

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**Microbioma Intestinal no Envelhecimento:
uma Revisão Sistemática**

**Beatriz Ridolfi Teixeira
Camila Mesquita Levy**

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II - 0060029, como requisito parcial para a graduação no Curso de Nutrição da FSP/USP.

Orientadora: Prof. Ma. Talita Cestonaro


**São Paulo
2020**

Microbioma Intestinal no Envelhecimento: uma Revisão Sistemática

**Beatriz Ridolfi Teixeira
Camila Mesquita Levy**

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II - 0060029, como requisito parcial para a graduação no Curso de Nutrição da FSP/USP.

Orientadora: Prof. Ma. Talita Cestonaro



**São Paulo
2020**

Teixeira BR, Levy CM. Microbioma intestinal no envelhecimento (Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de graduação em Nutrição). São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2020.

Resumo

Introdução. O microbioma intestinal abrange uma série de microrganismos benéficos e compõe parte importante da fisiologia humana, influenciando os processos de saúde-doença. O processo de envelhecimento cursa com alterações específicas do microbioma intestinal que além dos fatores ambientais, são influenciadas pelas alterações anatomofisiológicas desse processo. O desequilíbrio bacteriano pode prejudicar a qualidade de vida da população idosa e acarretar no declínio do sistema imune e desenvolvimento de algumas doenças. **Objetivo.** Analisar a composição do microbioma intestinal de idosos e os fatores associados. **Método.** Foram consideradas buscas feitas de junho a agosto de 2020, na base de dados eletrônica PubMed. Não houveram restrições quanto à data de publicação. **Resultados.** O estudo analisou 13 artigos originais que demonstraram que as principais variáveis relacionadas à composição do microbioma intestinal foram: idade cronológica, dieta, condição de saúde, uso de antibióticos e local de moradia, tendo a dieta como fator de maior impacto. **Conclusões.** São necessários maiores estudos para compreensão da relação entre microbioma e envelhecimento, visando a construção de estratégias de atuação terapêutica mais específicas para melhora na qualidade de vida da população idosa.

Descritores: Envelhecimento; Dieta; Medicamentos; Inflamação; Microbioma intestinal.

Sumário

1.	INTRODUÇÃO	I
	1.1 O MICROBIOMA INTESTINAL E O ENVELHECIMENTO	4
	2.2 IMPORTÂNCIA DA GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO	7
2.	OBJETIVO	O
3.	MÉTODOS	M
4.	RESULTADOS	R
	4.1 CONDIÇÃO DE SAÚDE	10
	4.2 IDADE CRONOLÓGICA	10
	4.3 LOCAL DE MORADIA	11
	4.4 SUPLEMENTAÇÃO PREBIÓTICA E PROBIÓTICA	12
	4.5 DIETA	20
	4.6 ANTIBIÓTICOS	20
5.	DISCUSSÃO	D
6.	CONCLUSÃO	C
7.	REFERÊNCIAS	R
		27

1. INTRODUÇÃO

1.1 O MICROBIOMA INTESTINAL E O ENVELHECIMENTO

O microbioma intestinal é composto por uma grande população de microorganismos e ocupa o trato gastrointestinal em sua totalidade, vivendo em mutualismo com o hospedeiro. Essa relação é influenciada pelas espécies, famílias e gêneros predominantes em cada indivíduo, sendo uma expressão única e variada de organismo para organismo (WANG et al., 2017).

Os microrganismos desempenham funções centrais na regulação da homeostase fisiológica, desenvolvimento do sistema imune, manutenção da integridade da barreira intestinal, dentre outros fatores (VEMURI et al., 2018). Estes contribuem com a formação da barreira intestinal e, a partir da síntese dos ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), estimulam a produção de muco, constituindo um importante elo com a ativação do sistema imune gastrointestinal (GALT) (MANGIOLA et al., 2018).

O desenvolvimento natural da população microbiana começa no parto e, aos 3 anos de idade, já se assemelha ao microbioma de adultos, mas se estabiliza apenas aos 20 anos (YATSUNENKO et al, 2012). Sua composição pode ser alterada a partir de alguns fatores, sobretudo, pelo ambiente no qual o indivíduo está inserido, causando perturbações que podem aumentar a susceptibilidade a doenças (ROTHSCHILD et al., 2018).

A dieta é um dos fatores que apresenta maior efeito no microbioma intestinal. Esse efeito varia de 34 a 44% (JOHNSON et al, 2019) e está relacionado aos alimentos ingeridos (JOHNSON et al., 2019), ao modo de preparo (CARMODY et al., 2019), aos nutrientes (KELDER et al., 2014) e outros fatores como agrotóxico (WASSERMANN et al., 2019).

Estudos apontam que modificações nos padrões alimentares (mesmo que por um curto período) representam uma boa alternativa de modulação do microbioma intestinal. Em contrapartida, há evidências de que os efeitos diretos da dieta sobre o microbioma são mais aparentes em intervenções mais longas, na ordem de semanas ou meses (JOHNSON et al., 2020). Assim, os mecanismos que explicam exatamente como a dieta altera o microbioma e, inversamente, como o microbioma altera os insumos dietéticos para impactar a saúde permanecem pouco esclarecidos (JOHNSON et al., 2020).

Apesar disso, o uso de probióticos e prebióticos, consumo de fibras e nutracêuticos apresentam potencial para atuar no processo de modulação do microbioma, atenuando a inflamação e otimizando as respostas imunes do organismo, demonstrando ter um papel central na manutenção da saúde, prevenção de doenças e aumento da longevidade, fatores importantes para os indivíduos durante o envelhecimento (NAGPAL et al., 2018).

Além dos fatores já citados, os antibióticos, apesar de serem drogas altamente confiáveis no tratamento de várias patologias, possuem um amplo espectro de atuação no combate ao patógeno, muitas vezes atacando também bactérias benéficas ao organismo, favorecendo a disseminação de microrganismos resistentes a essa classe de medicamentos (MORGUN et al., 2015). Os impactos no microbioma intestinal causado pelo uso dos antibióticos podem ser considerados de longo prazo, e seus possíveis danos estão sendo amplamente analisados nos dias atuais (IANIRO et al., 2016). Além deles, alguns estudos mostram que há influência de diversos medicamentos sobre o microbioma intestinal.

Os efeitos de drogas em bactérias intestinais são refletidos em efeitos colaterais semelhantes aos de antibióticos. A susceptibilidade da composição do microbioma intestinal a antibióticos e outras drogas se correlaciona com as espécies bacterianas, sugerindo mecanismos de resistência comuns para algumas drogas (MAIER et al., 2018). E, considerando o fenômeno da polifarmácia, vivenciado sobretudo por idosos, o risco potencial de outras drogas não antibióticos promover resistência aos antibióticos representa um crescente desafio nos dias atuais.

No processo de envelhecimento, ocorrem alterações específicas no microbioma intestinal que são influenciadas pelas alterações anatomofisiológicas, como mudanças na composição corporal e perda de dentição (MANGIOLA et al., 2018). Além destas, é possível destacar as alterações pelas quais o organismo passa metabolicamente, causando um comprometimento progressivo em suas funções celulares, inflamatórias e fisiológicas (ALEMAN et al., 2019).

O envelhecimento e os desafios no aumento da longevidade da população idosa estão diretamente relacionados à imunossenescência, processo natural de declínio do sistema imunológico relacionado à idade. Em caso de perda de regulação imune, a função de barreira do epitélio gastrointestinal pode afetar tecidos e a área correspondente ao trato gastrointestinal, uma vez que endotoxinas ao alcançarem a corrente sanguínea podem resultar no quadro de inflamação sistêmica de baixo grau, que no envelhecimento se denomina *inflammaging*. A forte ativação de receptores do tipo NOD (NLR) intracelular de enterócitos e dos receptores do tipo Toll (TLR) ativa a via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF- κ B) dependente de efetores antimicrobianos e citocinas inflamatórias e quimiocinas, como fator de necrose tumoral α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 8 (IL-8) e Interleucina 23 (IL-23), forçando uma alta resposta inflamatória (O'TOOLE et al., 2018).

O *Inflammaging* tem como consequência aumentar a susceptibilidade dos idosos às alterações na composição do microbioma e ao desenvolvimento de distúrbios autoimunes e condições inflamatórias relacionadas ao trato gastrointestinal (FÜLÖP et al., 2019). Este quadro pró-inflamatório atua na supressão do sistema imune e reduz a função de barreira do trato gastrointestinal, aumentando a sua permeabilidade e alterando as moléculas e microrganismos presentes na circulação sanguínea, acarretando no processo inflamatório acentuado (O'TOOLE et al., 2018). Na redução ou perda dessa função regulatória, uma série de doenças inflamatórias pode levar ao comprometimento dos sistemas fisiológicos do organismo (MARANDUBA et al., 2015).

Os distúrbios inflamatórios relacionados à idade associados ao processo de imunossenescência e alterações da diversidade taxonômica do microbioma intestinal podem ser considerados as principais causas do desenvolvimento de doenças

metabólicas, infecciosas e neurológicas (VEMURI et al., 2018). O uso de medicamentos de forma contínua e recorrente, sobretudo de antibióticos, é frequente em idosos, causando um quadro de polifarmácia que pode causar uma série de prejuízos ao microbioma intestinal, como citado anteriormente.

O processo de envelhecimento e seus impactos anatomofisiológicos representam um grande desafio à saúde da população idosa. Dentre essas mudanças está a alteração do microbioma intestinal, que é parte importante da fisiologia humana e influencia os processos de saúde-doença. As alterações na dieta habitual, uso de medicamentos e a maior susceptibilidade a doenças estão associados às mudanças na composição e função do microbioma intestinal. Contudo, o conhecimento sobre a composição do microbioma intestinal de idosos e os fatores que influenciam essa composição ainda é limitado. Com isso, contribuindo para a continuidade dos estudos que refletem sobre essa temática, o presente trabalho revisa os materiais já existentes sobre o tema para elucidar as questões levantadas.

1.2 IMPORTÂNCIA DA GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO

O microbioma intestinal tem papel central na homeostase, regulação dos processos fisiológicos do organismo e no desenvolvimento e funcionamento do sistema imunológico. O envelhecimento provoca uma série de modificações no microbioma intestinal, sendo decorrência de alterações na alimentação, uso de medicamentos, imunossenescência e declínio fisiológico.

Enquanto futuras nutricionistas, é importante conhecer as possíveis alterações do microbioma intestinal que podem influenciar os processos de alimentação/nutrição/metabolismo, assim como os fatores associados às mudanças no microbioma intestinal. Isso permite a construção de estratégias de atuação terapêutica mais específicas para essa fase da vida, que por sua vez pode ajudar na modulação dos processos fisiológicos do organismo e melhora na qualidade de vida no envelhecimento.

2. OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo analisar a composição do microbioma intestinal no envelhecimento e os fatores relacionados a partir de materiais já existentes sobre o tema.

3. MÉTODOS

O presente trabalho foi elaborado a partir de uma revisão bibliográfica da literatura, considerando as buscas feitas de junho a agosto de 2020 na base de dados eletrônica PubMed. A base de dados foi selecionada baseando-se na relevância da mesma para estudos envolvendo a área da saúde.

Como critério de inclusão, foi estabelecido que só seriam incluídos no estudo artigos originais que apresentassem análise do microbioma intestinal em humanos idosos, institucionalizados ou não. Estes estudos foram obtidos a partir da pesquisa avançada, que é uma ferramenta disponível na base de dados eletrônica PubMed. Para cada uma das buscas, após a procura pelos termos, foram aplicados os filtros. Posteriormente, todos os resumos e textos passaram por uma triagem para que fossem selecionados ou não. As estratégias de busca utilizadas foram:

- 1) *MeSH Terms: “aging” e “gastrointestinal microbiome”*

Resultado: 240 artigos

Filtros aplicados: “*clinical trial*”, “*observational study*” ou “*randomized controlled trial*”, “*humans*”.

Selecionados: 5 artigos.

- 2) *title/abstract*: “*aging*”, “*microbiota*” e “*gut*”.

Resultado: 366 artigos.

Filtros aplicados: “*clinical trial*”, “*observational study*” ou “*randomized controlled trial*”, “*humans*”

Selecionados: 4 artigos.

- 3) *title/abstract*: “*aging*”, “*microbiota*” e “*intestinal*”.

Resultado: 164 artigos.

Filtros aplicados: “*clinical trial*”, “*observational study*” ou “*randomized controlled trial*”, “*humans*”

Selecionados: 2 artigos.

- 4) *title/abstract*: “*aging*”, “*microbiome*” e “*gut*”

Resultado: 186 artigos.

Filtros aplicados: “*clinical trial*”, “*observational study*” ou “*randomized controlled trial*”, “*humans*”

Selecionados: 3 artigos.

- 5) *title/abstract*: “*aging*”, “*microbiome*” e “*intestinal*”

Resultado: 72 artigos.

Filtros aplicados: “*clinical trial*”, “*observational study*” ou “*randomized controlled trial*”, “*humans*”

Selecionados: 0 (zero) artigos.

A partir das 5 estratégias de busca acima descritas e com aplicação dos filtros indicados foram selecionados 14 artigos que atendem os critérios de inclusão deste estudo. Foram lidos todos os textos e excluídos os artigos duplicados ou sem avaliação do microbioma intestinal. Isso resultou em 4 artigos originais para serem analisados.

Na leitura dos artigos foram identificados autores relacionados ao tema e foi realizada uma nova busca por autor com os seguintes nomes: “*Biagi, Elena*”,

“*Franceschi, Claudio*”, “*Rampelli, Simone*”, “*Candela, Marco*”, “*O’Toole, Paul*”. A partir dessa busca não foi encontrado nenhum artigo que atendesse aos critérios de inclusão deste estudo.

Diante disso, a busca por artigos que pudessem ser usados para a análise do presente estudo, foi feita a partir dos artigos selecionados. Após a leitura destes, foram observadas nas referências os artigos originais que foram usados como base. Dessa forma, foram selecionados mais 9 artigos, resultando nos 13 artigos originais avaliados neste trabalho.

4. RESULTADOS

Esse estudo é uma revisão de artigos originais que avaliaram a composição do microbioma intestinal de idosos e os fatores que exercem algum efeito sobre essa composição. Foram incluídos 13 estudos originais com avaliação da composição do microbioma intestinal de idosos. Destes, 8 estudos são observacionais (4 transversais e 4 longitudinais) e 5 de intervenção, tendo 6 deles comparação a um grupo controle, sendo que apenas 1 dos estudos com grupo controle era observacional. Dentre os estudos, 9 realizaram análises longitudinais do microbioma intestinal. O quadro 1 sintetiza os principais resultados obtidos. Para análise do microbioma intestinal, o principal método utilizado foi o sequenciamento do gene 16s do RNA a partir de amostras fecais. Esse método é considerado de referência para identificação taxonômica dos microrganismos totais presentes no microbioma intestinal. Em alguns estudos também foram feitos exame de sangue e análise de ácidos graxos de cadeia curta a partir de amostras fecais.

4.1 CONDIÇÃO DE SAÚDE

A maioria dos estudos incluiu idosos com idade igual ou superior a 65 anos, tendo a participação de centenários em alguns estudos. Os participantes eram majoritariamente residentes de países europeus, mas também há registros de países asiáticos e Estados Unidos. Os estudos avaliaram amostras entre 31 e 1165 indivíduos. O estado de saúde dos idosos que participaram dos estudos era, em sua maioria, saudável. A definição de saudável foi pouco explorada nos artigos analisados, tendo estabelecido apenas como critério de inclusão a seleção de indivíduos sem algumas das principais doenças crônicas, doenças cardíacas graves, doenças no trato gastrointestinal, dentre outros fatores de saúde que afetam a composição do microbioma. Além disso, na maioria dos estudos, a medicação que os idosos recebiam era apenas caracterizada como aquelas que não afetariam o microbioma intestinal, sem distinguir quais eram.

4.2 IDADE CRONOLÓGICA

A idade cronológica representou uma importante variável analisada, aliada ou não à doenças como a síndrome da fragilidade. Como ilustra BIAGI et al. (2010), foi observado que as mudanças em composição e diversidade do microbioma não apresentam relação linear com a idade. ODAMAKI et al. (2016) também demonstrou que, após a estabilização da composição do microbioma intestinal aos 20 anos, ao contrário do que os primeiros estudos acerca da composição do microbioma intestinal demonstravam, as maiores alterações da fase do envelhecimento ocorrem a partir dos 70 anos. O microbioma associado ao envelhecimento foi caracterizado por uma contribuição crescente de espécies subdominantes, bem como um rearranjo em sua rede de bactérias (BIAGI et al., 2016).

Em contrapartida, evidências apontam grande similaridade na composição do microbioma intestinal entre adultos e idosos, tendo diferenciação significativa apenas na longevidade extrema (indivíduos centenários) (BIAGI et al., 2010). Segundo ODAMAKI et al. (2016) as principais alterações no microbioma a partir dos 70 anos são o aumento dos filos Bacteroidetes e Proteobacteria. Por outro lado, à nível de família e gênero,

BIAGI et al. (2016) demonstra redução das famílias *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae* e *Bacteroidaceae*; redução dos gêneros *Coprococcus*, *Roseburia* e *Faecalibacterium*; e aumento dos gêneros *Oscillospira* e *Bacteriodales*. Em relação às espécies, GALKIN et al. (2020) destaca as principais alterações para o aumento de *Bifidobacterium bifidum* e *Campylobacter jejuni* e redução de *Escherichia coli* e *Veillonella parvula*.

As alterações no microbioma intestinal também foram observadas entre idosos e centenários. BIAGI et al. (2010) observou que 93% das bactérias do microbioma intestinal de idosos e centenários eram compostas pelos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* com um aumento do filo *Proteobacteria* nos centenários em relação aos idosos, aumento da espécie de bactéria *Eubacterium limosum* e redução da espécie *Faecalibacterium prausnitzii*. Além disso, foi demonstrado um aumento do filo *Synergistaceae* e da família *Christensenellaceae* nos idosos com envelhecimento extremo (<105 anos) (BIAGI et al., 2016). Em relação aos gêneros, foi observado um aumento em *Eggerthella*, *Akkermansia*, *Anaerotruncus* e *Bilophila* (BIAGI et al., 2016). Por fim, LUAN et al. (2020) observou a redução de duas espécies entre os centenários: *Ruminococcus bromii* e *Akkermansia muciniphilaem*.

4.3 LOCAL DE MORADIA

Os estudos analisaram idosos institucionalizados e também não institucionalizados. CLAEISSON et al. (2012) e JEFFERY et al. (2016) observaram que a composição do microbioma intestinal é influenciada pelo local de residência e condição de saúde do idoso. Idosos residentes da comunidade apresentaram redução nas bactérias do filo *Firmicutes* em relação aos institucionalizados, que teve aumento acentuado no filo *Bacteroidetes* (CLAEISSON et al., 2012). Por outro lado, em relação aos indivíduos institucionalizados, JEFFERY et al. (2016) observou predominância dos gêneros *Anaerotruncus*, *Desulfivbrio* e *Coprobaacillus*. Além disso, a mudança para os cuidados de longa permanência significa a alteração das unidades taxonômicas operacionais (OTUs) predominantes em prazo de 18 meses, sendo que mudanças

significativas podem ser observadas a partir de 3 meses, indicando um possível padrão acumulativo de transformações (JEFFERY et al., 2016). As alterações também foram observadas a nível de marcadores de inflamação, sendo maior nos indivíduos institucionalizados (CLAESSON et al., 2012).

Referência	Desenho do Estudo	Intervenção/ Controle	Avaliação do microbioma intestinal ao longo do tempo	Número de Participantes	Condição de Saúde (Idosos)	Idade Intervalo (anos) Média ou Mediana	País	Amostra biológica
GALKIN et al. (2020)	Observacional transversal	Não	Ausente	1165 indivíduos	Saudáveis (Comunidade)	20-90 Mediana = 46	Alemanha Austria Cazaquist. China Dinamarca Espanha Estados Unidos França Suécia	Banco de dados (fezes)
LUAN et al. (2020)	Observacional longitudinal	Não	T0: início do estudo T3: 3 meses depois T6: 6 meses depois T9: 9 meses depois T12: 12 meses depois T15: 15 meses depois	75 centenários	Saudáveis (Comunidade)*	96-113 Média = 103,1	China	Fezes
BIAGI et al. (2016)	Observacional transversal	Não	Ausente	24 centenários 15 adultos	Comunidade*: - Presença de câncer (5 indivíduos) e demência (9 casos) - 8 indivíduos precisam de auxílio para se alimentar e 16 podem precisar em alguns momentos Institucionalizados*	Semi-supercentenários (105-109) Média = 106,2 Adultos (22-48) Média = 30,5	Itália	Fezes
ODAMAKI et al. (2016)	Observacional transversal	Não	Ausente	Total = 371 - 44 (até 3 anos) - 14 (4-9 anos) - 10 (10-19 anos) - 40 (20-29 anos) - 88 (30-39 anos) - 34 (40-49 anos) - 25 (50-59 anos) - 28 (60-69 anos) - 15 (70-79 anos) - 48 (80-89 anos) - 19 (90-99 anos)	Saudáveis (Comunidade)*	0-104 Média = 44,3	Japão	Fezes

Identificação das Bactérias	Resultados	Variáveis que apresentaram relação com microbioma intestinal	Variáveis do Microbioma
Sequenciamento completo do genoma da microbiota	Idosos/Centenários: ↑ <i>Bifidobacterium bifidum</i> (Espécie) ↑ <i>Campylobacter jejuni</i> (Espécie) ↓ <i>Escherichia coli</i> (Espécie) ↓ <i>Veillonella parvula</i> (Espécie)	Bactérias frequentes: <i>Bifidobacterium spp.</i> (Espécie) <i>Akkermansia muciniphila</i> (Espécie) <i>Bacteroides spp.</i> (Espécie) Bactérias com efeitos negativos frequentes: <i>Escherichia coli</i> (Espécie) <i>Campylobacter jejuni</i> (Espécie) Bactérias raras em humanos presentes nos voluntários: <i>Streptococcus equinus</i> (Espécie) <i>Chryseobacterium gallinarum</i> (Espécie) <i>Ornithobacterium rhinotracheale</i> (Espécie)	Idade Cronológica
Sequenciamento completo do genoma da microbiota	↓ Pré-morte: <i>Akkermansia muciniphila</i> (Espécie) <i>Alistipes finegoldii</i> (Espécie) <i>Alistipes shahii</i> (Espécie) <i>Bacteroides faecis</i> (Espécie) <i>Bacteroides intestinalis</i> (Espécie) ↑ Pré-morte: <i>Butyrivibrio crossotus</i> (Espécie) <i>Bacteroides stercoris</i> (Espécie) <i>Prevotella stercorea</i> (Espécie) <i>Bifidobacterii longum</i> (Espécie) <i>Ruminocium longum</i> (Espécie) Centenários: ↓ <i>Ruminococcus bromii</i> (Espécie) ↓ <i>Akkermansia muciniphila</i> (Espécie)	- Maiores mudanças no MI: 7 meses antes da morte; - MI Hainan: PRINCIPAIS ESPÉCIES: <i>Escherichia Coli</i> , <i>Prevotella Copri</i> , <i>Eubacterium Rectale</i> PRINCIPAIS GÊNEROS: <i>Bacterioides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Blautia</i> , <i>Escherichia</i> - MI Itália: PRINCIPAIS ESPÉCIES: <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Ruminococcus bromii</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> PRINCIPAIS GÊNEROS: <i>Clostridium</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Faecalibacterium</i> *Não é possível entender se a mudança era decorrente da dieta mediterrânea;	Idade Cronológica
Sequenciamento gene 16s RNA	↓ Envelhecimento: <i>Ruminococcaceae</i> (Família) <i>Lachnospiraceae</i> (Família) <i>Bacteroidaceae</i> (Família) <i>Coprococcus</i> (Gênero) <i>Roseburia</i> (Gênero) <i>Faecalibacterium</i> (Gênero) ↑ Envelhecimento: <i>Oscillospira</i> (Gênero) <i>Bacteroidales</i> (<i>Odoribacter</i> e <i>Butyricimonas</i>) (Gênero) ↑ Centenários: <i>Christensenellaceae</i> (Família) ↑ Envelhecimento Extremo (+105): <i>Synergistaceae</i> (Filo) <i>Christensenellaceae</i> (Família) <i>Eggerthella</i> (Gênero) <i>Akkermansia</i> (Gênero) <i>Anaerotruncus</i> (Gênero) <i>Bilophila</i> (Gênero)	MI no Envelhecimento: - ↑ Espécies subdominantes - Rearranjo da rede de co-ocorrência	Idade Cronológica
Sequenciamento gene 16s RNA	<4 anos: ↓ <i>Firmicutes</i> (Filo) Ao longo da vida: ↓ <i>Actinobacteria</i> (Filo) >70 anos: ↑ <i>Bacteroidetes</i> e <i>Proteobacteria</i> (Filo)	- Idades de maiores mudanças no MI = 20 e 70 anos	Idade Cronológica

Referência	Desenho do estudo	Intervenção/ Controle	Avaliação do microbioma intestinal ao longo do tempo	Número de participantes	Condição de saúde (Idosos)	Idade Intervalo (anos) Média ou Mediana	País	Amostra Biológica
CLAESSON et al. (2012)	Observacional longitudinal	Não	T0: início do estudo T1: 1 ano depois	178 idosos 13 adultos	Comunidade*: - Saudáveis (83) Institucionalizados**: - 1 vez/dia no ambulatório (20) - Cuidados Hospitalares de Curto-prazo (15) - Cuidados Residenciais de Longo-prazo (60)	Idosos (64-102) Média = 78 Adultos (28-46)	Irlanda	Fezes
CLAESSON et al. (2011)	Observacional longitudinal	Intervenção: Antibiótico recente Controle: Sem antibiótico recente	T0: início do estudo T3: 3 meses depois (avaliados 26 dos 161 idosos)	161 idosos 9 adultos	Comunidade*: - Saudáveis Institucionalizados**: - 1 vez/dia no ambulatório - Cuidados Hospitalares de Curto-prazo (< 6 semanas) - Cuidados Hospitalares de Longo-prazo (> 6 semanas)	Idosos 65-96 Média = 78	Irlanda	Fezes
BIAGI et al. (2010)	Observacional transversal	Não	Ausente	21 centenários 21 idosos (filhos centenários) 20 adultos 22 idosos	Idosos*: - Saudáveis Centenários: - Deficiência cognitiva severa ou leve - Invalidez severa ou moderada Ambos grupos utilizam diversos medicamentos.	Centenários (99-104) Média = 100,5 Idosos filhos (59-78) Média = 67,5 Adultos (25-40) Média = 31 Idosos (63-76) Média = 72,7	Itália	Fezes
JEFFERY et al. (2016)	Observacional longitudinal	Não	T0: Início do estudo T3: 3 meses depois T6: 6 meses depois T9: 9 meses depois	371 idosos 13 adultos	- Saudáveis (comunidade) - Em tratamento por 1 dia - Cuidados hospitalares de curto prazo (< 6 semanas) - Cuidados hospitalares de longo prazo (> 6 semanas)	Idosos (64-102) Média= 78	Irlanda	Fezes

Identificação das bactérias	Resultados	Variáveis que apresentaram relação com o microbioma intestinal	Variáveis do microbioma
Sequenciamento gene 16s RNA	<p>Institucionalizados ↑ <i>Bacteroidetes</i> (Filo) ↑ <i>Parabacteroides</i> (Gênero) ↑ <i>Eubacterium</i> (Gênero) ↑ <i>Anaerotruncus</i> (Gênero) ↑ <i>Lactonifactor</i> (Gênero) ↑ <i>Coprobacillus</i> (Gênero)</p> <p>Comunidade: ↓ <i>Firmicutes</i> (Filo) <i>Lachnospiraceae</i> (Família): ↑ <i>Coprococcus</i> (Gênero) ↑ <i>Roseburia</i> (Gênero)</p> <p>- PcoA (Unifrac - β-diversidade): separação entre pessoas vivendo na comunidade e institucionalizadas.</p>	<p>- Efeitos da dieta = após 1 ano de institucionalização; - Os marcadores inflamatórios TNF-α, IL-6 e IL-8 estão mais elevados nos indivíduos institucionalizados; - PCoA (Unifrac - β-diversidade): separação entre indivíduos da comunidade e institucionalizados.</p>	Dieta Marcadores Inflamatórios Institucionalização
Sequenciamento gene 16s RNA	<p>Idosos: Domínio de Bacteroidetes (Filo), seguido em menor proporção por <i>Firmicutes</i> (Filo) Mais abundantes: <i>Faecalibacterium</i> spp., <i>Ruminococcus</i> spp., <i>Roseburia</i> spp. e <i>Bifidobacterium</i>, <i>Clostridium</i> clusters IV e XIVa (Gênero)</p> <p>Adultos: ↑ <i>Firmicutes</i>: <i>Bacteroidetes</i> (Filo)</p> <p>Uso de Antibióticos: ↑ <i>Faecalibacterium</i> e <i>Ruminococcus</i> (Gênero) ↑ <i>Bacteroidetes</i> (Filo) ↓ <i>Firmicutes</i> (Filo) ↓ <i>Proteobacteria</i> (Filo) ↑ <i>Parabacteroides</i> (Gênero) ↓ <i>Actinobacteria</i> (Filo)</p>	<p>- Mudanças no MI entre idosos e jovens está principalmente associado a <i>Bacteroidetes</i>, <i>Alistipes</i> e <i>Parabacteroides</i>; - <i>Clostridium</i> do cluster IV são os mais abundantes em idosos dentre os <i>Clostrídios</i>; Uso de ATB Claritromicina: Dose 250mg: ↓ <i>Bacteroidetes</i> e <i>Parabacteroides</i> ↑ proporção de <i>Firmicutes</i> (<i>Alistipes</i>); Dose 500 mg: ↑ proporção de <i>Bacteroidetes</i> e <i>Parabacteroides</i> ↓ proporção de <i>Firmicutes</i> (<i>Alistipes</i>); - O MI se mostra estável ao longo de 3 meses em 85% dos 26 conjuntos de dados analisados.</p>	Idade Cronológica Antibióticos
Sequenciamento gene 16S RNA (HITChip) PCR quantitativa dos genes 16s RNA (grupo <i>Clostridium leptum</i> , gênero <i>Bifidobacterium</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> e gênero <i>Methanobrevibacter</i>)	<p>Adultos/Idosos: 95% <i>Bacteroidetes</i> e <i>Firmicutes</i> (Filo) Frações menores de <i>Actinobactéria</i> e <i>Proteobactéria</i> (Filo)</p> <p>Centenários: 93% <i>Bacteroidetes</i> e <i>Firmicutes</i> (Filo) ↑ <i>Proteobactérias</i> (Filo) ↑ <i>Eubacterium limosum</i> (Espécie) ↓ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (Espécie)</p>	<p>- Composição/diversidade MI sem relação linear com idade; - Mudança na composição do MI: 75 a 80 anos; - Centenários - correlação: ↑IL-6 VS. alteração MI.</p>	Idade Cronológica
Sequenciamento gene 16s RNA	<p>Grupo de OTUs mais comuns: <i>Bacteroides</i> (gênero) <i>Alistipes</i> (gênero) <i>Parabacteroides</i> (gênero) <i>Faecalibacterium</i> (gênero) <i>Ruminococcus</i> (gênero)</p> <p>OTUs associados a dieta rica em fibra: <i>Coprococcus</i> (gênero) <i>Prevotella</i> (gênero) <i>Catenibacterium</i> (gênero)</p> <p>OTUs associados a institucionalização: <i>Anaerotruncus</i> (gênero) <i>Desulfivibrio</i> (gênero) <i>Coprobacillus</i> (gênero)</p>	<p>- Há associação entre composição do MI e o onde o indivíduo mora; - Foi observada correlação entre OTUs e padrões dietéticos de alto consumo de fibras e gordura saturada; - Mudanças do MI em T6 de indivíduos institucionalizados estáveis (sem alterações significativas entre T0 e T3) pode sugerir que as mudanças no MI são acumulativas; - A mudança para cuidados médicos de longa permanência alteram os OTUs do MI em um prazo de 18 meses.</p>	Idade cronológica Dieta

Referência	Desenho do estudo	Intervenção/ Controle	Avaliação do microbioma intestinal ao longo do tempo	Número de participantes	Condição de saúde (Idosos)	Idade Intervalo (anos) Média ou mediana	País	Amostra biológica
GHOSH et al. (2020)	Intervenção	Intervenção: dieta mediterrânea (MedDiet) Controle: Sem alteração da dieta	T0: início do estudo T12: 12 meses depois da intervenção	612 idosos	Saudáveis e Pré-Frágeis (Comunidade)*	65-79 Mediana = 68	Reino Unido França Holanda Itália Polônia	Fezes
AN et al. (2019)	Intervenção	Intervenção: Prebiótico (pectina extraída da beterraba) Controle: Maltodextrina	T0: Início intervenção T4: 4 semanas depois	52 adultos 48 idosos	Saudáveis (Comunidade)*	Adultos (18-40) Idosos (65-75)	Holanda	Fezes
ALFA et al. (2018)	Intervenção	Intervenção: Prebiótico (derivado da batata) Controle: Amido de milho	T0: início da intervenção T12: 12 semanas depois	52 idosos 42 adultos	Saudáveis (Comunidade e Institucionalizados)*	Idosos (70-96) Média = 78,4 Adultos (30-50) Média = 41,6	Canadá	Fezes
VALENTINI et al. (2015)	Intervenção	Intervenção: Dieta + probiótico (bactérias liofilizadas) Controle: Alteração na dieta	T0: Início intervenção T56: 56 dias depois	62 idosos	Saudáveis (Comunidade)*	65-85 Média: 70,1	França Alemanha Itália	Fezes
LAHTINEN et al. (2012)	Intervenção	Intervenção: Queijo com probiótico Controle: Queijo sem probiótico	T2: 2 semanas depois de consumir o queijo sem probiótico T4: 4 semanas depois de consumir o queijo com probiótico T6: 2 semanas depois de consumir o queijo sem probiótico	31 idosos	Saudáveis (Institucionalizados)*	72-103 Mediana = 86	Finlândia	Fezes

Identificação das bactérias	Resultados	Variáveis que apresentaram relação com o microbioma intestinal	Variáveis do microbioma
Sequenciamento gene 16s RNA	<p>↑ Após intervenção: <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (Espécie) <i>Roseburia hominis</i> (Espécie) <i>Eubacterium</i> (<i>E. rectale</i>, <i>E. eligens</i>, <i>E. xylanophilum</i>) (Espécie) <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> (Espécie) <i>Prevotella copri</i> (Espécie) <i>Anaerostipes hadrus</i> (Espécie)</p> <p>↓ Após intervenção: <i>Ruminococcus torques</i> (Espécie) <i>Collinsella aerofaciens</i> (Espécie) <i>Coprococcus comes</i> (Espécie) <i>Dorea formicigenerans</i> (Espécie) <i>Clostridium ramosum</i> (Espécie) <i>Veillonella dispar</i> (Espécie) <i>Flavonifractor plautii</i> (Espécie) <i>Actinomyces lingnae</i> (Espécie)</p>	<p>PCoA Dieta e Microbioma (T0) - Grupos: 1) Italians, 2) UK and French, 3) Netherlands and Poland (Fig 1A e 1B).</p> <p>Procrustes Analysis (T0): associação da dieta (↑ ingestão de fibras, vitaminas (C, B6, B9, tiamina) e minerais (Cu, K, Fe, Mn, Mg)) com o microbioma (OTUs apresentaram associações positivas com fibras, carboidratos, proteínas vegetais, vitamina C, ácidos graxos poliinsaturados e negativas com gorduras, álcool e açúcar)</p> <p>- A adesão da dieta está associada com aumento de bactérias que tem impactos positivos na saúde, da mesma forma, tem redução de bactérias associados a impactos negativos.</p> <p>Adesão à dieta: ↓ Marcadores inflamatórios (IL-2 e MiP-1b) ↓ Sintomas da síndrome da fragilidade ↓ Liberação de bile ↓ Metabólitos com impacto negativo na saúde (p-cresol, etanol e dióxido de carbono) ↑ Função cognitiva ↑ AGCC</p>	Dieta
Sequenciamento do gene 16S rRNA	<p>↑ Coriobacteriaceae não cultivados (Família) ↑ Lachnospiraceae UCG-008 (Família) ↑ <i>Enterorhabdus</i> (Gênero) ↑ <i>Ruminiclostridium 6</i> (Gênero) ↑ <i>Mogibacterium</i> (Gênero)</p>	<p>- Antes da intervenção: diferença significativa na abundância relativa de 5 gêneros (<i>Enterorhabdus</i>, <i>Ruminiclostridium 6</i>, <i>Coriobacteriaceae</i>, <i>Mogibacterium</i> e <i>Lachnospiraceae UCG-008</i>) entre adultos e idosos</p> <p>- Após intervenção: aumento de <i>Ruminiclostridium 6</i> (gênero) no grupo intervenção;</p> <p>- A suplementação de pectina não alterou a composição e atividade do MI, AGCCs e COVs significativamente em nenhum dos grupos.</p>	Dieta Suplementação prebiótica
Sequenciamento gene 16S RNA	<p>Antes intervenção: ↑ Proteobacteria (Filo) - <i>Escherichia coli/Shigella</i> (Espécie)</p> <p>Após intervenção: ↓ Proteobacteria (Filo) ↑ <i>Bifidobacterium</i> (Gênero)</p>	<p>- T0 idosos: ↑ Proteobacteria (<i>Escherichia coli/Shigella</i>)</p> <p>- T14 idosos: ↑ <i>Bifidobacterium</i></p> <p>- Intervenção: aumento <i>Bifidobacterium</i> em ambos os grupos.</p>	Dieta Suplementação prebiótica
Sequenciamento gene 16S RNA	<p>Suplementação Probiótica: ↑ <i>Bifidobactérias</i> (Gênero)</p>	<p>- A dieta RISTOMED reduziu a VHS, os níveis plasmáticos de colesterol e glicose;</p> <p>- A adição de VSL #3 reduziu a ESR e melhorou os níveis plasmáticos de folato, vitamina B12 e homocisteína;</p> <p>- Nenhuma das intervenções alterou os marcadores inflamatórios;</p> <p>- Em participantes com inflamação de baixo grau no início do estudo, a adição de VSL #3 aumentou as bifidobactérias e melhorou os níveis de folato e vitamina B12 em comparação com o subgrupo 1 (indivíduos sem inflamação).</p>	Dieta Suplementação probiótica
PCR quantitativa dos genes 16s RNA (<i>Clostridium difficile</i> , <i>Clostridium cluster XIV</i> , <i>F. prausnitzii</i> , <i>L. rhamnosus</i> e <i>L. acidophilus</i>)	<p>Suplementação Probiótica: ↓ <i>Clostridium difficile</i> (Espécie) ↑ <i>L. acidophilus</i> (Espécie) ↑ <i>L. rhamnosus</i> (Espécie)</p>	<p>- O probiótico foi associado a mudanças específicas no MI (subpopulações específicas de lactobacilos intestinais e <i>C. difficile</i>)</p>	Dieta Suplementação probiótica

Quadro 1: Quadro resumo dos resultados

4.4 SUPLEMENTAÇÃO PREBIÓTICA E PROBIÓTICA

Em relação à suplementação de prebióticos e probióticos foi observado que elas podem atuar positivamente na modulação do microbioma intestinal através da administração diária desses compostos. VALENTIN et al. (2015) e LAHTINEN et al. (2012) demonstraram alterações no microbioma intestinal a partir da suplementação probiótica. O uso de probióticos também foi associado à redução nos níveis de *Clostridium difficile*, principal causadora de doenças gastrointestinais em idosos (LAHTINEN et al., 2012).

Sobre as intervenções com prebióticos, AN et al. (2019) demonstrou que o uso do prebiótico pectina não apresentou efeitos significativos no microbioma intestinal. Em contraponto, no estudo de ODAMAKI et al. (2016) a ingestão prebiótica foi relacionada ao aumento de *Bifidobacterium*, promovendo melhor regulação inflamatória e ALFA et al. (2018) observou redução dos efeitos patogênicos das *Proteobacterias*, filo comumente encontrado em maior quantidade em idosos.

4.5 DIETA

Além disso, foi observada uma importante alteração do microbioma intestinal após mudança do padrão dietético. GHOSH et al. (2020), demonstrou que a adesão à dieta mediterrânea causou impacto na composição do microbioma: o aumento de fibras, carboidratos, proteínas vegetais, vitamina C e ácidos graxos poliinsaturados na dieta apresentou associações positivas com alguns OTUs. A redução no consumo de gorduras, álcool e açúcar se associou negativamente às bactérias do microbioma intestinal. Essas alterações no microbioma também refletiram na melhora das funções cognitivas, redução da síndrome da fragilidade e marcadores inflamatórios (IL-2 e Mip-1b) (GHOSH et al., 2020).

Em relação às análises de dados feitas a partir de amostras fecais para avaliar ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), componente essencial na manutenção do equilíbrio bacteriano no microbioma, não houve alteração a partir da suplementação prebiótica (AN et al., 2019). Por outro lado, GHOSH et al. (2020) demonstrou alterações nos níveis de AGCC com a adesão à dieta mediterrânea.

4.6 ANTIBIÓTICOS

CLAESSON et al. (2011) avaliou que o uso de antibióticos, amplamente utilizado no envelhecimento, também causa modificações na composição do microbioma: aumento dos gêneros *Faecalibacterium*, *Ruminococcus* e *Parabacteroides* e dos filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*. Em complemento ao estudo, ao observar que o antibiótico Claritromicina foi administrado mais de uma vez entre os casos analisados, CLAESSON et al. (2011) observou que nas doses de 250mg havia diminuição da proporção de *Bacteroidetes* e *Parabacteroides* e aumento de Firmicutes, enquanto nas doses de 500mg a reação no microbioma intestinal era oposta.

5. DISCUSSÃO

Esse estudo é uma revisão da literatura de 13 artigos originais que avaliaram a composição do microbioma intestinal e fatores relacionados à ela. Como principais resultados, foram observadas as características da estrutura do microbioma intestinal em idosos e as variáveis que exercem influência em sua composição, tendo a dieta como variável de maior influência nesse processo.

Os idosos apresentam quantidades de microrganismos comensais associados à saúde reduzidos, como bacteroides, bifidobactérias e lactobacilos, enquanto as quantidades de oportunistas como enterobactérias, *Clostridium perfringens* e *Clostridium difficile* aumentam em idosos (NAGPAL et al., 2018). Ao analisar os

microrganismos que compõem o microbioma intestinal, é possível observar que a proporção entre Bacteroidetes e Firmicutes deve ser equilibrada para promover um ambiente mais saudável (KHO et al., 2018). XU et al. (2015) mostra que a proporção de Bacteroidetes e Firmicutes também pode aumentar em decorrência de uma dieta com baixa energia, com restrição de gorduras e carboidratos e perda de peso recente.

A família *Lachnospiraceae*, pertencente ao filo Firmicutes, com o grupo correspondente do gênero *Lachnospiraceae NK4A136* e o gênero *Lachnospira* foram associadas à saúde. Essas bactérias têm sido associadas à proteção contra câncer de cólon em humanos, provavelmente pela alta produção de ácido butírico, mas também podem ter ligação com a prevalência de obesidade (STADLBAUER et al., 2020). BIAGI et al. (2016) associou negativamente a família *Lachnospiraceae* com a idade, acompanhado do aumento de espécies subdominantes e rearranjo da rede de ocorrência bacteriana no microbioma intestinal. Já CLAEISSON et al. (2012) ilustrou a presença em maior quantidade de bactérias da família *Lachnospiraceae* em idosos residentes da comunidade quando comparado à institucionalizados, podendo representar uma associação positiva com a saúde.

O gênero *Akkermansia* também demonstrou ter efeito protetor para a saúde do hospedeiro e está diretamente associado ao processo de saúde-doença. O efeito protetor da *Akkermansia* parece diminuir com o envelhecimento, como elucidado por ZHOU et al. (2020). Esse resultado vai de acordo ao discutido por LUAN et al. (2020), no qual há redução da *Akkermansia* em centenários e nos meses que antecederam a morte dos voluntários do estudo. Em contraponto, BIAGI et al. (2016) ilustra o aumento da abundância desse gênero bacteriano em centenários extremos, ou seja, com idade igual ou superior a 105 anos.

Alguns estudos apresentam resultados controversos, como expôs BIAGI et al. (2013), mostrando que o envelhecimento do microbioma pode não seguir um padrão e varia de acordo com a localização geográfica e idade dos participantes, uma vez que resultados desiguais foram observados em populações idosas de diferentes países. GHOSH et al. (2020) comprova essa questão em sua análise, visto que os perfis da

dieta e do microbioma co-variam e diferiram entre os cinco países europeus presentes na linha de base do estudo.

No presente estudo, houve diferença de composição do microbioma intestinal dos idosos que moravam na mesma cidade, mas em ambientes diferentes: institucionalizados ou em casa. BIAGI et al. (2013) mostra que a composição do microbioma intestinal foi correlacionada principalmente com as diferentes dietas de idosos da comunidade e institucionalizados. Os cuidados residenciais estão associados ao elevado consumo de gorduras saturadas e açúcares, e consiste em uma dieta pobre em vegetais (CLAESSON et al., 2012). As diferenças relacionadas à institucionalização podem ser explicadas pelas mudanças que a acompanham como a diminuição da autonomia, diminuição da atividade física, restrição à espaços fechados e construídos e alteração dietética involuntária, além de quadros patológicos.

O presente estudo também ilustrou que a utilização de antibióticos provocou alterações no microbioma intestinal. Os antibióticos, além de afetar populações bacterianas patogênicas também afetam microrganismos simbióticos e a eficácia das respostas imunes do hospedeiro, com a ativação da cascata inflamatória mediada por receptores imunes e epiteliais (FRANCINO, 2016). PALLEJA et al. (2018) cita que o microbioma intestinal é resiliente para algumas administrações, porém a recuperação do microbioma intestinal depende de fatores ambientais, genéticos e das condições que ocorreu a administração. Além disso, deve ser considerado que, em muitos casos, a administração de antibióticos em idosos é feita em associação com outros medicamentos, fenômeno conhecido como polifarmácia. Os estudos na área ainda são limitados e devem ser feitas maiores análises dos reais efeitos da polifarmácia nos idosos.

Em relação aos fatores que podem modificar o microbioma intestinal, em adição ao apresentado acima, foram analisados 5 estudos de intervenção, sendo que apenas 1 deles levou somente a dieta em consideração e 4 deles associaram suplementação prebiótica ou probiótica. A intervenção de maior efeito no microbioma intestinal foi a dieta do mediterrâneo (GHOSH et al., 2020), que é rica em alimentos *in natura*, conseqüentemente em fibras, vitaminas, minerais e ácidos graxos poliinsaturados. A

partir disso, foi observado também o aumento de ácidos graxos de cadeia curta que, como mostra WANG et al. (2017), é importante para o bom funcionamento e manutenção da microbiota intestinal já que regula a motilidade intestinal, a homeostase e tem efeitos antiinflamatórios. Esses efeitos antiinflamatórios são provenientes do metabolismo do butirato que ajuda a equilibrar as citocinas inflamatórias que aumentam com a imunossenescência (MATT et al., 2018).

Como mostra ZMORA et al. (2019), há muitos fatores da dieta que podem modificar a composição do microbioma, como fatores socioculturais, quantidade de nutrientes e ambiente. A mudança no microbioma pode ser rápida com adoção de dietas muito diferentes do habitual (DAVID et al., 2014) Contudo, a modificação do microbioma costuma durar apenas enquanto durar a intervenção, sugerindo que as mudanças dietéticas precisam ser permanentes para manutenção do efeito.

Uma dieta rica em fibras também está associada ao aumento na produção de ácidos graxos de cadeia curta. MAKKI et al. (2018) ilustra que uma dieta rica em proteínas e baixa em carboidratos provoca redução no nível dos ácidos graxos de cadeia curta e leva a um aumento na produção de metabólitos derivados da fermentação de aminoácidos, corroborando com os resultados obtidos por GHOSH et al. (2020). *Eubacterium rectale*, importante bactéria produtora de butirato, aumentou com o consumo da dieta mediterrânea (GHOSH et al., 2020). Em contrapartida, foi associada também ao declínio cognitivo (STADLBAUER, et al., 2020).

Por outro lado, estudos com prebióticos e probióticos apresentam resultados contraditórios. Como foi observado, em alguns estudos o microbioma intestinal ficou sem nenhuma alteração, mas em outros ocorreram algumas mudanças. Entretanto, as alterações foram em espécies específicas e não chegaram a demonstrar alteração da estrutura global do microbioma intestinal.

Alguns aspectos que podem estar sub relatados nos estudos também poderiam ajudar a explicar a composição do microbioma intestinal de idosos. Um deles é o uso de medicamentos não-antibióticos. Alguns medicamentos comumente usados pela população - inclusive por idosos - como a metformina, usada no tratamento de diabetes tipo 2 e os inibidores da bomba de prótons, usado para doenças estomacais, alteram o

microbioma intestinal. Como mostra WEERSMA et al. (2020), os inibidores de bomba de prótons alteraram em torno de 20% do microbioma intestinal, reduzindo bactérias comensais (*Ruminococcaceae* e *Bifidobacteriaceae*) e aumentando bactérias das famílias *Enterobacteriaceae*, *Enterococcaceae* e *Lactobacillaceae*. Além disso, o estudo também observa que a metformina alterou 80 espécies que compõe o microbioma intestinal, dentre elas aumentou *Escherichia coli* e reduziu *Intestinibacter*. Somado à isso, não apenas os medicamentos podem alterar o microbioma intestinal, como este, em resposta, também pode modular a eficiência e toxicidade das drogas (MAIER et al, 2018).

A brevidade da descrição do estado de saúde dos idosos voluntário também impossibilita avaliar seu efeito no microbioma intestinal. SERRANO-VILLAR et al. (2016) analisa que, até o momento, há 50 patologias distintas que podem estar associadas a modificações estruturais no microbioma intestinal. Os mesmos autores ainda demonstram que cada enfermidade está associada a alterações específicas no microbioma intestinal, não havendo uma única alteração universal relacionada à quadros patológicos.

A imunosenescência também causa danos ao equilíbrio entre microbioma intestinal e sistema imunológico. Principal responsável pela manutenção da homeostase intestinal, a barreira intestinal interage constantemente com o sistema imunológico, sendo capaz de modular a tolerância imunológica do hospedeiro, principalmente à microrganismos benéficos ao microbioma e a necessidade de proteção contra patógenos (O'TOOLE et al., 2018). Dentre os estudos analisados pelo presente trabalho, apenas alguns levaram em consideração a avaliação de marcadores inflamatórios. Considerando as interações diretas entre micro-organismos e a parede intestinal, a avaliação dos marcadores inflamatórios deveria estar presente em todos os estudos para avaliar de fato as condições de saúde do idoso. Nos estudos em que isso foi levado em consideração, os marcadores apresentaram melhores índices após intervenções dietéticas (GHOSH et al., 2020) e índices alterados nos idosos centenários com mudanças no microbioma intestinal (BIAGI et al., 2010) e indivíduos institucionalizados (CLAESSON et al., 2012).

Em complemento ao exposto acima, temos que boa parte dos estudos analisados no presente trabalho não acompanharam indivíduos ao longo do tempo, ou seja, não podemos afirmar que a idade é causa da alteração do microbioma intestinal ou essa alteração que levou os indivíduos à longevidade. Além disso, pelos resultados obtidos é possível observar um debate sobre qual seria o ponto de virada da composição do microbioma intestinal, já que inicialmente a idade considerada era de 60 anos, mas atualmente há indícios de que as transformações ocorrerão apenas após os 70 anos (ODAMAKI et al., 2016; BIAGI et al., 2010).

Por fim, a falta de definições sobre o estado de saúde dos idosos representou grande limitação na análise dos resultados obtidos. Os motivos e condições da institucionalização também não foram identificados em grande parte dos estudos e, por isso, não foi possível traçar as principais patologias e fatores limitantes na saúde e autonomia dos idosos participantes.

6. CONCLUSÃO

O aumento da expectativa de vida da população mundial trouxe novos desafios sobre as transformações corporais ao longo do processo de envelhecimento. Apesar de resultados controversos, os estudos acerca do microbioma intestinal e as variáveis que promovem modificações na comunidade microbiana associadas à idade se mostram promissores. Eles demonstram que há uma mudança na composição do microbioma intestinal com a idade e os principais fatores associados a isso são a dieta, idade cronológica, medicamentos, ambiente e senescência. Dessa forma, é de suma importância a realização de mais estudos, sobretudo longitudinais melhor controlados, envolvendo o microbioma intestinal, permitindo o avanço do conhecimento acerca dos mecanismos e alterações do microbioma intestinal humano e como isso se modifica através dos diversos ciclos da vida, objetivando a melhoria da qualidade de vida, longevidade e a prevenção de doenças associadas ao microbioma intestinal.

7. REFERÊNCIAS

Alfa MJ, Strang D, Tappia PS, Graham M, Van Domselaar G, Forbes JD, et al. A randomized trial to determine the impact of a digestion resistant starch composition on the gut microbiome in older and mid-age adults. *Clinical Nutrition*. 2018; 37(3), 797-807.

Aleman FDD, Valenzano DR. Microbiome evolution during host aging. *PLoS pathogens*. 2019; 15(7), e1007727.

An R, Wilms E, Smolinska A, Hermes GD, Masclee AA, de Vos P, et al. Sugar beet pectin supplementation did not alter profiles of fecal microbiota and exhaled breath in healthy young adults and healthy elderly. *Nutrients*. 2019; 11(9), 2193.

Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, et al. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PloS one*. 2010; 5(5), e10667.

Biagi E, Candela M, Turrioni S, Garagnani P, Franceschi C, Brigidi P. Ageing and gut microbes: perspectives for health maintenance and longevity. *Pharmacological research*. 2013; 69(1), 11-20.

Biagi E, Franceschi C, Rampelli S, Severgnini, M, Ostan R, Turrioni S, et al. Gut microbiota and extreme longevity. *Current Biology*. 2016; 26(11), 1480-1485.

Carmody RN, Bisanz JE, Bowen BP, Maurice CF, Lyalina S, Louie KB, et al. Cooking shapes the structure and function of the gut microbiome. *Nature microbiology*. 2019; 4(12), 2052-2063.

Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; 108(Supplement 1), 4586-4591.

Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE O'connor EM, Cusack S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012; 488(7410), 178-184.

David LA., Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505(7484), 559-563.

Francino MP. Antibiotics and the human gut microbiome: dysbioses and accumulation of resistances. *Frontiers in microbiology*. 2016; 6, 1543.

Fülöp T, Larbi A, Witkowski JM. Human inflammaging. *Gerontology*. 2019; 65(5), 495-504.

Galkin F, Mamoshina P, Aliper A, Putin E, Moskalev V, Gladyshev VN, Zhavoronkov, A. Human gut microbiome aging clock based on taxonomic profiling and deep learning. *Iscience*. 2020; 23(6), 101199.

Ghosh TS, Rampelli S, Jeffery IB, Santoro A, Neto M, Capri M, et al. Mediterranean diet intervention alters the gut microbiome in older people reducing frailty and improving health status: the NU-AGE 1-year dietary intervention across five European countries. *Gut*. 2020; 69(7), 1218-1228.

Ianiro G, Tilg H, Gasbarrini A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and evil. *Gut*. 2016; 65(11), 1906-1915.

Jeffery IB, Lynch DB, O'toole PW. Composition and temporal stability of the gut microbiota in older persons. *The ISME journal*. 2016; 10(1), 170-182.

Johnson AJ, Vangay P, Al-Ghalith GA, Hillmann BM, Ward TL, Shields-Cutler RR, et al. Daily sampling reveals personalized diet-microbiome associations in humans. *Cell host & microbe*. 2019; 25(6), 789-802.

Johnson AJ, Zheng JJ, Kang JW, Saboe A, Knights D, Zivkovic AM. A guide to diet-microbiome study design. *Frontiers in Nutrition*. 2020; 7.

Kelder T, Stroev JHM, Bijlsma S, Radonjic M, Roeselers G. Correlation network analysis reveals relationships between diet-induced changes in human gut microbiota and metabolic health. *Nutrition & diabetes*. 2014; 4(6), e122-e122.

Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome—a potential controller of wellness and disease. *Frontiers in microbiology*. 2018; 9, 1835.

Lahtinen SJ, Forssten S, Aakko J, Granlund L, Rautonen N, Salminen S, et al. Probiotic cheese containing *Lactobacillus rhamnosus* HN001 and *Lactobacillus acidophilus* NCFM® modifies subpopulations of fecal lactobacilli and *Clostridium difficile* in the elderly. *Age*. 2012; 34(1), 133-143.

Luan Z, Sun G, Huang Y, Yang Y, Yang R, Li C, et al. Metagenomics Study Reveals Changes in Gut Microbiota in Centenarians: A Cohort Study of Hainan Centenarians. *Frontiers in microbiology*. 2020; 11, 1474.

Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. *Nature*. 2018; 555(7698), 623-628.

Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell host & microbe*. 2018; 23(6), 705-715.

Mangiola F, Nicoletti A, Gasbarrini A, Ponziani FR. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22(21), 7404-7413.

Maranduba CMD, De Castro SBR, Souza GTD, Rossato C, da Guia FC, Valente MAS, et al. Intestinal microbiota as modulators of the immune system and neuroimmune system: impact on the host health and homeostasis. *Journal of immunology research*, 2015.

Matt SM, Allen JM, Lawson MA, Mailing LJ, Woods JA, Johnson RW. Butyrate and dietary soluble fiber improve neuroinflammation associated with aging in mice. *Front. Immunol*. 2018; v.9, n.1832.

Morgun A, Dzutsev A, Dong X, Greer RL, Sexton DJ, Ravel J, et al. Uncovering effects of antibiotics on the host and microbiota using transkingdom gene networks. *Gut*. 2015; 64(11), 1732-1743.

Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, Wang S, Singh R, Kavanagh K, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutrition and healthy aging*. 2018; 4(4), 267-285.

Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao JZ, et al. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC microbiology*. 2016; 16(1), 1-12.

O'Toole PW, Jeffery IB. Microbiome–health interactions in older people. *Cellular and molecular life sciences*. 2018; 75(1), 119-128.

Palleja A, Mikkelsen KH, Forslund SK, Kashani A, Allin KH, Nielsen T, et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nature microbiology*. 2018; 3(11), 1255-1265.

Serrano-Villar S, Rojo D, Martínez-Martínez M, Deusch S, Vázquez-Castellanos JF, Sainz T, et al. HIV infection results in metabolic alterations in the gut microbiota different from those induced by other diseases. *Scientific reports*. 2016; 6, 26192.

Stadlbauer, V., Engertsberger, L., Komarova, I., Feldbacher, N., Leber, B., Pichler, G., ... & Horvath, A. Dysbiosis, gut barrier dysfunction and inflammation in dementia: A pilot study. *BMC Geriatr.* 2020; 20, 248.

Valentini L, Pinto A, Bourdel-Marchasson I, Ostan R, Brigidi P, Turrone S, et al. Impact of personalized diet and probiotic supplementation on inflammation, nutritional parameters and intestinal microbiota–The “RISTOMED project”: Randomized controlled trial in healthy older people. *Clinical Nutrition.* 2015; 34(4), 593-602.

Vemuri R, Gundamaraju R, Shastri MD, Shukla SD, Kalpurath K, Ball M, et al. Gut microbial changes, interactions, and their implications on human lifecycle: An ageing perspective. *BioMed research international.* 2018.

Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering.* 2017; 3(1), 71-82.

Wassermann B, Müller H, Berg, G. An apple a day: which bacteria do we eat with organic and conventional apples?. *Frontiers in microbiology.* 2019; 10, 1629.

Weersma R, Zhernakova A, Fu J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut.* 2020; 69, 1510-151.

Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *British Journal of Nutrition.* 2015; 113, S1-S5.

Yatsunenko T, Rey F, Manary M, Trehan I, Dominguez-Bello M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012; 486(7402): 222-227.

Zhou Q, Zhang Y, Xiaoxia W, Yang R, Zhu X, et al. Gut bacteria *Akkermansia* is associated with reduced risk of obesity: evidence from the American Gut Project. *Nutrition & Metabolism.* 2020; v. 17, n. 1, p. 1-9.

Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nature reviews; Gastroenterology & Hepatology.* 2019; v. 16, p. 35-56.