resposta positiva no peso dos ratos de ensaio, quando comparados em outras amostras que tiveram aumento considerável em 10 dias recebendo dieta padrão. Quando avaliada produção de glicose intestinal (IGP), foi observado que houve maior atividade glicêmica na veia porta do que a artéria, equilibrando assim a via intestinal de glicose, recorrente da produção energética do metabolismo do propionato e butirato. O receptor do propionato no SNP (sistema nervoso periférico) é o FFAR3, e foi visualizado nas paredes da veia porta do experimento, mediante atividade de dieta FOS e verificou-se que houve aumento da atividade G6Pase (enzima) em 2,5 a mais no jejuno e diminuição mediante antagonista do receptor. Observando a ação sob o SNC em seus componentes: complexo vagal dorsal, medula espinhal e parabraquial via espinhal e hipotálamo, houve indução de 2 à 3 vezes mediante a ativação por dieta FOS, sugerindo assim que o FFAR3, se trata de um importante mediador da comunicação EIC. “A dieta é um fator importante que impulsiona a composição da microbiota intestinal” (VADDER et al., 2013.p.93). *Firmicutes* e *Bacteroidetes* foram as cepas mais frequentemente encontradas quando analisado a microbiota e seu equilíbrio, interagindo sob a ação do FOS. (VADDER et al.,2014).

A dieta é considerada um aspecto de modulação com microbioma, e, portanto, é considerada uma via importante de prevenção das DCV. Deste modo é possível realizar a intervenção através da dieta potencialmente com características benéficas como no caso da dieta mediterrânea e a dieta vegetariana. (PAGLIAI et al.,2020).

A dieta do mediterrâneo é tipicamente consumida por famílias que estão localizadas à beira mar, é composta por grande quantidade de vegetais, frutas, frutos do mar, cereais e azeite e baixo consumo de carnes vermelhas e brancas como aves e derivados de leite. Já a dieta vegetariana é restrita em carne e seus derivados, e grande consumo de vegetais. Esses dois padrões alimentares provaram ser amplamente úteis para pacientes com doença bem estabelecida e para os indivíduos com fatores de risco tradicionais para as DCNT. (PAGLIAI et al.,2021). Poucos estudos esclarecem com exatidão a relação da nutrição com a composição da MI, no entanto, é possível correlacionar o perfil bacteriano a três tipos de dieta: Dieta rica em

CHO e vegetariana as *Prevotella*, dieta rica em PTN (inclusive onívoras) a *Bacteroidetes* e a dieta rica em LIP está associada as *Firmicutes*. Foi relatado que modelos nutricionais ricos em alimentos à base de plantas promovem um perfil MI mais favorável com base na alta qualidade de fibra alimentar e AGCC e mediante análise fecal por microbioma e quantidade dos AGCC ,verificou-se que ambas dietas (dieta do Mediterrâneo e dieta Vegetariana) foram eficientes na intervenção para DCV mesmo em curto período de tempo (3 meses), no entanto, foi observada uma maior quantidade *Enterorhabdus*, *Lachnosclostridium* e *Parabactoroides* na dieta DV enquanto a DM está relacionada a abundância de *Lachnosclostridium* e *Enterorhabdus* abundanc. (PAGLIAI et al.,2021). Curiosamente, o enriquecimento do gênero *Parabactoroides* recentemente foi proposto como marcador microbiano para hipertensão. (PAGLIAI et al.,2021,p.11). Dos AGCC analisados, o acetato foi o mais abundante, seguido de propionato e butirato. (GONZALEZ et al.,2021).

Os AGCC exercem um efeito imunoregulador e influencia o metabolismo de lipídios, colesterol e glicose, desempenhado consequentemente um papel em vários distúrbios, como doenças metabólicas e cardiovasculares. (GONZALEZ et al.,2021, p.12)

Deste modo associa-se o papel benéfico dos AGCC aos processos inflamatórios das citocinas da DM a modulação da MI para a prevenção das DCV. (GONZALEZ et al.,2021).

4.3.1 Consumo de Sal

Escolhas podem contribuir por alterar o equilíbrio de forma positiva ou negativa. Dieta rica em gorduras, mas pobre em fibras favorece o crescimento de patógenos assim desencadeando DCV crônicas e neoplasias. Sugere-se que a dieta rica em sal facilita a disponibilidade sérica do sódio para o potássio que é absorvido no intestino, e a cada redução de 1 g de sal no consumo permitiu a queda da PA em 0,94 MmHg. Estudos apontam que alta ingestão de sal está associada a uma mudança na composição da microbiota, levando a ativação das células, mas foi encontrada discrepância na diversidade das MI dos camundongos analisados para os que fizeram o consumo de dieta com alta ingestão de sal comparado com os que fazem baixo consumo. Com alto consumo foram encontradas maior quantidade dos filos *Altoprevotella*, *Prevotella* 9, *Allobaculum* e *Turicibacter* ,no entanto, houve redução de *Lactobaccilus* , *Firmircurtes*, *Prevotella* NK3B31 e *Heliobacter*. Alterações na

disponibilidade de *Lactobacillus* está associada a redução das células T do sistema imune e não foram encontradas alterações funcionais ou estruturais. Uma dieta rica em sal, é capaz de modular a microbiota intestinal e a produção de AGCC, e mesmo não ocorrendo uma mudança drástica em sua condição, o sal foi capaz de alterar a composição da MI em 4 semanas e seu alto consumo é capaz de aumentar o apetite, o que contribui para o ganho de peso. (DONG, et al.,2020).

A MI intestinal associada ao metabolismo do piruvato foi significativamente alterada no grupo com alto teor de sal. O gênero *Lactobacillus* foi relatado como modulador de algumas vias metabólicas importantes, incluindo o metabolismo do piruvato. (DONG, et al.,2020, p.9).

O piruvato é reduzido, mediante ao alto consumo de sal, e, portanto, se associa a redução da glicose e tecido adiposo. (DONG, et al.,2020).

4.4 Antibióticos e Medicamentos.

A disbiose ocasionada por uso de medicamentos, precisamente os antibióticos está associada à doenças como: Obesidade, Diabetes, Doenças do sistema imune e alergias. Mediante testes realizados em camundongos verificou-se que a disbiose está mais propensa a ocorrer na infância e para aqueles que fizeram o uso de antibióticos no início da vida, tiveram aumento do tecido adiposo. A interferência dos medicamentos, afetam a longevidade, ocasionada pela diminuição da diversidade de filos encontrados na MI como *Blautia*, *A junção das Lachnospiraceae* e *Blautia*, foram associadas ao perfil de longevidade dos povos chinês e Italiano. (LINN et al.,2021). A composição da microbiota intestinal também mostrou ser preditiva de idade. (LYNN et al.,2021,p.1). A disfunção intestinal estaria associada a idade e houve redução da inflamação em camundongos *germe free*, observou-se que estes camundongos vivem até 600 dias à menos em comparação com os seus homólogos convencionais (LYNN, et al.,2021. p.2). Em camundongos geneticamente alterados, descobriu-se que a modificação da MI, pode prolongar o tempo de vida ou comprometê-la e a introdução de forma precoce dos antibióticos antes do desmame, antecipa o envelhecimento, devido aos aumentos nos níveis de inflamações, alterações metabólicas e interleucina. (LYNN et al.,2021).

A atual pratica clínica, utiliza os antibióticos como tratamento, no entanto, devido ao seu uso continuo e excessivo, danifica a MI e aumenta o risco por infecção

intestinal, e a MI é severamente prejudicada com perda substancial de bactérias anaeróbias responsáveis pela imunomodulação. (TAUR et al.,2018).

Além dos antibióticos, um número crescente de estudos também mostrou que drogas não antibióticas podem alterar a composição da MI, bem como a neurofisiologia e o comportamento, hormônios, benzodiazepínicos, antidepressivos, anti-histamínicos e medicamentos para doenças inflamatórias intestinais foram considerados altamente relevantes para a variação da MI. (HOU et al.,2022).

Outras categorias de medicamentos que também utilizam a bomba de prótons e calprotectina, como é no caso dos antibióticos, agregam alterações consideráveis na MI, como é o caso da metformina, laxantes e estatinas. A calprotectina é utilizada como marcador de inflamação e quando positivo aponta a presença de estatinas e metforminas, além de marcadores mais comumente utilizados como a aferição da pressão arterial, fator idade e fenótipo, mas estes resultados não foram associados ao consumo de alimentos. Foi possível apontar a presença de 14 espécies de bactérias e 114 vias metabólicas, assim a correlacionando-a assim aos impactos dos medicamentos na MI. Em análise especificando a metformina, verificou-se que houve um aumento dos níveis de AGCC, por meio dos metabólitos dispostos, principalmente se tratando do propionato. (ZHERNAKOVA et al.,2016; HOU et al.,2022).

4.5 Transplante Fecal

Mediante tratamento com antibióticos para infecções graves como é comumente utilizado no âmbito clínico, seu uso contínuo e prolongada ação o torna agressivo a MI, a ponto de torna-se irreversível sua recuperação. Ao mesmo tempo perde-se a construção da adversidade de bactérias importantes para seu equilíbrio. De acordo como o estudo o transplante fecal, torna-se prudente a utilizar o enxerto de do próprio paciente (autólogo) ao invés da heterólogo (doador saudável), impedindo assim que se ocorra reações adversas devido a sua composição que não comporta somente bactérias, mas protozoários, vírus, fungos e, portanto, evita-se agravos a saúde do paciente, que teoricamente já estaria debilitado pela doença. Além disso é importante enfatizar que a dieta altera diariamente e, portanto, a MI é sempre modulada. Foram acompanhados 763 pacientes que necessitam de tratamento com

antibióticos, antes da bateria dos medicamentos foi coletada as amostras e congeladas para enxerto posteriormente. Durante 10 anos, foram coletadas estas amostras (2009 – 2019), e selecionadas 16 delas, e verificaram que a recuperação de forma lenta necessitou 50 dias e para a amostra padrão de MI comparada a antes do tratamento necessitou de mais 100 dias, entretanto, raramente recuperou-se 100% a mesma diversidade apresentada anteriormente. Foram necessários 16 dias para início da diversidade bacteriana. A técnica de transplante fecal, ainda exige estudos que avaliem análises de ambas as técnicas, mas pontualmente é possível já afirmar que não houve grandes alterações no teste de taxonomia. (TAUR, et al.,2018).

Acredita-se que testes aplicados em camundongos são seguros e fidedignos, no entanto, verificou-se que dependendo do tratamento recebido anteriormente pode interferir na MI e assim oscilando os resultados, portanto, requer controle e manejo das espécies manipuladas com controle bacteriano por transplante fecal humano da aplicação do tratamento antes dos trabalhos. (FUHLER,et al.,2019). Em teste recentemente realizado pela FDA, com transplante fecal com microbioma de doador, mediante infusão ou ingestão de solução líquida, a terapia apresentou resultados favoráveis para indivíduos que apresentaram infecções por *Clostridium Difficile*, menor tempo de internação e sobrevida quando comparado àqueles tratados tipicamente com antibióticos. (ABBASI,et al.,2022)

Em estudo com a manipulação com camundongos *germe free* com perfil resistente a obesidade, e mediante transplante fecal de uma amostra obesa, o mesmo passou a desenvolvê-la, e o mesmo ocorre quando há inversão do experimento. (PITCHUMONI, et al.,2020).

4.6 Xenobióticos

Existem substâncias sintéticas e de origem animal, encontradas tipicamente no dia a dia que convivem com o ser humano através do contato com pele, trato respiratório e TGI, tais substâncias recebem o nome de Xenobióticos, substâncias químicas estranhas aos organismos vivos. (GONZALEZ, et al.,2021, p.1041)

No ramo alimentício, os chamados Xenobióticos dietéticos (XD's) compõe a estrutura do alimento. (GONZALEZ, et al.,2021).

Os XD's são compostos orgânicos ou inorgânicos que podem ser encontrados naturalmente em alimentos processados, semiprocessados ou crus, ou podem ser introduzidos acidentalmente ou deliberadamente em

alimentos durante seu processamento industrial (aditivos), ou formados durante o processo de fabricação (por exemplo, fritar, assar, grelhar. (GONZALEZ, et al.,2021, p.1041).

Eles são tipicamente encontrados em alimentos como: carnes, leite e derivados, cereais, vegetais, oleaginosas e óleos. Sua exposição de forma demasiada, tornou-se um problema a ser solucionado pelo mundo, potencialmente as XD's possuem a capacidade de alterar os eritrócitos através de estresse oxidativo da função lipídica, proteica e ruptura de sua estrutura e hemólise respectivamente, assim provocando o desenvolvimento de alguns distúrbios neurológicos, câncer, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência cardíaca. De modo a minimizar estes impactos foi relacionado manual de boas práticas para mitigar seus efeitos, mas somente eles não são suficientes para atender a necessidade conjunta da saúde e indústria alimentícia, e, portanto, para empregar os benefícios antioxidantes a esta demanda, vindo sendo elaborados alimentos como a bebidas lácteas de grau alimentício (LAB) e os probióticos. Teoricamente o organismo precisamente o TGI é capaz de metabolizar, absorver e eliminar seus resíduos, mas alguns destes metabólitos gerados são tóxicos e são absorvidos e direcionados aos órgãos alvos, podendo vir a provocar a mutação do DNA. (GONZALEZ, et al.,2021).

Microtoxinas, metais pesados, benzopireno, etanol, acrilamida e óxidos de colesterol tem sido associado a incidência de várias doenças humanas, incluindo diabetes tipo 2, doença de Parkinson, câncer, arteriosclerose, disfunção endócrina e doenças reprodutivas, distúrbios, entre outros. A etiologia dessas condições é atribuída a propriedades toxinas para tecidos específicos de XD's, como nefrotoxinas, neurotoxinas e hepatóxicas, que foram observadas em experimentos in vitro e/ou in vivo. (GONZALEZ, et al.,2021, p.1042).

As LAB's são compostas por microrganismos gram positivos com pH baixo e composta com 14 gêneros, sendo seus principais o *Streptococcus* e *Lactobacillus*, com alta capacidade de competitividade com os metabolitos dos XD's em funções como metabolização das PTN's, LIP's e CHO's, que auxiliam na permeabilidade da mucosa e barreira da MI, além de conferir funções melhoradoras na tecnologia alimentícia. (GONZALEZ, et al.,2021).

4.7 Probióticos, Prébióticos, Simbióticos e Posbióticos

4.7.1 Probióticos.

Os probióticos são cepas vivas de bactérias que podem colonizar o TI e fornecer benefícios a saúde do hospedeiro por meio de produção de fontes de energia para o epitélio intestinal, produção de vitaminas e aminoácidos essenciais, modulação do sistema imunológico e prevenção de colonização de patógenos. E por serem considerados benéficos ao organismo, os mesmos são disponibilizados no mercado de forma livre, sendo nomeados como suplementos vitamínicos. Atualmente é estimado que 4 milhões de americanos o consomem ao longo do ano, e que são representados por cerca de 1,6% no país. (WASHBURN,2022).

Os probióticos auxiliam no controle da disbiose e respectivamente os agravos e/ou desenvolvimento doenças, que vão desde do distúrbio do TGI à neurológico. Dentre as cepas mais popularmente comercializadas estão os *Lactobacillus* e as *Bifidobacteria*. (WASHBURN,2022; ABBASI, et al.,2022).

Acredita-se que os efeitos positivos dos probióticos como o *Lactobacillus*, sobre a impulsividade e melhoras cognitivas, explica-se, devido a sua influência, sobre os moduladores de dopamina e serotonina, precisamente no nervo vago e hipotálamo. Além de sua contribuição na modulação do Gaba, acetilcolina e citocinas. Não foi encontrado efeitos prejudiciais com o uso de formula com *Lactobacillus*, no entanto ele ocasiona efeitos benéficos nos comandos do EIC. Quando consumido em quantidades harmônicas, possui resultados benéficos das espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacteria*. Possui ação lenta, quando comparado aos medicamentos. (PITCHUMONI,2020).

Nos déficits de memória, foi observado que os efeitos dos probióticos, em pacientes acompanhados nas 12 semanas, foram observadas melhora: lesões neuronais e sinápticas, ativação glial, composição da EIC, atenuou rupturas da barreira intestinal e doenças relacionadas ao envelhecimento, fator de necrose tumoral e interleucina. A neuro inflamação tem papel importante nos efeitos correlacionados ao envelhecimento cognitivo, no entanto, ainda não foi descoberto nada capaz de regredir, embora, os probióticos sendo utilizados como promotor de benefícios como retardador e como agente neuroprotetor. (YANG et al,2019).

Já em seus efeitos sobre o humor, em acompanhamento de uso de iogurte lácteo, por *Lactobacillus casei*, durante três semanas houve melhora do humor quando comparado ao grupo que fez o consumo do placebo. Em outro estudo, apontou que houve melhora na depressão, qualidade de vida, e reduziu a atividade límbica a estímulos emocionais negativos em pacientes com SII. Devido aos achados favoráveis sobre a ação dos probióticos, foi até mesmo levantada a hipótese da utilização dos chamados “psicobióticos” para o tratamento de doenças psiquiátricas, mas trata-se de um campo novo em que necessita ainda de muitos estudos e experimentos para afirmar a informação. Mediante estes pressupostos, possibilita a intervenção com o auxílio dos probióticos de forma positiva, e assim permitindo agregar ao tratamento de disfunções cerebrais. (ROMAN et al.,2018).

Foi possível afirmar que a combinação coquetel de várias Cepas (*Lactis*, *L. Casei*, *B.fifidium* e *L.acidophilus*), é mais eficaz do que singularmente utilizado, agindo sob sintomas comumente apresentado por um paciente portador da SII (Síndrome intestino irritável) , Colite Ulcerativa e Dermatite atópica. Sua forma de ação foi a inativação da NF-Kb mediados pela TLR4 e RIG-1. (YANG et al.,2019).

O uso de várias cepas de probióticos individualizados e/ou composto (*Lactobacillus*, *Bifidobacteria* e *Selênio*), houve melhoras nos exames de aplicabilidade de estado mental, através de modulação intestinal, déficits de memória e estresse oxidativo. (YANG et al.,2019. p.476).

Foi considerado mais relevante reforçar os probióticos endógenos do hospedeiro por meio da própria alimentação, que realizar a introdução de substâncias inativas a MI. (ABBASI et al.,2022).

O consumo de probióticos parece exercer uma miríade de efeitos benéficos, incluindo aumento da resposta imune, equilíbrio da microbiota colônia ou redução de enzimas fecais implicadas na iniciação do câncer, entre outros. (ROMAN et al.,2018. p.1).

Em estudo realizado com recém nascidos na Índia, em que receberam previamente preparo de *Lactobacillus plantarum* (bacteriana gram positiva) e FOS (frutooligassacarídeos), houve redução na sepse e morte dos bebês. Mesmo que ocorra o consumo dos probióticos na dieta, pouco se provou sobre seu benefício como tratamento para doenças como Doenças Gastrointestinais (diarreia, enterocolite necrosante, baixo peso ao nascer, etc.). E por tal que motivo, estão sendo desenvolvidos novos estudos sobre pelo Instituto de Gastroenterologia (AGA). Outro fator importante descoberto neste estudo, é que a escolha dos indivíduos para o

tratamento com probióticos interfere, uma vez que o Microbioma do mesmo já esteja selecionado com microrganismos específicos, sendo assim, ineficaz, como igualmente quando ao uso de abundante de antibióticos mesmo após sua interrupção de 6 meses. (FUHLER., et al.,2020).

4.7.2 Prébióticos

“Os prébióticos são caracterizados como elementos não digeríveis (Oligofrutose, oligossacarídeo, inulina, rafinose e estaquiose) que não são afetados pelas enzimas digestivas do hospedeiro”. (ABBASI et al.,2022).

Quanto aos prébióticos possuem papel de estímulo ao desenvolvimento dos probióticos através da fermentação no colón, agregando enriquecimento através do aumento da diversidade e conferindo benefícios a saúde. (PITCHUMONI et al.,2020; ABBASI et al.,2022). Prébióticos fermentáveis a partir de CHO's como as fibras, permitem regular a secreção do peptídeo enteroendócrinos envolvidos no controle de apetite. (PITCHUMONI et al.,2020).

Infecções especificamente por *C. difficile* causam diarreia e representam uma grave ameaça a saúde e a trealose (dissacarídeo de glicose), age como um substrato para seu crescimento, no entanto, como aditivo alimentar, assim auxiliando em casos de emergência e virulência. (FUHLER et al.,2019).

4.7.3 Simbióticos

Mediante experimento verificou-se que quando conjugado os papeis do probiótico mais a adição dos prébióticos respectivamente, possuem crescimento favorecidos em razão da fermentação dos substratos da polidextroses e assim temos os simbióticos. Os simbióticos demonstraram proporcionar facilitação no trânsito intestinal, consistência e defecação. Deste modo foi elaborado uma bebida especificamente com *Lactobaccilus* e *Bifidobacteria* com adição de polidextroses e ingerida por 79 indivíduos e os outros 84 indivíduos, fizeram o consumo de somente bebida probiótica. Verificou-se que a contribuição das fibras permitiu aumento da massa fecal, pH fecal foi reduzido, trânsito intestinal mais rápido, além de seus

benefícios singularmente observados como redução do risco cardíaco, diabetes tipo II e reflexos na saúde como um todo. (BAHRUDIN et al.,2020).

4.7.4 Posbióticos.

Atualmente, substâncias bioativas (pós-bióticas) derivadas de microbioma benéfico intestinal são considerados com uma nova perspectiva, que pode ser aplicada com uma ferramenta promissora na abordagem da medicina personalizada para restabelecer a eubiose intestinal aliviar os sintomas no paciente com infecções microbianas. (ABBASI et al.,2022, p.2).

De modo a desenvolver alternativas que possam apresentar eficácia no alvo de ação terapêutica, é necessário conferir uma via de administração confortável e se antecipar a possibilidade da capacidade de absorção após a metabolização da substância. Portanto, estratégias como os probióticos e pósbióticos tornam-se alternativas terapêuticas que conferem menos danos a MI. As biomoléculas derivadas do microbioma são facilmente encontradas nos processos comuns da metabolização dos nutrientes, ou seja, os metabolitos. (ABBASI et al.,2022).

Essas biomoléculas funcionam como novas ferramentas eficazes para a promoção do crescimento, desenvolvimento e reprodução de organismos benéficos do intestino, preservação ao encontrar fatores de estresse e comunicação entre as células (interações micróbio-micróbio e/ou micróbio hospedeiro). (ABBASI et al.,2022, p.4).

A disbiose no TGI, possui uma cepa de bactérias dominantes e muitas vezes pode se tratar das bactérias patogênicas que respectivamente secretarão metabólitos maléficos a homeostase da MI e deste modo a ação terapêutica dos Posbióticos permitirá minimizar seus efeitos à saúde do hospedeiro; portanto é indicado o consumo de fármacos e suplementos por ele composto.

Além disso, os pósbióticos influenciam a operação e a jusante vias de sinalização do microbioma intestinal através do alívio dos efeitos indesejáveis de um excedente, escassez ou desequilíbrio de metabólitos com a contribuição para essas vias, bem como interagindo com as células eucarióticas do hospedeiro, modulando a função do sistema imunológico e ativando as vias de sinalização relacionadas para a indução de doenças gastrointestinais. (ABBASI et al.,2022, p.4).

Como exemplo destes Posbióticos temos os AGCC , que possui efeito anti-inflamatório em doenças do TGI, o exopolissacarídeo que possui ação anticancerígena através da apoptose das células aumenta os níveis das Caspases 3 e 9 e níveis da Survivin, a bacteriocina que exerce papel antibacteriana, fúngica viral como flavonoides no SARS corona vírus, os compostos flavonóides, relacionados a

processos metabólicos, o ácido lipoteicóico (derivado do *Lactobacillus plantarum*), responsável por modular processos inflamatórios como as citocinas. Devido seu baixo peso molecular, conferem menor risco de toxicidade em sua administração e são amplamente localizados no organismo. No entanto, sua composição confere aperfeiçoamento para evitar transtornos pontuais como a eventualidade de que por se tratar metabólitos podem induzir a disbiose, já que sua ação não é precisa e dependerá da diversidade colonizada e dinâmica metabólica. (ABBASI et al.,2022).

As principais formas de administração dos pósbióticos são oral, intravenosa e intradérmica. Em meio a todos esses caminhos, o oral é a opção mais adequada para a administração de agentes terapêuticos. (ABBASI et al.,2022, p.7). Suas principais vantagens são: apresenta poucas reações adversas, alvo de ação com maior precisão, doses menores, ação prolongada, menor degradação no TGI e digestão facilitada. (ABBASI et al.,2022).

5 DISCUSSÃO

Este estudo analisou que a MI, se adapta e protagoniza processos importantes para o organismo como a digestão, modulação da imunidade e promove reações bacterianas. (MARTINS, et al.2018; FORKOSH et al, 2019; MARTINS et al 2018; ABBASI et al,20222). As bactérias contribuem para sua homeostase, já que a mesma ocupa regiões importantes, participando assim contra patógenos e o metabolismo de nutrientes. (CALATAYUD et al,2018; SANHEZ et al,2017). Já o microbioma, trata-se do DNA destes micróbios, carregando consigo particularidades de uma construção singular em cada indivíduo, mas infelizmente em âmbitos clínicos não se permite seu sequenciamento com maior frequência, devido à falta de padronização, impossibilitando a oportunidade de uma investigação mais minuciosa para sua contribuição na prevenção e tratamentos de algumas patologias, assim sendo uma opção mais assertiva. (PITCHUMONI et al 2020; GUARNER et al,2020; FUHLER et al,2019). O TGI responsável por compor a MI, é um importante órgão metabólico participando na produção dos hormônios, comunicação com o EIC através dos neurotransmissores, funções metabólicas, fermentação de substratos, recuperação de energia e nutrientes, função defensiva, função trófica e produção de anticorpos. (PITCHUMONI et al 2020; MARTINS et al 2018).

A formação da MI, é diretamente influenciada pela alimentação e qualidade de vida da mãe, o que evidencia que sua herança genética transfere informações importantes na gestação, assim refletindo predisposições relacionadas ao perfil alimentar e doenças como a Obesidade, Diabetes e DCV. (SOUZA et al.,2019). O leite materno, além de dispor nutrientes importantes para desenvolvimento do bebê, compõe oligossacarídeos, que favorecem o crescimento de Bifidobacteria, que auxiliam na construção do sistema imunológico que irá conferir proteção ao longo da vida. Já o desmame precoce pressupõe que o torna mais suscetível a doenças, e que se houver consumo imediato por alimentos hipercalóricos e hiperlipídicas provoca-se uma tendência de bactérias, o que se prova que a modulação da MI é possível, principalmente nos primeiros anos de vida. (PITCHUMONI et al 2020; CALATAYUD et al,2018; SOUZA et al,2019). No envelhecimento ocorre um declínio esperado das funções, a progressão das doenças que acometem os idosos, mas há também aumento de bactérias oportunistas, redução dos AGCC, afetando assim a homeostase

e favorecimento de processos inflamatórios; portanto o equilíbrio da MI é a chave para longevidade. (PITCHUMONI et al,2020).

Notavelmente a dieta da mãe influencia a diversidade da colonização da MI, mas quando analisado a composição por etnia, as mães asiáticas com maior consumo de vegetais, apresentaram maior variabilidade de bactérias (*Actinobactérias, Bifidobacteria, Atopobium, Collinsela, Actinomyces, Lactobacillus e Bacilli*), quando comparado as mães caucasianas que apresentaram somente dois tipos (*Clostridiales e Lachnospiraceae*), no entanto a Firmicutes foi encontrada em ambos perfis. (PITCHUMONI et al,2020). Já a dieta com base animal, apontou maior produção de TMO/TMAO e em vegetarianos, deficiência para alguns aminoácidos, o que enaltece a importância do equilíbrio. (FUHLER et al ,2020). A escolha alimentar é capaz de modular a composição da MI de forma rápida ou lenta. Dietas ricas em calorias e gorduras, características de alimentos industrializados desconfigura a construção da barreira intestinal favorecendo a predisposição para doenças. A introdução das fibras, probióticos e prébióticos são capazes de reverter este quadro. As fibras em especial servem como substratos para a produção dos AGCC que por sua vez conferem energia e proteção ao endotélio, promovendo assim a prevenção de enterocolite e câncer retal. O acesso às fibras não está atribuído a disposição alimentar, mas está relacionada à fatores externos. Quando observado povos que residem em regiões mais distantes de grandes centros e consomem mais vegetais, foi encontrada Prevotella e em regiões que consomem mais alimentos industrializados foi encontrada abundância de Bacteroidetes. (PITCHUMONI et al,2020; FUHLER et al,2019; CALATAYUD et al,2018).

A Disbiose está associada ao desequilíbrio, que sofre influência devido ao estilo de vida e sedentarismo. (PITCHUMONI et al,2020; GUARNER et al,2020; CALATAYUD et al,2018; FUHLER et al 2019; MARTINS et al,2018; LYNN et al,2021). A influência direta com o exercício físico necessita de mais estudos para elucidá-lo, no entanto, seus efeitos estão conectados à influências positivas às reações psicológicas, imunidade, metabolismo e funções do SNA, precisamente no nervo vago, diminuição dos processos inflamatórios intestinais e resistência à insulina. Na obesidade à medida que se reduz o peso, há aumento de Bacteroidetes, Blautia e Firmicutes. Após 2 semanas de exercícios físicos regulares, houve redução da LPS, TNF- α , Clostridium, contração muscular, trânsito intestinal e lipólise. (MONTIANI et

al,2020). De modo geral a disbiose interfere na produção de vitaminas, enzimas, nutrientes e favorece a disposição de toxinas. Sua causa está relacionada a fatores como: alimentação, idade, exposição às infecções, alergias, uso de medicamentos e disfunções emocionais. De modo funcional está associado a diminuição de butirato, metano e hidrogênio, no entanto o butirato em especial impede o crescimento de bactérias aeróbias. (PITCHUMONI et al,2020; GUARNER et al,2020; CALATAYUD et al,2018; FUHLER et al 2019; MARTINS et al,2018; LYNN et al,2021, ABBASI et al,2022). Nos idosos especificamente a disbiose acelera reações progressivas pertencentes ao envelhecimento e a diminuição da serotonina, regulador dos comandos cognitivos. (PITCHUMONI et al,2020).

As informações compartilhadas entre EIC são bidirecionais e ocorre através de 3 eixos (neural, imune e metabólico). (PITCHUMONI et al,2020; SANCHEZ et al,2017). O nervo vago mostrou ser fundamental na comunicação entre a MI, de modo que os neurônios são os mediadores, pela ação dos AGCC. (LIU et al,2021; BEUTLER et al 2017). Os *Lactobacillus* contribuem para a produção dos neurotransmissores, sendo assim, tornando-se auxiliares na regulação dos efeitos indesejáveis como a ansiedade e depressão. (SANCHEZ et al 2017). Estudos apontaram que qualquer dano no nervo vago, interrompe-se a comunicação entre o EIC. (ASWENDT et al,2017; PITCHUMONI et al,2020; ASWENDT et al,2021). O AVC é capaz de alterar a MI, e o tratamento por antibióticos agravam, mas a ação dos AGCC permite sua regeneração e facilidade de passagem na barreira hematoencefálica, porém a falta de diversidade bacteriana pode vir a interromper tal processo. (ASWENDT et al,2021) Os probióticos auxiliam positivamente para minimizar sintomas relacionados a DA, mas não permite sua regressão. Processos inflamatórios ocasionados decorrentes da *Listeria*, permite a facilitação para a entrada de patógenos, deste modo aponta o potencial uso dos probióticos para desenvolvimento de intervenções neurológicas. (YANG et al,2019).

Mediante análise da MI de indivíduos obesos verificou-se que há maior concentração de Firmicutes e Bacteroidetes, enquanto os eutróficos possuem mais *Lactobacillus* e *Enterococcus* e, portanto, os obesos possuem maior predisposição à processos inflamatórios e a probabilidade de desenvolver Câncer. (MARTINS et al,2018; PITCHUMONI et al,2020). Foi também identificada a presença de glicose na veia porta, interrompendo a comunicação com o SN. O propionato provou possuir sua

própria via glicosídica e a MI obesa possui maior facilidade para captar sua energia. (VADDER et al,2014).

Foi encontrada a via metabólica, que interage com a lecitina, promovendo a produção da TMAO, que se trata de um importante indicador inflamatório DCV, deste modo sugere-se que devido a sua afinidade, ele pode ser capaz de modular a formação das placas de ateroma; dessa forma também se recomenda a diminuição da carne vermelha na dieta. Além disso, contribui para diminuir a sobrecarga dos rins, oriundas da excreção dos metabólitos e menor risco de mortalidade. (WANG et al,2019; PITCHUMONI et al,2020).

A SII não possui tratamento, mas mediante análise foram encontradas menores concentrações de *Bifidobacteria* e *Lactobaccilus* e o aumento de Bacteroidetes. Alguns estudos correlacionam a SII ao microbioma, mas há possibilidade de minimizar seus sintomas com a aplicabilidade dos pró e prébioticos. Já as doenças hepáticas estão relacionadas a permeabilidade da MI e a Colangite esclerose primária está relacionada ao genoma. (WU et al,2022).

A MI tem um melhor aproveitamento dos macros e micronutrientes, em razão das vias bioquímicas independentes. (HOU et al,2022). O perfil por dieta rica em PTN, tem maior disposição para metabolizar os polissacarídeos em razão das (*Roseburia*,*Eucabacterium* e *Ruminococcus*). A presença das fibras, inibem os benefícios da PTN e a disposição dos *Lactobaccilus* na composição da MI, podem ser facilmente alcançadas com o consumo de iogurtes. (FORD et al,2020).

A dieta é considerada um importante modulador da MI, mas quando observado a associação ao perfil, verificou-se que a dieta rica em CHO possui maior abundancia de Prevotella, as PTN'S as Bacteroidetes e aos LIP a Firmicutes. Quando analisado a dieta que beneficia a MI, a Dieta do Mediterrâneo (DM) e a Dieta Vegetariana (DV), foram as mais eficientes, no entanto, a dieta DM, apresentou corroborar ao benefício dos AGCC na prevenção de doenças na MI. (PAGLIAI et al,2021).

Estudos sugerem que a alta ingestão de sal está associada a alteração da MI, que inibe a presença dos *Lactobaccilus*, que respectivamente estão associados a redução das células T, tais células são responsáveis por modular a MI. Outro aspecto na participação do sal na modulação, é possui capacidade de aumentar o apetite e respectivamente ao ganho de peso. (DONG et al,2020).

O uso precoce dos medicamentos, favorece o aumento de peso, a ausência de diversidade bacteriana, longevidade, inflamações, infecções e alterações metabólicas. (LYNN et al,2021).

O uso prolongado de medicamentos compromete a composição e estrutura da MI, de modo que o transplante fecal se torna uma ferramenta terapêutica eficaz, mas há suas limitações, devido à probabilidade de reinfecção, causando disbiose no paciente já debilitado e sua intervenção demanda tempo, para estabilidade da MI, e, portanto, exige-se mais estudos. (TAUR et al,2018; ABBASI et al,2022).

Os xenobióticos dietéticos necessitam de trabalhos para que possam ser utilizados como uma ferramenta de intervenção segura, para que não agrave ou desenvolva mais doenças ou altere o DNA, em razão do seu acúmulo das toxinas não excretadas. Deste modo as LAB's são consideradas competidoras promissoras para seu equilíbrio. (GONZALEZ et al,2021).

Os probióticos acumulam funções favoráveis a MI, e promovem a homeostase e respectivamente a prevenção de doenças, funções neurológicas, plasticidade intestinal, fator necrótico e inflamatório. No entanto, não foi confirmada sua intervenção ao envelhecimento cognitivo. O consumo de *Lactobacillus* foi positivo na alteração de humor e depressão. (WASBURN et al,2022; ABBASI et al,2022; PITCHUMONI et al,2020). Deste modo foi levantada a hipótese ao uso de psicobióticos, porém necessita-se de mais trabalhos. (ROMAN et al,2018). O coquetel composto de várias cepas bacterianas (*Lactis*, *L. Casei*, *Bifidobacteria*), mostrou ser mais eficaz quando utilizada somente uma cepa. (YANG et al,2019). Mesmo diante dos achados sob os seus benefícios, não apresentou resultados relevantes para o tratamento de doenças gastrointestinais. Mesmo após interrupção dos medicamentos por 6 meses, os probióticos não foram capazes de alterar a MI. (FUHLER et al,2020). Os prébióticos auxiliam no controle do apetite. A soma dos benefícios dos probióticos e prébióticos promove o trânsito intestinal, aumento de massa fecal e pH. (BAHRUDIN et al,2020) Os pósbióticos são oriundos de substâncias bioativas e, portanto, tornam-se uma opção acessível e promissora, por se tratar de uma biomolécula que confere menor risco de reação e menor agressividade a mucosa intestinal; no entanto, requer aperfeiçoamento já que seu tempo de ação demanda tempo e depende da diversidade bacteriana na MI. (ABBASI et al,2022).

6 CONCLUSÃO

A Microbiota Intestinal desempenha um papel importante ao organismo, participando de funções primordiais como a digestão, sistema imune e reações metabólicas. Junto com as bactérias, provou-se que sua homeostase auxilia de forma relevante a proteção e o metabolismo de nutrientes. O microbioma carrega consigo o histórico genético de sua formação, ou seja, a história que será contada pelo estilo de vida e principalmente a influência da alimentação.

A alimentação equilibrada em nutrientes é relevante para o enriquecimento da MI, através das bactérias oriundas de substratos da digestão na qualidade da alimentação da mãe, que transmitirá estas informações na gestação e no leite, refletindo assim a pré-disposição de doenças que poderão desenvolver ao longo da vida e na velhice. Evitar o consumo de alimentos promotores da disbiose como alimentos hipercalóricos e hiperlipídicos, praticar exercícios físicos, moderar a ingestão de sal, o uso de medicamentos e xenobióticos dietéticos, permitem a modulação da MI e a possibilidade de reversão do quadro clínico.

Os probióticos, prébióticos, simbióticos e pósbióticos, demonstram ser cada vez mais promissores na promoção da plasticidade, homeostase, prevenção de doenças Cardiovasculares, Digestivas e Neurológicas.

REFERÊNCIAS

- PITCHUMONI, Capecomorin, SIDHART, P. Mishra, YADAV, Hariom. Gut Microbiota and Aging: A Broad Perspective. *Geriatric Gastroenterology. USA*, 1-21, Ago. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-3-319-90761-1_59-1. Acesso em: 01 jun. 2022.
- GUARNER, Francisco. Simbiosis en el tracto gastrointestinal humano. *Nutrition Hospitalaria. Barcelona*, v.37, n.2, 34-37, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.0335>. Acesso em: 01 jun. 2022.
- CALATAYUD, Guilherme, GUARNER Francisco, REQUENA, Teresa, MARCOS Ascension. Dieta y microbiota. *Barcelona*, v.35, n.6, 11-15, 2018. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.20960/nh.2280>. Acesso em: 01 jun. 2022.
- YANG, Xuequin et al. Probiotics modulate the microbiota-gut-brain axis and improve memory deficits in aged SAMP8 mice. *China, s/v, s/n*, 1-13, Fev./Mai. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.07.001>. Acesso em: 01 jun. 2022.
- SANCHEZ, Marina et al. Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients. Toronto*, v.9, n.284, 1-7. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372947/pdf/nutrients-09-00284.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2022.
- ROMAN, Pablo et al. A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia. *Nature. Espanha*, v.8, n.10965, 1-9, Fev./Jul. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1038%2Fs41598-018-29388-5>. Acesso em: 01 jun. 2022.
- FUHLER, Gwenny, HECHT Gail. 2019 Gut Microbiota for Health World Summit. *Gastroenterology. Chicago*, v.158, n.1, 28-31, Set./Jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.08.044>. Acesso em: 01 jun. 2022.
- MARTINS, Nárima da Silva, KANNO, Patricia de Souza, SALOMON, Ana Lucia Ribeiro, CUSTODIO, Misael Rabelo de Martins. Disbiose em pacientes bariátricos. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento. São Paulo*, v.12, n.70, 145-154, Mar./Abril. 2018. Disponível em: www.ibpex.com.br/r-ww.rbone.com.br. Acesso em: 01 jun. 2022.
- WU, Haomeng et al. Comparison of five diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) rat models in the brain-gut-microbiota axis. *Rev. Biomedicina e Pharmacotherapy. China*, v.149, n.112811, 1-14, Fev./Mar. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112811>. Acesso em: 01 jun. 2022.
- SANCHEZ et al. Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients. Canada*, v.9, n.284, 1-17, Dez./Mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu9030284>. Acesso em: 01 jun. 2022.
- LIU, et al. Is the delivery mode a critical factor for the microbial communities in the meconium? *EbioMedicine. China*, v.49, 354-363, Set./Out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.045>. Acesso em: 01 jun. 2022.

VADDER,et al.Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits.Cell.França,v.156,n.1-2,84-6,Jan.2014.Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.016>.Acesso em:01 jun.2022.

BEUTLER,L Chen et al.Dynamics of Gut-Brain Communication Underlying Hunger.Neuron.California,v.96,n.2,461-475,Out.2017.Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.09.043>.Acesso em:01 jun.2022.

LIU,Yunpeng et al.Loss of vagal integrity disrupts immune components of the microbiota-gut-brain axis and inhibits the effect of Lactobacillus rhamnosus on behavior and the corticosterone stress response.Neuropharmacology.Canada,v.195,1-8,Jun.2021.Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108682>.Acesso em:01 jun.2022.

ASWENDT,Markus et al.The gut microbiota modulates brain network connectivity under physiological conditions and after acute brain ischemia.Science.Alemanha,v.24,n.10,1-20,Set./Out.2021.Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103095>.Acesso em:01 jun.2022.

LYNN,M et al.The composition of the gut microbiota following early-life antibiotic exposure affects host health and longevity in later life.Cell Reports,v.36,n.109564,1-21,Agos.2021.Disponível em:<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109564>.Acesso em:01 jun.2022.

SOUZA,R J de Souza et al.The influence of maternal and infant nutrition on cardiometabolic traits: novel findings and future research directions from four Canadian birth cohort studies.Proceedings of Nutrition Society.Canada,v.78,n.3,351-361,Jul.2018.Disponível em:<https://doi.org/10.1017/s0029665119000612>.Acesso em:01 jun.2022.

MOTIANI,Kumail K et al.Exercise Training Modulates Gut Microbiota Profile and Improves Endotoxemia.Med Sci Sports Exerc.Finlandia,v.52,n.1 ,94-104,Fev./Jul.2019.Disponível em: <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002112>. Acesso em:01 jun.2022.

WANG,Z et al.Impact of chronic dietary red meat, white meat, or non-meat protein on trimethylamine N-oxide metabolism and renal excretion in healthy men and women.European Heart Journal.USA,v.40,n.7,583-594,Fev./Dez.2018.Disponível em:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy799> .Acesso em:01 jun.2022.

DONG,Zhaogang et al. The Effects of High-Salt Gastric Intake on the Composition of the Intestinal Microbiota in Wistar Rats.Medical Science Monitor.China,v.26,1-11,Fev./Jun.2020.Disponível em: <https://doi.org/10.12659/MSM.922160>. Acesso em:01 jun.2022.

TAURT,Ying et al. Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant. Science Translational Medicine.EUA,v.10 ,n.460,1-18,Set.2018.Disponível em: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap9489> .Acesso em:01 jun.2022.

WASHBURN, R L et al. Supplementation of a single species probiotic does not affect diversity and composition of the healthy adult gastrointestinal microbiome.Nutrição Humana e Metabolismo.USA.v.28,200148,1-7,Agos./Mar.2022.Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.hnm.2022.200148>.Acesso em:01 jun.2022.

FORD, Amanda F et al. Microbiota Stability and Gastrointestinal Tolerance in Response to a High-Protein Diet with and without a Prebiotic, Probiotic, and Synbiotic: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Older Women. *Journal of the academy of Nutrition and Dietetics*.USA,v.120,n.4,500-516,Jul./Dez.2019.Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.12.009>. Acesso em:01 jun.2021.

ABBASI,Amin et al.Potential in vivo delivery routes of postbiotics. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*.Irã,v.62,n.12, 3345-3369,Dez.2022.Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1865260>. Acesso em:01 jun.2022.

GONZALEZ,Paul F.Cuevas et al. Food-grade lactic acid bacteria and probiotics as a potential protective tool against erythrototoxic dietary xenobiotics. *Trends in Food Science & Technology* .México.v.116, 1041-1055,Jul./Set.2021.Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2021.09.004> .Acesso em:01 jun.2022.

PAGLIALI G, et al. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study. *European Journal of Nutrition*.Itália,v.59,n.5, 2011-2024,Abr./Jul.2019.Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02050-0>. Acesso em:01 jun.2022.

BAHRUDIN,Mohd Fyzal et al. Effectiveness of Sterilized Symbiotic Drink Containing *Lactobacillus helveticus* Comparable to Probiotic Alone in Patients with Constipation-Predominant Irritable Bowel Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*.Malásia,v.65,n.2, 541-549,Jan./Jun.2019.Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05695-3>. Acesso em:01 jun.2022.

FORKOSH, Esther,ILAN,Yaron. The heart-gut axis: new target for atherosclerosis and congestive heart.Open Heart,British Cardiovascular Society.Israel,v.6,n.1,1-6,Dez./Mar.2019.Disponível em: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000993>. Acesso em:01 jun.2022.

KAMO Takehiro, et al. Dysbiosis and compositional alterations with aging in the gut microbiota of patients with heart failure.*Plos One*.Japan,v.12,n.3,1-14,Nov./Mar.2017.Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174099>. Acesso em: 01 jun.2022.

HOU, Kaijian et al. Microbiota in health and diseases.*Nature*.China,v.7,n.135,1-28,Out./Mar.2022.Disponível em:<https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>. Acesso em:01 jun.2022.

ZHERNAKOVA,Alexandra et al.Population-basead metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity.*Science*.USA,v.352,n.6285,565-569,Abr./2019.Disponível em: <https://doi.org/10.1126/science.aad3369>. Acesso em:01 jun.2022.

ALVES,Pedro Henrique Rizzi et al. Relationship between Innate Immune Response Toll-Like Receptor 4 (TLR-4) and the Pathophysiological Process of Obesity Cardiomyopathy.*SBC.São Paulo*,v.117,n.1,91-99,Nov./Jun.2020. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20190788>. Acesso em: 01 Jun.2022.

GLOSSÁRIO

5-HT3	Receptor
Ac.retinoico	Forma oxidada da vitamina A.
Actinobacteria	É um filo de bactéria gram-positiva.
Actinomyces	É um filo de bactéria gram-positiva.
Aeróbios	Respiração com presença de O ₂
Prevotella	É um filo de bactéria gram-negativa.
Anaeróbios	Respiração com ausência de O ₂
Archea	Organismo procarionte
Atopobium	É um filo de bactéria gram-positiva.
Bacilli	É um filo de bactéria gram-positiva.
Bacteroidetes	É um filo de bactéria gram-negativa.
Bifidobacterium	É um filo de bactéria gram-positiva.
Células T –	Também conhecido por linfócitos, com função imunológica.
Clostridium	É um filo de bactéria gram-positiva.
Colangite esclerosante	É uma hepatopatia colestática crônica de etiologia autoimune.
Collinsella	É um filo de bactéria gram-negativa.
Epigenicas	Alteração do DNA
Enterococcus	É um filo de bactéria gram-positiva.
Fenótipo	Manifestação visível ou detectável de um genótipo.
Firmicutes	É um filo de bactéria gram-positiva.
Fusobacterium	É um filo de bactéria gram-negativa.
G6Pase – enzima	Glicose-6-fosfatase
GABA	Ácido gama-aminobutírico (neurotransmissor)
Germe free	Sem germes
Helicobacter	H.pylori, ou Helicobacter pylori, é uma bactéria que se aloja no estômago ou intestino
Histonas desacetilases	Enzima
Inócuo	Que não causa dano material, físico, orgânico; que não é nocivo, prejudicial.
Lactobacillus	É um filo de bactéria gram-positiva.

Mecônio	Mecônio ou mecónio constitui-se nas primeiras fezes eliminadas por um mamífero recém-nascido
Patogênicos	Denominamos de patógenos e/ou patogênicos, organismos que são capazes de causar doença em um hospedeiro.
Poliois	Os póliois, também chamados de poli álcoois ou álcool de açúcar, são carboidratos que têm sido utilizados como substitutos da sacarose
Proteína G	Pertence a uma classe de proteínas envolvidas na transdução de sinais celulares, ela é um importante mediador de vias metabólicas
Proteobacteria	É um filo de bactéria gram-negativa.
RNA	A molécula de RNA é formada a partir da molécula de DNA em um processo chamado de transcrição.
SAMP8	Camundongos acelerados por senescência
Serotonina	Neurotransmissor
Tight junctions	Junção apertada ou zona de oclusão
Triptofano	Aminoácido
Verrunomicrobia	É um filo de bactéria gram-negativa.