

MICROBIOTA INTESTINAL, INFLAMAÇÃO E AÇÃO DOS PROBIÓTICOS: O ESTADO DA ARTE

Heloisa Alves da Silva¹, Claudia Cristina Alves Pereira²

RESUMO

Introdução: A adequada composição de microrganismos da microbiota intestinal acarreta o equilíbrio e bom funcionamento necessário para manter a resposta fisiológica do organismo. O desequilíbrio entre bactérias benéficas simbiotes e patogênicas determina a condição denominada disbiose, em que espécies simbiotes normalmente dominantes acabam sendo superadas em quantidades por microrganismos patogênicos que aumentam excessivamente em número. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi identificar o papel da microbiota intestinal em diferentes condições clínicas e sua relação com o desequilíbrio do sistema imunológico ao desencadear a inflamação, além da possibilidade de tais processos serem modulados com a suplementação de probióticos. **Materiais e Métodos:** O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura no qual foram selecionados artigos na base eletrônica de dados Pubmed/Medline. A busca de artigos publicados se limitou aos últimos 10 anos (2010 a 2020) e foram aplicados os descritores “gastrointestinal microbiome”, “probiotics”, “inflammation”. **Resultados e Discussão:** É possível observar a possibilidade de modulação da microbiota intestinal na prevenção e controle de inúmeras condições que envolvam alteração do estado imunológico e desequilíbrio inflamatório. A suplementação de probióticos pode ser considerada uma estratégia terapêutica ao trazer benefícios ao organismo no intuito de modular a imunidade e prevenir ou controlar determinadas condições de doenças. **Conclusão:** A disbiose intestinal pode prejudicar a saúde do seu hospedeiro e culminar no aparecimento ou agravamento de algumas doenças. Microrganismos comensais benéficos devem ser preservados em quantidade e qualidade para modular o microbioma intestinal. Diferentes cepas probióticas podem influenciar benéficamente células do sistema imunológico e diminuir a inflamação causada pela disbiose intestinal.

Palavras-chave: Microbiota intestinal. Probióticos. Inflamação.

ABSTRACT

Intestinal microbiota, inflammation and action of probiotics: the state of the art

Introduction: The composition of microorganisms in the intestinal microbiota causes balance and proper functioning necessary to maintain the physiological response of the organism. The imbalance between beneficial symbiotic and pathogenic bacteria determines a dysbiosis. **Aim:** To identify the role of the intestinal microbiota in different clinical conditions and its relationship with the imbalance of the immune system in triggering inflammation, furthermore, the possibility of such processes being modulated with probiotics supplementation. **Materials and Methods:** This is a review of the state of the art in which articles were selected from the electronic database Pubmed / Medline. The search for published articles was limited to the last 10 years (2010 to 2020) and the keywords “gastrointestinal microbiome”, “probiotics”, “inflammation” were reported. **Results and Discussion:** It is possible to observe the possibility of microbiota modulation in prevention and control of innumerable conditions that involve alterations of immunological state and inflammatory imbalance. Probiotics supplementation can be considered a therapeutic strategy to bring benefits to organism, principally when immunity is affected for certain types of diseases. **Conclusion:** Intestinal dysbiosis can harm the health of its host and culminate in the onset or worsening of some diseases. Beneficial commensal microorganisms must be preserved in quantity and quality to modulate the intestinal microbiome. Different probiotic strains can affect immune cells and decrease inflammation caused by intestinal dysbiosis.

Key words: Gastrointestinal Microbiome. Probiotics. Inflammation.

1 - Graduanda em Nutrição pela Universidade Federal de São Paul, Campus Baixada Santista, Santos-SP, Brasil.

2 - Professora Associada da Universidade Federal de São Paulo, Campus Baixada Santista, Santos-SP, Brasil.

INTRODUÇÃO

A partir do nascimento há a formação do microbioma¹ intestinal composto por mais de 10^{14} microrganismos vivos (bactérias, vírus, protozoários, leveduras e fungos) distribuídos ao longo do trato gastrointestinal (TGI) que varia de uma densidade mais baixa no estômago, cerca de 10^2 UFC/mL (unidades formadoras de colônia por mililitro), até o cólon onde atinge maior densidade de aproximadamente 10^{11} UFC/mL (Sender e colaboradores, 2016; Kau e colaboradores, 2011).

No TGI está presente cerca de 99% dos microrganismos, com grande impacto nas funções imunológicas da mucosa intestinal, que afetam a saúde do seu hospedeiro.

Por esta razão, a microbiota² gastrointestinal torna-se interessante de ser investigada, ao servir de modelo para compreender as interações hospedeiro-microbiota e sua relação com diferentes doenças.

O desenvolvimento de plataformas de sequenciamento de DNA de última geração descreveu a composição da microbiota intestinal, mostrando assim, um ecossistema microbiano complexo (Hooper, Littman, Macpherson, 2012; Buffie, Pamer, 2013; Bäumler, Sperandio, 2016).

Com os resultados do sequenciamento do gene 16S rRNA foi descoberto que existem atualmente 52 filos bacterianos, com cerca de cinco a sete filos apontados por residirem no TGI de mamíferos (Tsai e colaboradores, 2019; Shin, Whon, Bae, 2015).

Em condições saudáveis, a microbiota contém diversas espécies de bactérias e cada uma abrange cepas funcionalmente diferentes com grande diversidade genética.

A maior parte dessas cepas são estritamente anaeróbias, mesmo que anaeróbias facultativas e aeróbicas estejam presentes. Algumas cepas bacterianas são predominantes e caracterizam aproximadamente 90% da microbiota intestinal, como Firmicutes e Bacteroidetes, enquanto em menores quantidades temos os filos Proteobactérias, Actinobactérias e Verrucomicrobia (Hooper, Littman, Macpherson, 2012; Buffie, Pamer, 2013; Bäumler, Sperandio, 2016).

O filo Firmicutes é composto por mais de 200 gêneros diferentes como Lactobacillus, Bacillus, Clostridium, Enterococcus e

Ruminococcus. O gênero Clostridium representa 95% desse filo. Bacteroidetes contém gêneros predominantes como Bacteroides e Prevotella. O filo Proteobactérias consiste nos gêneros Escherichia, Enterococcus e Shigella. Já o filo Actinobactérias é representado principalmente pelo gênero Bifidobacterium. E por fim, Verrucomicrobia é composta predominantemente pelo gênero Akkermansia (Rinninella e colaboradores, 2019).

A microbiota em adultos saudáveis é complexa e diversificada, porém a sua composição é alterada e a diversidade reduzida em adultos com idade mais avançada (Biagi e colaboradores, 2010).

Além disso, ao longo da vida muitos outros fatores ambientais influenciam o equilíbrio do microbioma intestinal, como a composição da dieta durante a infância e vida adulta, o uso de medicamentos (antibióticos), a forma do parto (vaginal ou cesárea), o processo de envelhecimento, o uso excessivo de álcool, o fumo, a prática de exercícios físicos, além de fatores genéticos (Jandhyala e colaboradores, 2015; Koenig e colaboradores, 2011).

O microbioma intestinal interage com diversos sistemas como gastrointestinal, imunológico, nervoso e outros. A adequada composição de microrganismos da microbiota intestinal acarreta o equilíbrio e bom funcionamento necessário para manter a resposta fisiológica do organismo (Estrada, Contreras, 2019; Hutchinson, Tingö, Brummer, 2020).

O desequilíbrio entre bactérias benéficas simbiotes e patogênicas determina a condição denominada disbiose, em que espécies simbiotes normalmente dominantes acabam sendo superadas em quantidades por microrganismos patogênicos que aumentam em número excessivamente.

Estudos demonstram que na condição de disbiose há degradação do muco que reveste a camada intestinal e, posteriormente diminuição do revestimento intestinal, o que gera "inflamação sistêmica de baixo grau" (Gumesson e colaboradores, 2011; Tran e colaboradores, 2015), da qual pode estar envolvida em várias doenças crônicas como a obesidade e o diabetes mellitus tipo 2 (Pereira, Alvarez-Leite, 2014).

O processo de inflamação desencadeado pela disbiose, em parte devido à liberação de lipopolissacarídeos (LPS), influencia a produção de citocinas e ativam

células imunes (Torres-Fuentes e colaboradores, 2017; Hutchinson, Tingö, Brummer, 2020).

Os LPS são encontrados na membrana externa de bactérias gram-negativas e estão relacionados à endotoxemia metabólica, condição que consiste em altos níveis de endotoxinas circulantes.

A liberação de LPS e o aumento da ativação das células imunes podem afetar a função da barreira epitelial (König e colaboradores, 2016; Bellenger e colaboradores, 2019; Hutchinson, Tingö, Brummer, 2020) e propiciar maior permeabilidade intestinal, consequentemente desencadear reações pró-inflamatórias e acentuar o estado inflamatório intestinal e sistêmico (Agustí e colaboradores, 2018; Dumitrescu e colaboradores, 2018; Hutchinson, Tingö, Brummer, 2020).

Nos últimos 20 anos, houve aumento do interesse sobre os efeitos do consumo de microrganismos probióticos na saúde e estudos foram conduzidos para compreender os efeitos dos probióticos na regulação da resposta imune e potenciais aplicações para prevenção de doenças.

Segundo a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura/Organização Mundial da Saúde a definição de probiótico é “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro” (FAO/WHO, 2002).

Microrganismos são considerados probióticos ao sobreviverem ao pH ácido do estômago e aos sais biliares intestinais, chegarem aos seus pontos de ação sem terem sido eliminados, além de sua ingestão não gerar nenhum risco ao hospedeiro.

Sabe-se que uma microbiota saudável é responsável pela saúde geral do hospedeiro e sua alteração está associada a várias doenças, como doenças intestinais, doenças metabólicas e alérgicas, ou ainda doenças do desenvolvimento neurológico (Hooper, Littman, Macpherson, 2012; Buffie, Pamer, 2013; Bäuml, Sperandio, 2016).

Assim, a microbiota intestinal passa a ser considerada como outro órgão do corpo

humano com funções diferentes, auxiliando a manutenção da barreira epitelial, inibição da adesão de patógenos às superfícies intestinais e modulação do sistema imunológico (Baquero, Nombela, 2012).

Há grande interesse científico em identificar os efeitos dos probióticos em diferentes condições clínicas, além da necessidade de compreender os mecanismos de ação dos probióticos e sua interação com a microbiota intestinal.

Dessa forma, a presente revisão de literatura teve como objetivo identificar o papel da microbiota intestinal em diferentes condições clínicas e sua relação com o desequilíbrio do sistema imunológico ao desencadear a inflamação, porém observa-se que tais processos podem ser modulados com a suplementação de probióticos.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão do estado da arte no qual foram selecionados artigos na base eletrônica de dados Pubmed/Medline.

A busca de artigos publicados se limitou aos últimos 10 anos (2010 a 2020) e foram aplicados os descritores “gastrointestinal microbiome”, “probiotics”, “inflammation”.

Ao utilizar o descritor “gastrointestinal microbiome” foram encontrados 21.749 trabalhos. Ao pesquisar “probiotics” o retorno foi de 31.134 publicações. A combinação dos descritores “gastrointestinal microbiome AND inflammation” resultou em 4.934 trabalhos. E por fim, ao associar “probiotics AND inflammation” a pesquisa identificou 3.934 publicações. Essa busca pelos descritores evidencia o grande interesse em investigações sobre o tema proposto.

A partir da escolha de alguns artigos (Figura 1), sem o objetivo de realizar uma análise exaustiva de todas as publicações encontradas, foram analisadas e sintetizadas informações de forma explicativa e comparativa.

Ao final desse processo, foi possível descrever os dados levantados e reunir o conhecimento obtido.

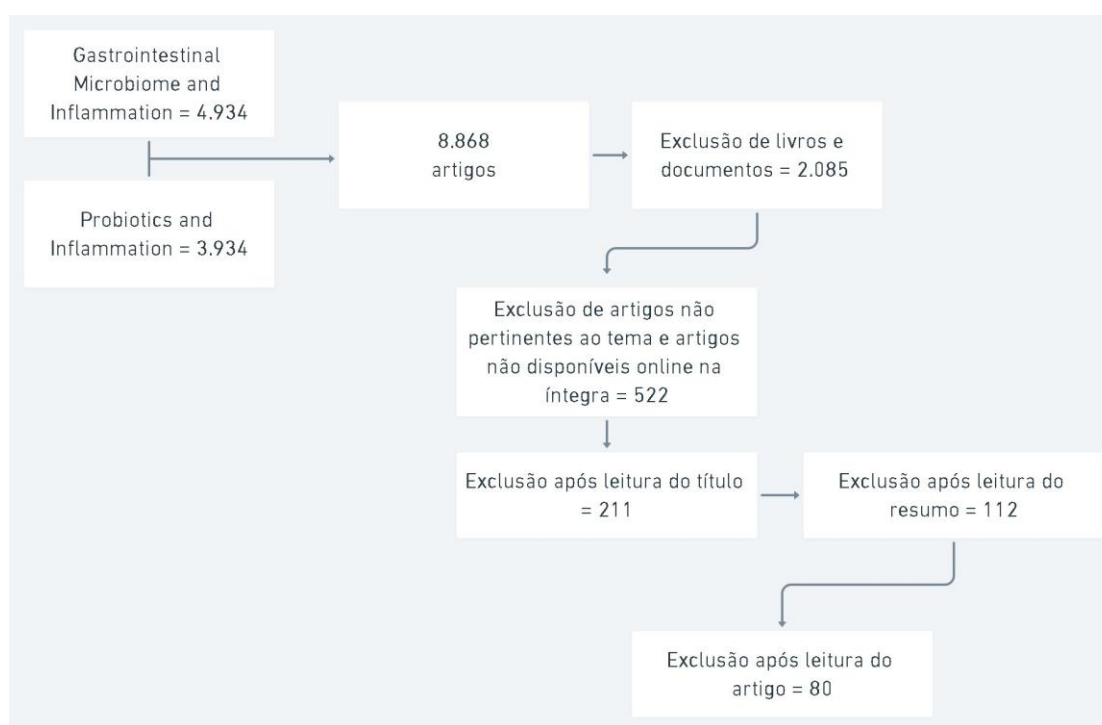


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Papel da Microbiota Intestinal nas Condições Clínicas e Processos Inflamatórios

A maior área do corpo em contato com o ambiente externo é a superfície da mucosa gastrointestinal, que desempenha papel fundamental no controle de acesso a substâncias com potencial nocivo. O epitélio intestinal e a camada de muco que reveste o intestino são a primeira linha de defesa do hospedeiro. Essa barreira mecânica evita o contato entre os ambientes interno e externo ao impedir a passagem de antígenos, toxinas e produtos microbianos (Nishio, Honda, 2012).

Para manter a integridade estrutural da barreira da mucosa intestinal torna-se importante o equilíbrio da microbiota intestinal e os metabólitos microbianos (Gao e colaboradores, 2018).

Há vários níveis de mecanismos de defesa na barreira intestinal que são utilizados para limitar a translocação de antígenos. Em um intestino íntegro, a barreira epitelial é constituída por enterócitos que são mantidos firmes por tight junctions, junções de ancoragem e desmossomos - que bloqueiam a

passagem de microrganismos - células caliciformes que produzem muco e células de Paneth que produzem lisozima com ação bactericida. As células epiteliais intestinais sustentam as funções de barreira e podem detectar e responder a estímulos, além de participar de respostas imunológicas (Peterson, Artis, 2014; Garrett, Gordon, Glimcher, 2010).

Existe ainda a influência da microbiota intestinal na relação e qualidade das vias imunológicas, assim como o sistema imunológico colabora na regulação e composição da microbiota intestinal (Thorburn, Macia, Mackay, 2014).

A interação entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico do hospedeiro acontece desde o nascimento (Nicholson, Wilson, 2013).

No decorrer da vida, a microbiota também exerce influência no recrutamento de células imunes ao iniciar e orientar a regulação do processo imunológico. O crosstalk entre a microbiota e os enterócitos modula o ambiente intestinal e influencia a homeostase imune intestinal durante toda a vida (Hold, 2016).

Modificações na microbiota intestinal ligadas ao aumento da permeabilidade

intestinal são consideradas relevantes para a patogênese de várias doenças como doenças autoimunes, crônicas degenerativas e neurodegenerativas (Anderson e colaboradores, 2016).

As alterações na microbiota, também conhecidas como disbiose, estão fortemente ligadas às inflamações sistêmicas e às síndromes metabólicas. A prevalência de Proteobactérias pode ser um sinal de disbiose e de risco de doenças, o que torna necessário adequar a composição dos filos bacterianos com o objetivo de atingir equilíbrio imunológico. Sobretudo, muitos componentes derivados de bactérias estão envolvidos na modulação imunológica, como os lipopolissacarídeos (LPS). O aumento do LPS proveniente de Proteobactérias estimula as células do sistema imunológico ao induzir a resposta imune inata e adaptativa e desencadear o aumento da inflamação (Belkaid, Hand, 2014; Jacobson, Choudhury, Fischbach, 2018; Tsai e colaboradores, 2019).

O aumento das Proteobactérias em adultos relaciona-se com doenças que geram inflamações crônicas como diabetes (Sen e colaboradores, 2017; Tsai e colaboradores, 2019), doença hepática gordurosa não alcoólica e esteatohepatite não alcoólica (Michail e colaboradores, 2015; Tsai e colaboradores, 2019), alteração em comportamentos psicológicos (Vaughn e colaboradores, 2017; Tsai e colaboradores, 2019), mudança no comportamento alimentar de crianças (Filippo e colaboradores, 2010; Tsai e colaboradores, 2019), doenças cardiovasculares (Amar e colaboradores, 2013; Tsai e colaboradores, 2019) e colite (Selvanantham e colaboradores, 2016; Tsai e colaboradores, 2019).

Em inflamações hepáticas e no pré-diabetes há aumento significativo nos membros de Enterobacteriaceae pertencentes às Proteobactérias, quando comparados com Firmicutes e Bacteroidetes (American Diabetes Association, 2013; Lambeth e colaboradores, 2015; Tsai e colaboradores, 2019).

A falta de uma alimentação balanceada e diversificada é um dos fatores que levam à disbiose intestinal com aumento excessivo de Proteobactérias e/ou redução de Bacteroidetes, prejudicando a capacidade do hospedeiro de manter a integridade estrutural da barreira da mucosa intestinal e equilibrar a microbiota com bactérias comensais capazes de combater a colonização de

enteropatógenos (Tsai e colaboradores, 2019; Shin, Whon, Bae, 2015).

O aumento de Proteobactérias pode levar ao desequilíbrio energético entre as espécies bacterianas, impedir o crescimento de outras espécies simbiotes e causar o aparecimento de doenças.

Fei, Zhao (2013) mostraram que a Enterobactéria da cepa *Enterobacter cloacae* B29, produtora de endotoxina LPS, isolada do intestino de um humano com obesidade mórbida, induziu obesidade e resistência à insulina em camundongos livres de germes. Isto sugere a capacidade de indução de obesidade por essa bactéria ao contribuir para o desenvolvimento de obesidade em humanos.

Ainda, os camundongos que se tornaram obesos após a oferta de *Enterobacter cloacae* B29 apresentaram aumento da carga de endotoxinas séricas e agravamento das condições inflamatórias.

A conexão entre microrganismos e o sistema imunológico do hospedeiro é mediada por uma série de moléculas (Anders, Andersen, Stecher, 2013) e processos de sinalização, que podem afetar intestino, fígado, cérebro e outros órgãos. Eixos metabólicos complexos do microbioma do hospedeiro oferecem influência duradoura nas reações metabólicas e no sistema imunológico, trazendo resultados de saúde de longo prazo (Blumberg, Powrie, 2012).

Algumas células têm papel diferenciado na imunidade inata, como os macrófagos, as células dendríticas, os neutrófilos e as células natural killer (NK) que auxiliam no desenvolvimento da imunidade, mas microrganismos podem interferir na resposta dessas células.

Os macrófagos presentes no tecido intestinal estão envolvidos na eliminação das bactérias por fagocitose, as células dendríticas apresentam antígenos para os linfócitos T e B que conferem uma camada de proteção na superfície da mucosa (Cerf-Bensussan, Gaboriau-Routhiau, 2010).

Dessa forma, a microbiota intestinal afeta diretamente o desenvolvimento do sistema imunológico. Quando há dano na ação das células NK na ausência da microbiota intestinal, provavelmente resultado da incapacidade das NK de produzirem o interferon tipo I na resposta de estímulos microbianos (Rosser, Mauri, 2016; Selvanantham e colaboradores, 2016).

A função apropriada dos neutrófilos provenientes da medula óssea é fortemente influenciada por microrganismos comensais e pelos componentes da sua parede celular (Clarke e colaboradores, 2010).

Em camundongos livres de germes há o relato de alterações na imunidade adaptativa, como a diminuição da população de células T e B, e diminuição dos níveis de anticorpos IgA e IgG. A suplementação com microrganismos restaura os linfócitos auxiliares Th1 e Th17 que usualmente não estão presentes nesses animais (Rosser, Mauri, 2016).

Sendo assim, uma microbiota fortemente afetada pode desequilibrar a homeostase imunológica e a célula T induzida pode intensificar o processo de inflamação em diferentes áreas do corpo (Rizzetto e colaboradores, 2018).

As infecções virais têm sido consideradas como um processo com dois principais componentes, o vírus e a célula hospedeira com participação do sistema imunológico do hospedeiro. Nos últimos 10 anos, devido às novas tecnologias de análise da metagenômica, as infecções virais, assim como muitos outros casos clínicos, foram vinculados à chamada “revolução da microbiota”, em que é possível observar a correlação de diferentes condições patológicas à alteração da microbiota intestinal (Lloyd-Price, Abu-Ali, Huttenhower, 2016; Human Microbiome Project Consortium, 2012; Infusino e colaboradores, 2020).

Estudos mostram que a microbiota do TGI tem capacidade de modular a migração e função de neutrófilos (Owaga e colaboradores, 2015; Infusino e colaboradores, 2020), e influenciar a diferenciação de células T em células T auxiliares (Th1, Th2 e Th17) ou células T reguladoras (Treg), que pode estar ligada, por sua vez, à tolerância ou reações imunológicas contra diferentes bactérias luminas (Francino, 2014; Infusino e colaboradores, 2020).

A modulação da microbiota intestinal tem como objetivo prevenir doenças e manter a saúde, propiciando a eliminação de microrganismos patogênicos e o crescimento de bactérias comensais que estimulam a produção de componentes anti-inflamatórios ao contribuí para a menor resposta inflamatória.

Estratégias terapêuticas como o transplante fecal ou a utilização de antibióticos podem ser utilizadas para eliminar patógenos

intestinais e tentar modificar a microbiota intestinal.

No entanto, a opção pelo uso prolongado de antibióticos pode eliminar tantas bactérias patogênicas e benéficas, e desencadear resistência a antibióticos, além de que há limitações do uso de antibióticos em condições específicas pela falta de um determinado patógeno (Rosser, Mauri, 2016).

Rosser e colaboradores (2014) observaram que camundongos sem receptor de IL-6 (IL-6R) ou receptor de IL-1 (IL-1R1) em células B diminuem a produção de IL-10 e desenvolvem artrite exacerbada em comparação com animais controle.

Em resposta aos sinais inflamatórios demonstraram que embora o tratamento com antibióticos suprima a inflamação, pode também levar à redução de células regulatórias, sugerindo que a eliminação não específica da microbiota intestinal perturba a homeostase imunológica.

O Uso de Probióticos e a Modulação da Microbiota

A suplementação de probióticos também pode ser considerada uma estratégia para modular a microbiota intestinal ao favorecer o crescimento de bactérias benéficas. Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro” (FAO/WHO, 2002).

Curiosamente, os benefícios dos probióticos não são uma descoberta recente, pois já eram encontrados há muito tempo em alimentos tradicionais como queijo, iogurte, leite e peixes salgados, usados propositalmente para fins nutricionais. Seguidamente, as pessoas perceberam os efeitos benéficos à saúde ao comer alimentos fermentados (D’Angelo, Reale, Constantin, 2017).

Dados científicos do início do século XIX demonstram melhora na artrite autoimune após pacientes ingerirem leite esterilizado adicionado com culturas vivas de *Streptococcus lacticus* e *Bacillus bulgaricus* (Warden, 1909).

A suplementação de probióticos deve ser segura, os microrganismos devem ser resistentes à acidez e aos ácidos biliares e capazes de aderir e colonizar o intestino (Papadimitriou e colaboradores, 2015; Tsai e colaboradores, 2019).

Existem muitos probióticos que são utilizados. A cepa de levedura mais usada é *Saccharomyces cerevisiae* (boulardii). Outros probióticos são derivados principalmente de espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Estes incluem *L. rhamnosus*, *L. plantarum*, *L. sporogens*, *L. reuteri*, *L. casei*, *L. bulgaricus*, *L. delbrueckii*, *L. salivarius*, *L. johnsonii* e *L. acidophilus* e muitos outros. Além desses, *B. bifidum*, *B. bifidus*, *B. lactis*, *B. longum*, *B. breve* (Yakult) e *B. infantis*. Outros probióticos comercialmente disponíveis incluem *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus acidophilus*, *Lactococcus lactis*, *Enterococcus SF68* e *Escherichia coli* Nissle 1917 (Fijan, 2014; Tsai e colaboradores, 2019).

As funções dos probióticos variam dentro da mesma espécie, por isso ao planejar modular a microbiota intestinal é importante caracterizar as funções de cada probiótico para a cepa específica. A função e efeitos dos probióticos na prevenção e controle de doenças ou até mesmo em uma imunoterapia combinatória são controversos e precisam de constante validação (Tsai e colaboradores, 2019).

Isso acontece porque os estudos encontrados na literatura utilizam diferentes quantidades e combinações de cepas probióticas, o que torna muito difícil replicar os resultados obtidos a partir de um ensaio clínico (Brüssow, 2019).

Torna-se importante que os probióticos da próxima geração sejam isolados e identificados por sequenciamento e plataformas de bioinformática com o objetivo de direcionar estratégias terapêuticas cada vez mais específicas (Tsai e colaboradores, 2019).

Muitas espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são utilizadas como base de produtos na área dos probióticos, tendo algumas de suas formulações direcionadas em estudos clínicos. *Lactobacilos* e *Bifidobactérias* tiveram os seus efeitos anti-inflamatórios testados em relação à colite e seus benefícios quanto à motilidade intestinal na constipação (Floch e colaboradores, 2015; Markowiak, Slizewska, 2017).

A suplementação com uma cepa probiótica chamada *rhamnosus GG* diminuiu o supercrescimento microbiano, restabeleceu a integridade da mucosa intestinal, reduziu a translocação microbiana e melhorou a lesão hepática causada pelo alto consumo de álcool (Mu e colaboradores, 2017).

Alguns ensaios clínicos comprovaram os efeitos atribuídos aos probióticos e identificaram sua eficácia em distúrbios como doenças inflamatórias intestinais (DII), diarreia, alergias e prevenção de infecções do trato respiratório superior (Yang, Liu, Yang, 2013; Wang e colaboradores, 2016), e também em condições de desequilíbrio da microbiota intestinal provocadas por estresse, estilo de vida, genética do hospedeiro, alimentação inadequada e exposição a toxinas ambientais (Claesson e colaboradores, 2012; Bailey, 2011; Moreira e colaboradores, 2012).

Esses efeitos são gerados ao modular beneficemente a motilidade intestinal e a microbiota afetada, com a eliminação de patógenos por competição de espaço e nutrientes, e aumentar a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) (Dimidie colaboradores, 2017; Plaza-Diaz e colaboradores, 2019; LeBlanc e colaboradores, 2017).

Os AGCC, especificamente acetato, propionato e butirato, são produzidos por bactérias probióticas após a fermentação de fibras prebióticas dietéticas. Eles são conhecidos por afetar muitos processos celulares, como expressão gênica, quimiotaxia, diferenciação, proliferação e apoptose, processos esses que têm papel importante na inflamação (Spiljar, Merkle, Trajkovski, 2017; Kasubuchi e colaboradores, 2015).

Os AGCC são fonte muito importante de energia para o epitélio intestinal (cerca de 50% da necessidade de energia) (LeBlanc e colaboradores, 2017), agem como ligantes na ativação de cascatas de sinalização celular que conduz seus efeitos para outras áreas além do intestino, estando envolvidos também na regulação de funções fisiológicas como metabolismo lipídico, termogênese, armazenamento de gordura no fígado, músculo e tecido adiposo, e regulação da pressão arterial (Heiss, Olofsson, 2018).

O acetato é produzido por muitas espécies de microrganismos intestinais, como o *Bifidobacterium* spp. Esse metabólito microbiano é liberado no intestino e utilizado como substratos para outros microrganismos fermentadores, principalmente produtores de butirato e propionato (Flint e colaboradores, 2015; Delgado e colaboradores, 2020).

Foi evidenciado que a produção desses dois AGCC apresenta efeitos anti-inflamatórios e promove a regulação do pool de células T reguladoras do cólon (Smith e

colaboradores, 2013; Delgado e colaboradores, 2020).

Particularmente, o butirato tem um papel regulador epigenético na expressão gênica, agindo na metilação do DNA e na hiperacetilação das histonas (Berni, Di Constanzo, Leone, 2012; Delgado e colaboradores, 2020).

Com a inibição da desacetilação das histonas, conseqüentemente o butirato atua na diferenciação das células T reguladoras, aumentando a expressão do fator de transcrição Treg Foxp3 (Furusawa e colaboradores, 2013; Delgado e colaboradores, 2020).

A produção de acetato é feita principalmente por Bacteroidetes e alguns Firmicutes da microbiota intestinal, sendo definido como um influenciador das células dendríticas a atingir alta capacidade fagocítica e afetar a resposta das células Th2 (Trompette e colaboradores, 2014; Delgado e colaboradores, 2020).

Evidências mostram que os AGCC diminuem a produção de quimiocinas inflamatórias e citocinas, como TNF- α , IL-6 e interferon- γ (Vinolo e colaboradores, 2011; Delgado e colaboradores, 2020).

Além dos três principais AGCC, há pouco conhecimento sobre os efeitos imunomoduladores de outros metabólitos como os ácidos graxos de cadeia ramificada, isobutírico e isovalérico, que tem uma maior relação com o catabolismo microbiano de proteínas (Ríos-Covián e colaboradores, 2016; Delgado e colaboradores, 2020).

A microbiota intestinal tem sido correlacionada como fator contribuinte na obesidade.

Zhang e colaboradores (2015) em estudo de intervenção com crianças hospitalizadas com a síndrome de Prader-Willi (PWS), doença caracterizada por comer de forma exagerada e compulsivamente, demonstraram melhores níveis na glicemia de jejum, perfil lipídico (colesterol total e LDL) e marcadores sistêmicos de inflamação (proteína C reativa e IL-6), além de diminuição do peso corporal em pacientes após intervenção dietética com dieta rica em carboidratos não digeríveis. Interessantemente, quando a microbiota intestinal pré-intervenção das crianças hospitalizadas com a síndrome PWS foi transplantada para camundongos livres de germes, ocorreram maior resposta inflamatória (TNF- α , TLR-4 e IL-6, do fígado, cólon e íleo,

respectivamente), e aumento do tamanho dos adipócitos ao comparar com a microbiota pós-intervenção do mesmo voluntário.

As análises multiômicas utilizadas no estudo indicam contribuição etiológica significativa da microbiota intestinal em disbiose tanto para a obesidade genética e simples em crianças, o que permite prever que a microbiota se torna um alvo importante no tratamento da obesidade.

Diante dos estudos abordados é possível observar a possibilidade de modulação da microbiota intestinal na prevenção e controle de inúmeras condições que envolvam alteração do estado imunológico e desequilíbrio inflamatório.

A suplementação de probióticos pode ser considerada uma estratégia terapêutica ao trazer benefícios ao organismo, principalmente quando a imunidade está afetada por determinados tipos de doenças.

Diversas cepas probióticas podem regular a ação de diferentes células imunológicas e modular suas ações minimizando o processo de inflamação, assim como ao produzir AGCC que regulam importantes funções fisiológicas e afetam processos ligados à inflamação.

CONCLUSÃO

Nota-se crescente interesse sobre a microbiota intestinal, sendo considerada como um “novo órgão” do corpo humano que desempenha diversas funções.

Por esta razão, quando a microbiota está em disbiose pode prejudicar ainda mais a saúde do seu hospedeiro e culminar no aparecimento ou agravamento de algumas doenças.

Os microrganismos comensais benéficos presentes na microbiota intestinal são componentes fundamentais deste “órgão” e devem ser preservados em quantidade e qualidade quando a necessidade é modular o microbioma intestinal.

Com o avanço das técnicas de biologia molecular, a composição da microbiota foi descoberta, e pôde-se observar um ecossistema microbiano ativo que contém complexa diversidade genômica.

Diversos estudos clínicos e experimentais apresentam resultados positivos quanto aos efeitos dos probióticos na microbiota intestinal.

Diferentes cepas probióticas podem influenciar beneficemente células do sistema

imunológico e diminuir a inflamação causada pela disbiose intestinal.

No entanto, mais estudos são necessários para que sejam identificadas quais cepas probióticas devem ser utilizadas, a sua quantidade e o tempo de consumo adequado para que essa estratégia terapêutica seja segura e assegure resultados satisfatórios.

REFERÊNCIAS

- 1-Agustí, A.; Garcia-Pardo, M.P.; Lopez-Almela, I.; Campillo, I.; Maes, M.; Romani-Perez, M.; Sanz, Y. Interplay between the gut-brain axis, obesity and cognitive function. *Front. Neurosci.* Vol. 12. 2018.
- 2-Amar, J.; Lange, C.; Payros, G.; Garret, C.; Chabo, C.; Lantieri, O.; Courtney, M.; Marre, M.; Charles, M. A.; Balkau, B.; Burcelin, R. Blood microbiota dysbiosis is associated with the onset of cardiovascular events in a large general population: the D.E.S.I.R. study. *PLoSone.* Vol. 8. 2013.
- 3-American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* Vol. 37. Suppl 1. 2013.
- 4-Anders, H.J.; Andersen, K.; Stecher, B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidney Int.* Vol. 83. 2013. p. 1010-1016.
- 5-Anderson, G.; Seo, M.; Berk, M.; Carvalho, A.; Maes, M. Gut permeability and microbiota in parkinson disease: role of depression, tryptophan catabolites, oxidative and nitrosative stress and melatonergic pathways. *Curr. Pharm. Des.* Vol. 22. 2016. p. 6142-6151.
- 6-Bailey, M.T. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: Implications for stressor-induced immunomodulation? *BrainBehav. Immun.* Vol. 25. 2011. p. 397-407.
- 7-Baquero, F.; Nombela, C. The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect.* Vol. 18. 2012. p. 2-4.
- 8-Bäumler, A.J.; Sperandio, V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature.* Vol. 535. 2016. p. 85-93.
- 9-Belkaid, Y.; Hand, T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* Vol. 157. 2014. p. 121-141.
- 10-Bellenger, J.; Bellenger, S.; Escoula, Q.; Bidu, C.; Narce, M. N-3 polyunsaturated fatty acids: An innovative strategy against obesity and related metabolic disorders, intestinal alteration and gut microbiota dysbiosis. *Biochimie.* Vol. 159. 2019. p. 66-71.
- 11-Berni, R. C.; Di Costanzo, M.; Leone, L. The epigenetic effects of butyrate: Potential therapeutic implications for clinical practice. *Clin. Epigenetics.* Vol. 4. 2012.
- 12-Biagi, E.; Nylund, L.; Candela, M.; Ostan, R.; Bucci, L.; Pini, E.; Nikkila, J.; Monti, D.; Satokari, R.; Franceschi, C.; Brigidi, P.; De Vos, W. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoSOne.* Vol. 17. 2010.
- 13-Blumberg, R.; Powrie, F. Microbiota, disease, and back to health: a metastable journey. *Sci. Transl. Med.* Vol. 4. 2012. p. 137-137.
- 14-Brüssow, Harald. "Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update." *Faculty Rev.* Vol. 8. 2019.
- 15-Buffie, C.G.; Pamer, E.G. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens. *Nature Reviews Immunology.* Vol. 13. 2013. p. 790-801.
- 16-Cerf-Bensussan, N.; Gaboriau-Routhiau, V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol.* Vol. 10. 2010. p. 735-744.
- 17-Claesson, M.J.; Jeffery, I.B.; Conde, S.; Power, S.E.; O'Connor, E.M.; Cusack, S.; Harris, H.M.; Coakley, M.; Lakshminarayanan, B.; O'Sullivan, O.; Fitzgerald, G.F.; Deane, J.; O'Connor, M.; Harnedy, N.; O'Connor, K.; O'Mahony, D.; van Sinderen, D.; Wallace, M.; Brennan, L.; Stanton, C.; Marchesi, J.R.; Fitzgerald, A.P.; Shanahan, F.; Hill, C.; Ross, R.P.; O'Toole, P.W. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature.* Vol. 488. 2012. 178-184.
- 18-Clarke, T.B.; Davis, K.M.; Lysenko, E.S.; Zhou, A.Y.; Yu, Y.; Weiser, J.N. Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1

enhances systemic innate immunity. *Nat. Med.* Vol. 16. 2010. p. 228-231.

19-D'Angelo, C.; Reale, M.; Costantini, E. Microbiota and Probiotics in Health and HIV Infection. *Nutrients.* Vol. 9. 2017.

20-Delgado, S.; Sánchez, B.; Margolles, A.; Ruas-Madiedo, P.; Ruiz, L. Molecules Produced by Probiotics and Intestinal Microorganisms with Immunomodulatory Activity. *Nutrients.* Vol. 12. 2020.

21-Dimidi, E.; Christodoulides, S.; Scott, S.M.; Whelan, K. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. *Adv. Nutr.* Vol. 8. 2017. p. 484-494.

22-Dumitrescu, L.; Popescu-Olaru, I.; Cozma, L.; Tulba, D.; Hinescu, M.E.; Ceafalan, L.C.; Gherghiceanu, M.; Popescu, B.O. Oxidative stress and the microbiota-gut-brain axis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* Vol. 2018. 2018.

23-Estrada, J.A.; Contreras, I. Nutritional modulation of immune and central nervous system homeostasis: The role of diet in development of neuroinflammation and neurological disease. *Nutrients.* Vol. 11. 2019.

24-Fei, N.; Zhao, L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J.* Vol. 7. 2013. p. 880-884.

25-Filippo, C.; Cavalieri, D.; Di Paola, M.; Ramazzotti, M.; Poullet, J.B.; Massart, S.; Collini, S.; Pieraccini, G.; Lionetti, P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci.* Vol. 107. 2010. p. 14691-14696.

26-Fijan, S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health.* Vol. 11. 2014. p. 4745-4767.

27-Flint, H.J.; Duncan, S.H.; Scott, K.P.; Louis, P. Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proc. Nutr. Soc.* Vol. 74. 2015. p. 13-22.

28-Floch, M.H.; Walker, W.A.; Sanders, M.E.; Nieuwdorp, M.; Kim, A.S.; Brenner, D.A.; Qamar, A.A.; Miloh, T.A.; Guarino, A.

Guslandi, M.; Dieleman, L.A.; Ringel, Y.; Quigley, E.M.; Brandt, L.J. Recommendations for probiotic use-2015 Update: Proceedings and consensus opinion. *J. Clin. Gastroenterol.* Vol. 49. 2015. p. 69-73.

29-FAO/WHO. Food and Agriculture Organization; World Health Organization. Report of a Joint FAO/WHO working group on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. De 30 de abril de 2002. London. 2002.

30-Francino, M.P. Early development of the gut microbiota and immune health. *Pathogens.* Vol. 3. 2014. p. 769-790.

31-Furusawa, Y.; Obata, Y.; Fukuda, S.; Endo, T.A.; Nakato, G.; Takahashi, D.; Nakanishi, Y.; Uetake, C.; Kato, K.; Kato, T.; Takahashi, M.; Fukuda, N.; Murakami, S.; Miyachi, E.; Hino, S.; Atarashi, K.; Onawa, S.; Fujimura, Y.; Lockett, T.; Clarke, J.M.; Topping, D.L.; Tomita, M.; Hori, S.; Ohara, O.; Morita, T.; Koseki, H.; Kikuchi, J.; Honda, K.; Hase, K.; Ohno, H. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* Vol. 504. 2013. p. 446-450.

32-Gao, J.; Xu, K.; Liu, H.; Liu, G.; Bai, M.; Peng, C.; Li, T.; Yin, Y. Impact of the Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* Vol. 8. 2018.

33-Garrett, W.S.; Gordon, J.I.; Glimcher, L.H. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell.* Vol. 140. 2010. p. 859-870.

34-Gummesson, A.; Carlsson, L.M.; Storlien, L.H.; Backhed, F.; Lundin, P.; Lofgren, L.; Stenlof, K.; Lam, Y.Y.; Fagerberg, B.; Carlsson, B. Intestinal permeability is associated with visceral adiposity in healthy women. *Obesity.* Vol. 19. 2011. p. 2280-2282.

35-Heiss, C.N.; Olofsson, L.E. Gut microbiota-dependent modulation of energy metabolism. *J. Innate Immun.* Vol. 10. 2018. p. 163-171.

36-Hold, G.L. Gastrointestinal microbiota and colon cancer. *Dig. Dis.* Vol. 34. 2016. p. 244-250.

37-Hooper, L.V.; Littman, D.R.; Macpherson, A.J. Interactions between the microbiota and

- the immune system. *Science*. Vol. 336. 2012. p. 1268-1273.
- 38-Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. Vol. 486. 2012. p. 207-214.
- 39-Hutchinson, A. N.; Tingö, L.; Brummer, R. J. The Potential Effects of Probiotics and ω -3 Fatty Acids on Chronic Low-Grade Inflammation. *Nutrients*. Vol.12. 2020.
- 40-Infusino, F.; Marazzato, M.; Mancone, M.; Fedele, F.; Mastroianni, C. M.; Severino, P.; Ceccarelli, G.; Santinelli, L.; Cavarretta, E.; Marullo, A.; Miraldi, F.; Carnevale, R.; Nocella, C.; Biondi-Zoccai, G.; Pagnini, C.; Schiavon, S.; Pugliese, F.; Frati, G.; d'Ettore, G. Diet Supplementation, Probiotics, and Nutraceuticals in SARS-CoV-2 Infection: A Scoping Review. *Nutrients*. Vol. 12. 2020.
- 41-Jacobson, A.N.; Choudhury, B.P.; Fischbach, M.A. The biosynthesis of Lipooligosaccharide from *Bacteroides thetaiotaomicron*. *MBio*. Vol. 9. 2018.
- 42-Jandhyala, S.M.; Talukdar, R.; Subramanyam, C.; Vuyyuru, H.; Sasikala, M.; Nageshwar Reddy, D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. Vol. 21. 2015. p. 8787-8803.
- 43-Kasubuchi, M.; Hasegawa, S.; Hiramatsu, T.; Ichimura, A.; Kimura, I. Dietary gut microbial metabolites, short-chain fatty acids, and host metabolic regulation. *Nutrients* Vol. 7. 2015. p. 2839-2849.
- 44-Kau, A.L.; Ahern, P.P.; Griffin, N.W.; Goodman, A.L.; Gordon, J.I. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*. Vol. 474. 2011. p. 327-336.
- 45-Koenig, J.E.; Spor, A.; Scalfone, N.; Fricker, A.D.; Stombaugh, J.; Knight, R.; Angenent, L.T.; Ley, R.E. Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci*. Vol. 108. 2011. p. 4578-4585.
- 46-König, J.; Wells, J.; Cani, P.D.; Garcia-Rodenas, C.L.; MacDonald, T.; Mercenier, A.; Whyte, J.; Troost, F.; Brummer, R.J. Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin. Transl. Gastroenterol*. Vol. 7. 2016.
- 47-Lambeth, S. M.; Carson, T.; Lowe, J.; Ramaraj, T.; Leff, J. W.; Luo, L.; Bell, C. J.; Shah, V. O. Composition, Diversity and Abundance of Gut Microbiome in Prediabetes and Type 2 Diabetes. *Journal of diabetes and obesity*. Vol. 2. 2015. p. 1-7.
- 48-LeBlanc, J.G.; Chain, F.; Martin, R.; Bermudez-Humaran, L.G.; Courau, S.; Langella, P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb. Cell Fact*. Vol. 16. 2017.
- 49-Lloyd-Price, J.; Abu-Ali, G.; Huttenhower, C. The healthy human microbiome. *Genome medicine*. Vol. 8. 2016.
- 50-Markowiak, P.; Slizewska, K. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*. Vol. 9. 2017.
- 51-Michail, S.; Lin, M.; Frey, M. R.; Fanter, R.; Paliy, O.; Hilbush, B.; Reo, N. V. Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS microbiology ecology*. Vol. 91. 2015. p. 1-9.
- 52-Moreira, A.P.; Texeira, T.F.; Ferreira, A.B.; Peluzio, Mdo C.; Alfenas, R. C. Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *Br. J. Nutr*. Vol. 108. 2012. p. 801- 809.
- 53-Mu, Q.; Kirby, J.; Reilly, C.M.; Luo, X.M. Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front. Immunol*. Vol. 8. 2017.
- 54-Nicholson, J.K.; Wilson, I.D. Opinion: understanding 'global' systems biology: metabolomics and the continuum of metabolism. *Nat. Rev. Drug Discov*. Vol. 2. 2013. p. 668-676.
- 55-Nishio, J.; Honda, K. Immunoregulation by the gut microbiota. *Cell. Mol. Life Sci*. Vol. 69. 2012. p. 3635-3650.
- 56-Owaga, E.; Hsieh, R. H.; Mugendi, B.; Masuku, S.; Shih, C. K.; Chang, J. S. Th17 Cells as Potential Probiotic Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Diseases. *International journal of molecular sciences*. Vol. 16. 2015. p. 20841-20858.

- 57-Papadimitriou, K.; Zoumpopoulou, G.; Foligné, B.; Alexandraki, V.; Kazou, M.; Pot, B.; Tsakalidou, E. Discovering probiotic microorganisms: in vitro, in vivo, genetic and omics approaches. *Frontiers in microbiology*. Vol. 6. 2015.
- 58-Pereira, S.S.; Alvarez-Leite, J.I. Low-grade inflammation, obesity, and diabetes. *Curr. Obes. Rep.* Vol. 3. 2014. p. 422-431.
- 59-Peterson, L.W.; Artis, D. Intestinal epithelial cells: Regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nat. Rev. Immunol.* Vol. 14. 2014. p. 141-153.
- 60-Plaza-Diaz, J.; Ruiz-Ojeda, F.J.; Gil-Campos, M.; Gil, A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv. Nutr.* Vol. 10. 2019. p 49-66.
- 61-Rinninella, E.; Raoul, P.; Cintoni, M.; Franceschi, F.; Miggiano, G.; Gasbarrini, A.; Mele, M. C. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. Vol. 7. 2019.
- 62-Ríos-Covián, D.; Ruas-Madiedo, P.; Margolles, A.; Gueimonde, M.; de Los Reyes-Gavilán, C.G.; Salazar, N. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front. Microbiol.* Vol. 7. 2016.
- 63-Rizzetto, L.; Fava, F.; Tuohy, K.M.; Selmi, C. Connecting the immune system, systemic chronic inflammation and the gut microbiome: The role of sex. *Journal of Autoimmunity*. Vol. 92. 2018. p. 12-34.
- 64-Rosser, E.C.; Mauri, C. A clinical update on the significance of the gut microbiota in systemic autoimmunity. *J Autoimmun.* Vol. 74. 2016. p. 85-93.
- 65-Rosser, E.C.; Oleinika, K.; Tonon, S.; Doyle, R.; Bosma, A.; Carter, N.A.; Harris, K.A.; Jones, S.A.; Klein, N.; Mauri, C. Regulatory B cells are induced by gut microbiota-driven interleukin-1 β and interleukin-6 production. *Nat Med.* Vol. 20. 2014. p. 1334-1339.
- 66-Selvanantham, T.; Lin, Q.; Guo, C. X.; Surendra, A.; Fieve, S.; Escalante, N. K.; Guttman, D. S.; Streutker, C. J.; Robertson, S. J.; Philpott, D. J.; Mallewaey, T. NKT Cell-Deficient Mice Harbor an Altered Microbiota That Fuels Intestinal Inflammation during Chemically Induced Colitis. *Journal of Immunology*. Vol. 197. 2016. p. 4464-4472.
- 67-Sender, R.; Fuchs, S.; Milo, R. Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*. Vol. 164. 2016. p. 337-340.
- 68-Sen, T.; Cawthon, C. R.; Ihde, B. T.; Hajnal, A.; DiLorenzo, P. M.; de La Serre, C. B.; Czaja, K. Diet-driven microbiota dysbiosis is associated with vagal remodeling and obesity. *Physiology & behavior*. Vol. 173. 2017. p. 305-317.
- 69-Shin, N.R.; Whon, T.W.; Bae, J.W. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol.* Vol. 33. 2015. p. 496-503.
- 70-Smith, P.M.; Howitt, M.R.; Panikov, N.; Michaud, M.; Gallini, C.A.; Bohlooly - Y.M., Glickman, J.N.; Garrett, W.S. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*. Vol. 341. 2013. p. 569-573.
- 71-Spiljar, M.; Merkle, D.; Trajkovski, M. The immune system bridges the gut microbiota with systemic energy homeostasis: focus on TLRs, mucosal barrier, and SCFAs. *Front. Immunol.* Vol. 8. 2017.
- 72-Thorburn, A.N.; Macia, L.; Mackay, C.R. Diet, metabolites, and "western- lifestyle" inflammatory diseases. *Immunity*. Vol. 40. 2014. p. 833-842.
- 73-Torres-Fuentes, C.; Schellekens, H.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. The microbiota- gut-brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* Vol. 2. 2017. p. 747-756.
- 74-Tran, C.D.; Grice, D.M.; Wade, B; Kerr, C.A.; Bauer, D.C.; Li, D.; Hannan, GN. Gut permeability, its interaction with gut microflora and effects on metabolic health are mediated by the lymphatics system, liver and bile acid. *Future Microbiol.* Vol. 10. 2015. p. 1339-1353.
- 75-Trompette, A.; Gollwitzer, E.S.; Yadava, K.; Sichelstiel, A.K.; Sprenger, N.; Ngom-Bru, C.; Blanchard, C.; Junt, T.; Nicod, L.P.; Harris, N.L.; Marsland, B.J. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic

airway disease and hematopoiesis. *Nat. Med.* Vol. 20. 2014. p. 159-166.

76-Tsai, Y.L.; Lin, T.L.; Chang, C.J.; Wu, T.R.; Lai, W.F.; Lu, C.C.; Lai, H.C. Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J BiomedSci.* Vol. 26.2019.

77-Vaughn, A. C.; Cooper, E. M.; DiLorenzo, P. M.; O'Loughlin, L. J.; Konkell, M. E.; Peters, J. H.; Hajnal, A.; Sen, T.; Lee, S. H.; de La Serre, C. B.; Czaja, K. Energy-dense diet triggers changes in gut microbiota, reorganization of gut brain vagal communication and increases body fat accumulation. *Acta neurobiologia experimentalis.* Vol. 77. 2017. p. 18-30.

78-Vinolo, M.A.; Rodrigues, H.G.; Nachbar, R.T.; Curi, R. Regulation of inflammation by short chain fatty acids. *Nutrients.* Vol. 3. 2011. p. 858-876.

79-Wang, Y.; Li, X.; Ge, T.; Xiao, Y.; Liao, Y.; Cui, Y.; Zhang, Y.; Ho, W.; Yu, G.; Zhang, T. Probiotics for prevention and treatment of respiratory tract infections in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* Vol. 95. 2016.

80-Warden, C.C. The Toxemic Factor in Rheumatoid Arthritis. *Cal State J Med.* Vol. 7. 1909. p. 299-301.

81-Yang, G.; Liu, Z.; Yang, P.C. Treatment of allergic rhinitis with probiotics: An alternative approach. *N. Am. J. Med. Sci.* Vol. 5. 2013. p. 465-468.

82-Zhang, C.; Yin, A.; Li, H.; Wang, R.; Wu, G.; Shen, J.; Zhang, M.; Wang, L.; Hou, Y.; Ouyang, H.; Zhang, Y.; Zheng, Y.; Wang, J.; Lv, X.; Wang, Y.; Zhang, F.; Zeng, B.; Li, W.; Yan, F.; Zhao, Y.; Pang, X.; Zhang, X.; Fu, H.; Chen, F.; Zhao, N.; Hamaker, B.R.; Bridgewater, L.C.; Weinkove, D.; Clement, K.; Dore, J.; Holmes, E.; Xiao, H.; Zhao, G.; Yang, S.; Bork, P.; Nicholson, J.K.; Wei, H.; Tang, H.; Zhang, X.; Zhao, L. Dietary modulation of gut microbiota contributes to alleviation of both genetic and simple obesity in children. *EBioMedicine.* Vol.2. 2015. p. 968-984.

2 - Responsável pelo Laboratório de Pesquisa em Nutrição Clínica e Experimental (LAPENCE) da UNIFESP, Doutora em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Brasil.

E-mail dos autores:

heloisa.alves@unifesp.br

claudia.alves@unifesp.br

Autor para Correspondência:

Heloisa Alves da Silva.

Campus Baixada Santista.

Rua Silva Jardim, nº 136.

Bairro Vila Matias, Santos-SP, Brasil.

CEP: 11015-020.

Recebido para publicação em 12/04/2021

Aceito em 10/08/2021