

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública
Graduação em Nutrição

Efeitos da alimentação na microbiota intestinal humana
e em fatores de inflamação sistêmica: uma revisão
bibliográfica

Fabiana Gusmão Mairo
Giovanna Ignotti Pellegrino

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de
Conclusão Curso II – 0060029, como requisito
parcial para a graduação no Curso de Nutrição

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero

São Paulo
2019

Efeitos da alimentação na microbiota intestinal humana e em fatores de inflamação sistêmica: uma revisão bibliográfica

Fabiana Gusmão Mairo
Giovanna Ignotti Pellegrino

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de
Conclusão Curso II – 0060029, como requisito
parcial para a graduação no Curso de Nutrição

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero

São Paulo
2019

Pellegrino GI, Mairo FG. Efeitos da alimentação na microbiota intestinal humana e em fatores de inflamação sistêmica: uma revisão bibliográfica. (Trabalho de Conclusão de Curso – Curso de Graduação em Nutrição). São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2019.

RESUMO

Os impactos da alimentação na saúde e na incidência de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) representam temas de grande relevância no contexto da saúde pública. No decorrer dos últimos anos, têm se descoberto uma relação importante entre alimentação e saúde intestinal humana, de modo que o que se come pode influenciar e modular a microbiota intestinal, interferindo na ocorrência de DCNT, na qualidade de vida e na saúde dos indivíduos. O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica por meio da coleta de artigos científicos relacionados à influência da alimentação na modulação da microbiota intestinal e da inflamação sistêmica, e suas repercussões na saúde humana. Pode-se concluir que alguns nutrientes como lipídeos e carboidratos não digeríveis e determinados padrões alimentares, como alto o consumo de frutas, hortaliças e alimentos fermentáveis, principalmente, a longo prazo, tem impacto na modulação da microbiota intestinal, nos fatores de inflamação e, conseqüentemente, na saúde humana.

Palavras-chave: microbiota, intestinal, humana, inflamação, alimentos, nutrientes, padrões alimentares

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.....	12
Figura 2.....	14
Figura 3.....	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.....	17
Tabela 2.....	27

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

↑: Aumento/maior

↓: Diminuição/menor

[]: Concentração

DCNT: Doenças crônicas não transmissíveis

DHA: Ácido graxo docosahexaenoico

EPA: Ácido graxo Eicosapentaenoico

FOS: Frutooligossacarídeos

GLP-1: Peptídeo do tipo glucagon 1

GOS: Galactooligossacarídeos

IL1-β: Interleucina 1 beta

IL-6: Interleucina 6

LBP: Proteína de ligação ao LPS

LDL: Lipoproteínas de baixa densidade

LPS: Lipopolissacarídeo

PUFA: ácidos graxos poli-insaturados

PYY: Peptídeo YY

TLR: Receptor do tipo Toll

TLR-4: Receptor do tipo Toll 4

TNF-α: Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1. Introdução.....	5
2. Objetivo.....	7
3. Metodologia.....	7
4. Resultados.....	8
4.1- Interação: microbiota, nutrientes, hospedeiro.....	8
4.2- Endotoxemia metabólica.....	9
4.3- Efeitos dos nutrientes na microbiota.....	10
4.4- Padrões alimentares, alimentos e seus efeitos na microbiota.....	19
5. Discussão.....	29
6. Conclusões.....	30
7. Implicação para a prática no campo de atuação.....	30
8. Referências.....	32

1. INTRODUÇÃO

No decorrer dos últimos anos, a microbiota intestinal vem recebendo maior atenção e se tornando cada vez mais um tema estudado. Apesar dos microrganismos presentes no intestino já serem explorados há algumas décadas, as investigações sobre os papéis e a importância desses microrganismos têm atraído ainda mais atenção de pesquisadores. Esse tema representa fonte potencial de novas terapias e de intervenções em doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como obesidade, diabetes tipo 2, hepatopatias, câncer e doenças inflamatórias. (CANI, 2018; CANI e EVERARD, 2016)

A microbiota intestinal humana refere-se a todos os microrganismos constituintes da comunidade microbiana do trato gastrointestinal, como bactérias, archaea, fungos e protistas, enquanto o termo “microbioma”, refere-se aos genes codificados pelos microrganismos. (CANI, 2018) A microbiota é um ecossistema metabolicamente ativo, que consiste em centenas de milhares de microrganismos, que colonizam o trato gastrointestinal logo após o nascimento, e estabelecem uma relação dinâmica de benefícios mútuos com o organismo humano, resultando na manutenção de condições imunológicas, metabólicas, de digestão e absorção de nutrientes. Após a colonização inicial, diversos fatores podem ser determinantes para que ocorram mudanças definitivas no padrão da microbiota, como o tipo de parto e amamentação, estilo de vida, dieta, condições higiênicas e ambientais, histórico do uso de antibióticos e vacinação. (PASSOS e MORAES-FILHO, 2017) Além disso, fatores ambientais também podem afetar essa composição, como pH, níveis de oxigênio, disponibilidade de nutrientes, atividade de água e temperatura. (MILANI *et al*, 2017)

Um dos papéis principais da microbiota é atuar como barreira aos agentes agressores, cobrindo a superfície do trato digestivo e impedindo a entrada de patógenos na mucosa intestinal. Por isso, ela é composta por mais de mil e quinhentas espécies, distribuídas em mais de cinquenta filos diferentes como *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Efusobacteria*, *Verrucomicrobia*, entre outros. (PASSOS e MORAES-FILHO, 2017; CANI e EVERARD, 2016; WISNIEWSKI *et al*, 2019; BAMBERGER *et al*, 2018; COSTANTINI *et al*, 2017)

O equilíbrio da microbiota intestinal é de extrema importância para a saúde humana, mas alguns fatores como hábitos alimentares, tratamento medicamentoso, motilidade intestinal, frequência e consistência das fezes (CANI, 2018), podem causar desequilíbrios e gerar um estado chamado disbiose. Ainda não há um consenso sobre o significado desse termo, exatamente pela falta de uma descrição precisa do que seria uma microbiota equilibrada e saudável. (MILANI *et al*, 2017) Porém, muitas evidências têm mostrado alterações permanentes na composição ou função da microbiota, as quais podem influenciar a resposta imune, o metabolismo, a permeabilidade e a motilidade intestinal, promovendo um estado pró-inflamatório sistêmico, crônico e de baixa intensidade. (PASSOS e MORAES-FILHO, 2017; CANI e DELZENNE, 2009; CANI *et al*, 2012; EVERARD e CANI, 2013)

Além da importante relação entre microbiota e sistema imunológico, também é necessário destacar que a microbiota intestinal contribui diretamente para a obtenção de energia por meio dos alimentos, através da metabolização de nutrientes. Essa obtenção de energia ocorre, principalmente, por meio da fermentação de carboidratos não digeríveis, como os oligossacarídeos e os polissacarídeos, por algumas bactérias constituintes da microbiota intestinal. (PASSOS e MORAES-FILHO, 2017; ZHANG *et al*, 2018; CANI e DELZENNE, 2009; DELZENNE e CANI, 2011; CANI *et al*, 2012) Além disso, estudos revelam a contribuição de componentes microbianos, não só para a regulação do metabolismo energético, como também para a homeostase do metabolismo da glicose e de lipídeos. (CANI, 2018)

No que concerne à relação entre alimento, microbiota e inflamação, um estudo realizado em 2007 identificou que constituintes de bactérias gram-negativas, como lipopolissacarídeos (LPS), foram os principais fatores desencadeadores do início da inflamação crônica, sistêmica e de baixa intensidade e da resistência insulínica por meio de mecanismos de interação entre os microrganismos intestinais e o sistema imune inato, via receptores do tipo Toll 4 (TLR 4) e CD14. (CANI *et al*, 2007) Essa relação é confirmada, pois tanto quadros de obesidade induzida pela dieta, quanto de diabetes, foram caracterizados por um nível aumentado de LPS circulante, condição que recebe o nome de endotoxemia metabólica. (CANI, 2018; WISNIEWSKI *et al*, 2019; KOPF *et al*, 2018; VANEGAS *et al*, 2017)

A alimentação deve ser considerada como um todo e como um conjunto de nutrientes, presentes em maior ou menor quantidade e frequência que são

consumidos, como grãos integrais e refinados, frutas, verduras, legumes, alimentos fermentados, caracterizando assim padrões de dieta. Dentro da relação de modulação entre alimentação e microbiota, alguns nutrientes têm funções a serem destacadas, entre eles os prebióticos, como a inulina e as fibras alimentares em geral. Eles são carboidratos não-digeríveis ou oligossacarídeos, que servem como substrato e são fermentados pelas bactérias benéficas do cólon, estimulando a proliferação dessas bactérias desejáveis e atuando na inibição da multiplicação de patógenos. (SAAD, 2006)

Cabe destacar que ao longo da história, todo o modo de vida e de convivência em sociedade foi mudando e se adaptando, inclusive a alimentação dos seres humanos, que passou por muitas mudanças, desde a revolução agrícola até os tempos atuais de grande consumo de alimentos ultra processados e adicionados de componentes químicos. Pensando na influência que a alimentação exerce na composição da microbiota, cada mudança marcante no padrão alimentar de uma sociedade, foi acompanhada por ajustes na microbiota e, hoje em dia, essas mudanças no consumo alimentar, junto a consequente diminuição da diversidade das comunidades microbianas, estão relacionadas ao aumento da ocorrência de doenças crônicas como obesidade, diabetes tipo 2 e doenças inflamatórias. Portanto, pode-se dizer que a manutenção de uma microbiota saudável, requer uma alimentação igualmente saudável e diversificada. (ZHANG *et al*, 2018)

2. OBJETIVO GERAL

Estudar a influência da alimentação na modulação da microbiota intestinal e inflamação sistêmica, e a influência dessa interação na saúde humana.

3. METODOLOGIA

Para essa revisão bibliográfica foi definido como método de pesquisa, a coleta de artigos científicos nas bases de dados Scielo e PubMed, nos idiomas inglês e português, publicados dentro de um período de 20 anos, 1999 a 2019, utilizando os seguintes buscadores: gut microbiota, microbiota and inflammation, metabolic endotoxemia, inulin-like fructans, microbiota and lipids, food fibers, eating patterns.

Foram coletados 95 artigos ao todo, mas após a definição dos critérios de seleção, utilizou-se, de fato, 15 ensaios clínicos realizados apenas com humanos saudáveis ou que apresentem condições de saúde tais como diabetes, hipertensão, sobrepeso e obesidade, e 19 revisões sistemáticas e bibliográficas já existentes na literatura pertinentes ao assunto. Foram excluídos estudos em camundongos e ratos ou em pessoas que apresentassem condições de saúde que pudessem interferir no resultado objetivado no estudo, como por exemplo doenças autoimunes e câncer.

Para a realização desta revisão foram seguidas as seguintes etapas: 1) Escolha do tema e seleção da questão norteadora; 2) Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão dos artigos pesquisados 3) Definição dos tópicos a serem abordados ao longo do trabalho; 4) Organização dos dados por meio de uma planilha organizada por ordem cronológica de publicação, tema abordado, objetivo, metodologia utilizada e conclusões finais; 5) Interpretação dos dados coletados 6) Elaboração do texto final.

4. RESULTADOS

4.1 - INTERAÇÃO: NUTRIENTES, MICROBIOTA E HOSPEDEIRO

O trato gastrointestinal humano é predominantemente colonizado por dois filos bacterianos, sendo eles, *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, enquanto *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, entre outros, estão presentes em menor proporção. Dentro dos dois principais filos, os gêneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Streptococcus* e *Ruminococcus* são os mais encontrados na microbiota de adultos saudáveis. (WISNIEWSKI *et al*, 2019; BAMBERGER *et al*, 2018; COSTANTINI *et al*, 2017)

A literatura tem mostrado que a interação entre as bactérias intestinais, os nutrientes e as células do hospedeiro podem ser importantes em diversos aspectos. As bactérias digerem e transformam os nutrientes provenientes da alimentação em metabólitos que atuam diretamente no metabolismo da glicose, no armazenamento de energia e no sistema imune do hospedeiro, enquanto os nutrientes modulam a composição e a funcionalidade da microbiota. (ZHANG *et al*, 2018; CANI e DELZENNE, 2009; DELZENNE e CANI, 2011; CANI *et al*, 2012)

Atualmente, novas evidências também mostram que a microbiota pode estar envolvida no desenvolvimento ou no controle do quadro de inflamação sistêmica de baixo grau, obesidade e distúrbios metabólicos, por meio de mecanismos associados a disfunções da barreira intestinal. (CANI e DELZENNE, 2009; CANI *et al*, 2012; EVERARD e CANI, 2013) A barreira intestinal é um sistema complexo e tem sua funcionalidade influenciada por diversos fatores como a espessura da camada de muco protetor, a composição desse muco, as junções de oclusão (“tight junctions”), fatores da imunidade inata como os receptores TLRs e bactérias específicas que podem melhorar ou prejudicar sua função. (CANI e EVERARD, 2016)

A fermentação de carboidratos não digeríveis e outros prebióticos permite melhorar a função da barreira intestinal e com isso, a inflamação sistêmica de baixo grau, uma vez que esse processo de fermentação desencadeia a secreção de peptídeos intestinais como os do tipo glucagon (GLP-1) e peptídeo YY (PYY), que são produzidos pela célula L e atuam no controle do metabolismo da glicose, na homeostase energética e na função da barreira intestinal. (CANI *et al*, 2013; MORAES *et al*, 2014; CANI *et al*, 2012)

Além disso, os subprodutos do metabolismo dos carboidratos não digeríveis, como os ácidos graxos de cadeia curta, especialmente o butirato, atuam como fonte energética para as células epiteliais e na melhora da função da barreira epitelial por meio do aumento da produção de mucina, inibindo o crescimento de patógenos e aumentando a absorção de nutrientes. (BAMBERGER *et al*, 2018; ZHANG *et al*, 2018; KOPF *et al*, 2018)

Por fim, mais recentemente, tem sido discutido que o perfil de lipídios da dieta também pode contribuir ou não para a melhoria da integridade da barreira intestinal, o que será discutido mais adiante. (WISNIEWSKI *et al*, 2019)

4.2 - ENDOTOXEMIA METABÓLICA

O lipopolissacarídeo (LPS) é um dos principais componentes da parede celular das bactérias Gram-negativas da microbiota intestinal (KOPF *et al*, 2018), e é um fator envolvido no aparecimento e progressão da inflamação e nos mecanismos de desenvolvimento de endotoxemia metabólica, por meio da permeabilidade intestinal. (CANI *et al*, 2012)

O LPS consiste em um domínio hidrofóbico, o lipídeo A, um oligossacarídeo central e um polissacarídeo distal, e inicia a sinalização inflamatória através da proteína de ligação ao LPS (LBP), do complexo CD14 solúvel e receptor do tipo TLR 4 (PEI *et al*, 2015). O componente lipídico A (endotoxina) é o principal imuno estimulador do LPS e é detectado pelos receptores CD14 e TLR4 do sistema imune inato. A ativação da via de sinalização do TLR4 induzida pelo LPS culmina na síntese de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 beta (IL1- β) e interleucina 6 (IL-6). (WISNIEWSKI *et al*, 2019; PEI *et al*, 2015) A produção prolongada e desregulada de citocinas inflamatórias está associada a doenças metabólicas, como doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e certos tipos de câncer. (VANEGAS *et al*, 2017)

Estudos sugerem que há uma relação sinérgica e pró-inflamatória entre o LPS e os lipídios da dieta, comprometendo a permeabilidade intestinal. O LPS passa pela parede intestinal, principalmente quando a barreira é destruída, entra na circulação através do epitélio intestinal, ou pelas aberturas das “tight junctions” e provoca uma resposta inflamatória nos tecidos. (WISNIEWSKI *et al*, 2019; KOPF *et al*, 2018) Portanto, concentração elevada de LPS na corrente sanguínea são sugestivos de endotoxemia (KOPF *et al*, 2018; BURTON *et al*, 2017), que por sua vez está relacionado a integridade e função da barreira intestinal e, conseqüentemente, aumento da produção das citocinas pró-inflamatórias, levando ao surgimento de doenças metabólicas. (WISNIEWSKI *et al*, 2019; VANEGAS *et al*, 2017)

Por isso pode-se dizer que a microbiota intestinal contribui para a inflamação sistêmica de baixo grau no organismo, induzida por LPS. (CANI *et al*, 2012; WISNIEWSKI *et al*, 2019; PEI *et al*, 2015; BURTON *et al*, 2017)

4.3 - EFEITO DOS NUTRIENTES NA MICROBIOTA

A microbiota intestinal é um ecossistema dinâmico e suas modificações estão diretamente ligadas à ingestão de nutrientes. Acredita-se que alterações na ingestão de nutrientes possam representar 57% da variação total da microbiota, tanto em relação à riqueza e à diversidade, quanto em nível funcional e taxonômico, sendo assim, uma base importante para detecção de espécies relevantes e funções

envolvidas no desenvolvimento de processos metabólicos induzidos pela alimentação. (CANI *et al*, 2013; BAMBERGER *et al*, 2018; CANI e EVERARD, 2016)

No entanto, vale ressaltar que o impacto sobre os enterotipos por meio da alimentação, nem sempre é consistente. Um estudo de alimentação controlada (CAFE) com dez indivíduos em condição hospitalar consumindo uma dieta rica em lipídios e pobre em fibras ou rica em fibras e pobre em gorduras, durante dez dias, mostrou que a composição do microbioma mudou em 24 horas após o início da dieta, mas a identidade dos enterotipos permaneceu estável durante o período de intervenção. Sendo assim, a distinção de enterotipos foi associada à dieta em longo prazo e não à intervenção pontual testada no estudo. (WU *et al*, 2012)

Uma análise transversal com 98 voluntários saudáveis coletou informações sobre a dieta recente e a dieta habitual em longo prazo para avaliar dados de abundância, presença ou ausência de gêneros bacterianos, associados ou não aos nutrientes da dieta. O principal fator indicado foi a associação da participação na comunidade da microbiota e não da composição em si. Os lipídios, e as fibras e os compostos derivados de plantas como cafeína, polímeros, entre outros, apresentaram associações inversas, o que também aconteceu entre proteínas e carboidratos e entre lipídios e carboidratos. Os filos *Bacteroidetes* e *Actinobactérias* foram associados positivamente aos lipídios e negativamente à fibra alimentar, enquanto *Firmicutes* e *Proteobacteria* apresentaram associação oposta. Além disso, o enterotipo *Bacteroides* foi associado à proteína animal e gorduras saturadas e o *Prevotella* pareceu estar associado a altos valores de ingestão de carboidratos e açúcares simples. Os vegetarianos autorreferidos (n=11) também mostraram enriquecimento no enterotipo *Prevotella*. (WU *et al*, 2012)

Como abordado anteriormente, a microbiota intestinal contribui para o desenvolvimento da inflamação sistêmica de baixo grau através de mecanismos que envolvem o aumento plasmático de LPS. Cani e outros demonstraram que em resposta à refeição com alto teor de lipídios, ocorre uma redução de *Bifidobacterium* spp., além de iniciar o transporte de LPS do lúmen intestinal em direção aos tecidos alvo por quilomícrons recém-sintetizados a partir de células epiteliais do intestino. (CANI *et al*, 2012) A literatura também evidencia que uma dieta rica em gordura contribui para a ruptura das proteínas das “tight junctions” envolvidas na função de barreira intestinal, por meio de uma alteração na distribuição das proteínas das

junções e aumento no tônus do sistema endocanabinóide, fazendo assim, com que aumente a permeabilidade intestinal, como exemplificado na figura 1. (CANI *et al*, 2012; CANI e EVERARD, 2016)

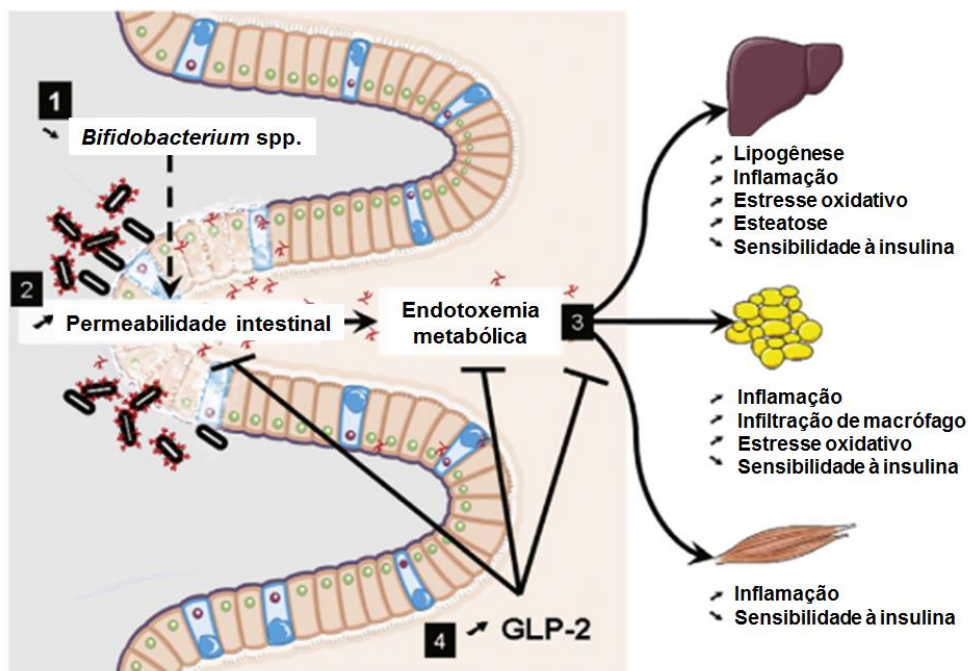


Figura 1: Mudanças na microbiota intestinal, a partir de dieta rica em gordura ou obesidade, promovem o aumento da permeabilidade intestinal, aumentam a endotoxemia metabólica e atuam como gatilho no desenvolvimento de desordens metabólicas. Fonte: CANI e DELZENNE, 2019

Diversos estudos apontam que os lipídeos da dieta influenciam a composição da microbiota intestinal, seja através da composição dos filotipos ou impactos metabólicos como o metabolismo de aminoácidos, a produção e conversão de energia e o próprio metabolismo lipídico. (CANI e EVERARD, 2016) Dietas com alto teor de lipídeos, principalmente saturados, podem ser um fator de risco para o desenvolvimento de inflamação sistêmica de baixo grau, mas os estudos indicam que a suplementação de ácidos graxos ômega-3 pode atenuar a inflamação frente a um excesso do consumo de lipídeos pela dieta. (WISNIEWSKI *et al*, 2019)

Os estudos concluídos em adultos mostram que ocorrem algumas alterações comuns na microbiota intestinal após a suplementação com ômega-3 PUFA, como diminuição na *Faecalibacterium* associada a um aumento nos *Bacteroidetes* e bactérias produtoras de butirato. O possível efeito positivo do ômega-3 em quadros inflamatórios, deve-se ao aumento de gêneros bacterianos produtores de ácidos

graxos de cadeia curta, que possuem propriedades anti-inflamatórias, as quais ainda não estão bem elucidadas. (COSTANTINI *et al*, 2017)

Um estudo realizado com 20 indivíduos saudáveis mostrou que ao administrar uma dose diária de 4 g de suplemento misto de DHA/EPA, durante oito semanas, há aumento da abundância de gêneros bacterianos produtores de ácidos graxos de cadeia curta, como *Bifidobacterium*, *Roseburia* e *Lactobacillus*. (COSTANTINI *et al*, 2017; WATSON *et al*, 2017)

Além da gordura vinda da dieta, os carboidratos não digeríveis (fibras alimentares, prebióticos) também apresentam grande impacto na microbiota intestinal. Os ácidos graxos de cadeia curta, como butirato, acetato, propionato, lactato, succinato e alguns gases como hidrogênio e dióxido de carbono são os principais produtos do metabolismo de carboidratos não digeríveis e têm ação benéfica para a saúde. (EVERARD e CANI, 2014; ZHANG *et al*, 2018) Entre os benefícios, estudos mostram melhora na integridade da barreira intestinal, redução da endotoxemia metabólica e melhora da intolerância à glicose. (CANI *et al*, 2012; DAO *et al*, 2015)

Mas, a intervenção com inulina, por exemplo, parece beneficiar mais aqueles que já tem um alto consumo de fibra. Um estudo classificou 34 participantes entre aqueles que tinham um alto consumo de fibra e aqueles com baixo consumo de fibra na dieta habitual, o que é explicado pela figura 2. A composição da microbiota intestinal e as concentrações de ácidos graxos de cadeia curta foram avaliadas após a intervenção que consistiu em 3 semanas de suplementação diária com 16 g de frutanos do tipo inulina ou com placebo, maltodextrina, também 16 g diárias. Entre as intervenções, foi realizado um período de 3 semanas de *washout*. O grupo com baixa ingestão habitual de fibras, apresentou um aumento de *Bifidobacterium*, enquanto o grupo com alta ingestão habitual de fibras, teve um aumento de *Bifidobacterium* e *Faecalibacterium* e diminuição de *Coprococcus*, *Dorea* e *Ruminococcus*. A nível de filo, ambos os grupos tiveram alterações discretas. Portanto, aqueles que já possuem uma alta ingestão habitual de fibras alimentares têm maior resposta da microbiota intestinal e podem se beneficiar mais de intervenções com frutano do tipo inulina. (HEALEY *et al*, 2018)

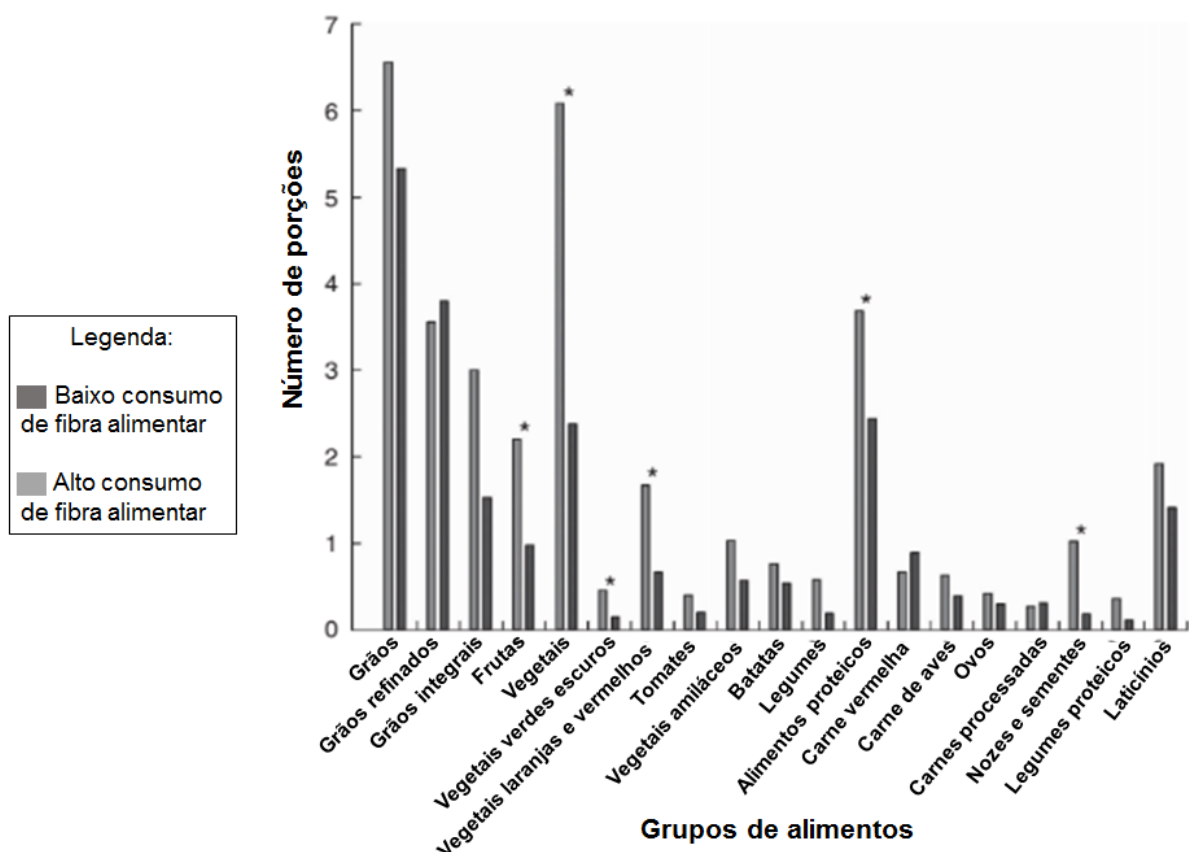


Figura 2: Diferenças entre o consumo médio dos grupos de grupos de alimentos por dia entre os indivíduos com baixo consumo habitual de fibras (cinza escuro) e alto consumo habitual de fibras (cinza claro). Fonte: HEALEY et al, 2018

Outro efeito positivo refere-se à melhora do quadro de constipação. Em estudo onde adultos com constipação leve consumiram 12 g de derivados de inulina de chicória, diariamente, durante 4 semanas, foi demonstrado aumento significativo na frequência das fezes. Não foi observado alteração importante nos perfis de metabólitos fecais, mas sim um efeito na composição da microbiota como aumento de *Anaerostipes* e *Bifidobacterium* e diminuição de *Bilophila*. Os estudos mostram que há uma estimulação do crescimento de *Bifidobacterium* frente a fermentação de inulina e que *Bifidobactérias*, *Anaerostipes* e *Bilophila* parecem ser os gêneros mais afetados em resposta à suplementação de inulina. (VANDEPUTTE et al, 2017)

Na população diabética, esse tipo de intervenção, também parece ter efeito. Em ensaio clínico com pacientes diabéticos tipo 2 mostrou-se que a suplementação de butirato combinada inulina pode ter impacto positivo no metabolismo da glicemia e parâmetros inflamatórios dessa população. Os participantes foram divididos em 4 grupos: butirato (A), inulina (B), butirato + inulina (C) e placebo (D). O principal

resultado foi que os grupos A e C demonstraram aumento do GLP-1. Além disso, o grupo C, apresentou redução da glicemia em jejum e melhora do estado inflamatório do hospedeiro, por meio da redução da concentração plasmática de TNF- α e proteína C reativa (PCR). (WISNIEWSKI *et al*, 2019; ROSHANRAVAN *et al*, 2017)

Além disso, a resposta para a diferenciação de indivíduos que já apresentam melhor resposta ao metabolismo da glicose pode estar relacionada à composição da microbiota. Kovatcheva-Datchary mostrou que indivíduos saudáveis com melhor resposta ao metabolismo da glicose, após intervenção de 3 dias, com pão à base de cevada, tinham uma microbiota enriquecida em *Prevotella copri*, em comparação àqueles que tinham uma pior resposta, o que conferia um maior potencial para fermentar polissacarídeos complexos. (ZHANG *et al*, 2018; KOVATCHEVA-DATCHARY *et al*, 2015)

Mas, por outro lado a intervenção com frutooligossacarídeo (FOS) e galactooligossacarídeo (GOS) pode não ser tão vantajosa para o metabolismo da glicose. Um ensaio clínico, com 70 adultos jovens, de 21 a 26 anos, e IMC entre 23 a 26 kg/m², distribuídos em dois grupos que receberam prebióticos com FOS e GOS por 14 dias, 16 g por dia, verificou, através de teste oral de tolerância à glicose para o grupo FOS e glicemia de jejum para o grupo GOS, que a ingestão a curto prazo desses prebióticos teve efeito adverso no metabolismo da glicose. Foi observado um aumento na abundância relativa de *Bifidobacterium* e uma diminuição de bactérias produtoras de butirato nos dois grupos, o que sugere uma correlação entre a composição da microbiota e impactos no metabolismo da glicose. Além disso é importante ressaltar que, após um período de *washout* de 28 dias, a microbiota voltou ao seu estado pré-intervenção. (LIU *et al*, 2017)

Na população obesa, a inulina pode auxiliar na diminuição dos fatores de risco metabólico. Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego, com 30 mulheres obesas distribuídas em dois grupos. Um grupo recebeu 16 g/dia do prebiótico frutano do tipo inulina e outro, controle, que recebeu maltodextrina, durante 3 meses. Após análises do perfil de ácidos graxos de cadeia curta e *Bifidobacterium spp* nas fezes das participantes, foi verificado no grupo prebiótico, um aumento das espécies *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum* e *Bifidobacterium* que são correlacionadas negativamente com a endotoxina do LPS e uma diminuição significativa de ácidos graxos de cadeia curta total, que se correlacionam

positivamente à insulinemia de jejum e ao modelo de homeostase (HOMA). Concluiu-se que os frutanos do tipo inulina modulam *Bifidobacterium spp.* e fazem com que diminua a concentração fecal de ácidos graxos de cadeia curta em mulheres obesas, o que pode ser benéfico para amenizar os fatores de risco metabólico dessa população. (SALAZAR *et al*, 2014)

Tabela 1 - Estudos de investigação sobre os efeitos dos nutrientes na microbiota e em fatores de inflamação.

Estudo	População estudada	Intervenção	Método	Conclusão
Wu <i>et al.</i> (2011)	Indivíduos em ambiente hospitalar (n=10)	Dieta alta em gordura/baixa em fibra ou baixa em gordura/alta em fibra durante 10 dias	Análises de amostras fecais e sequenciamento de microbioma por UniFrac	A composição do microbioma sofreu alteração, mas a identidade dos enterotipos permaneceu estável durante a intervenção.
Wu <i>et al.</i> (2011)	Indivíduos saudáveis (n=98)	Questionários de dieta recente (Recall) e habitual de longo prazo (QFA) para verificar associação de enterotipos e nutrientes	Questionários e sequenciamento do DNA ribossômico 16s para UniFrac	Associação inversa entre LIP-fibras, PTN-CHO e LIP-CHO. Apenas a dieta de longo prazo pode ser correlacionada aos enterotipos
Watson <i>et al.</i> (2017)	Indivíduos saudáveis com 50 anos ou mais (n=22)	Administração de 4 g de suplemento misto de EPA/DHA, durante 8 semanas, em forma de cápsulas e de bebidas	Amostras fecais para análise por RNA ribossômico 16s e PCR. Análise de ácidos graxos de glóbulos vermelhos	↑ da abundância de gêneros bacterianos produtores de ácidos graxos de cadeia curta, como <i>Bifidobacterium</i> ,

				<i>Roseburia</i> e <i>Lactobacillus</i>
Healey <i>et al.</i> (2018)	Adultos, entre 19 e 65 anos, com IMC entre 18,5 e 30kg/m ² (n=34)	Administração de 16g por dia de inulina ou placebo, durante 3 semanas, em grupos com alta ou baixa ingestão prévia de fibras alimentares	Sequenciamento gênico bacteriano (rRNA 16s) para avaliação da composição da microbiota intestinal e concentrações de ácidos graxos de cadeia curta	O grupo com maior ingestão de fibras apresenta melhor resposta da microbiota quanto o ↑ ou ↓ de espécies bacterianas frente à suplementação com inulina
Vandeputte <i>et al.</i> (2017)	Adultos saudáveis com constipação leve	Administração de 12 g de inulina durante 4 semanas	Coleta de amostras fecais avaliadas por perfil de microbiota rDNA 16s	O perfil de metabólitos fecais não foi alterado, mas houve ↑ <i>Anaerostipes</i> e <i>Bifidobacterium</i> e ↓ de <i>Bilophila</i>
Roshanravan <i>et al.</i> (2017)	Indivíduos adultos com diabetes tipo 2, com idade entre 30 a 55 anos e IMC entre 27 a 35 kg/m ² (n=60)	4 tipos/grupos de suplementação, durante 45 dias: butirato (A), inulina (B), butirato + inulina (C) e placebo (D)	Dosagem da glicemia, perfil lipídico e GLP-1 antes e após a intervenção	↑ do GLP-1 nos grupos A e C, ↓ da glicemia em jejum e melhora do estado inflamatório (↓ TNF-α e proteína C reativa) no grupo C)

Kovatcheva-Datchary <i>et al.</i> (2015)	Indivíduos saudáveis (n=39)	Consumo de café da manhã com pão à base de cevada ou farinha de trigo refinada, durante 3 dias seguidos	Resposta pós-prandial (glicemia e insulinemia) e sequenciamento do microbioma por rRNA 16s	Indivíduos com melhor resposta ao metabolismo de glicose após a intervenção, tinham ↑ abundância de <i>Prevotella copri</i> , o que confere ↑ potencial para fermentar polissacarídeos complexos
Liu <i>et al.</i> (2017)	Adultos saudáveis, de 21 a 26 anos e IMC entre 23 a 26kg/m ² (n=70)	Administração de 16 g por dia de FOS e GOS, durante 14 dias	Amostras fecais, teste oral de tolerância à glicose e parâmetros antropométricos	↑ Bifidobacterium, ↓ de bactérias produtoras de butirato, com piora do metabolismo da glicose (verificado por teste oral de tolerância à glicose e glicose em jejum)
Salazar <i>et al.</i> (2014)	Mulheres, de 18 a 65 anos, com IMC igual ou maior a 30kg/m ² (n=30)	Suplementação de 16 g por dia de inulina ou placebo (maltodextrina), durante 3 meses	Análise qualitativa e quantitativa de amostras fecais por PCR-DGGE e q-PCR. Perfil de ácidos graxos de cadeia curta das fezes.	O consumo de frutanos do tipo inulina modula Bifidobacterium spp. e ↓ da [] fecal de ácidos graxos de cadeia curta em mulheres obesas

4.4 - PADRÕES ALIMENTARES, ALIMENTOS E SEUS EFEITOS NA MICROBIOTA

Os hábitos alimentares desempenham papel crucial na modulação da comunidade microbiana intestinal específica de cada hospedeiro. (WISNIEWSKI *et al*, 2019) Como citado anteriormente, a alimentação tem grande influência na determinação da composição e função da microbiota (SHANAHAN *et al*, 2017), e mudanças de curto ou longo prazo na dieta podem alterar o microbioma. (HOLSCHER *et al*, 2018) De acordo com a quantidade, frequência e tipo de alimentos e nutrientes ingeridos, pode-se caracterizar diferentes padrões de dieta, que irão interagir com a microbiota de diferentes formas.

Os padrões alimentares têm sido associados a biomarcadores de inflamação sistêmica e risco de DCNT. Um estudo realizado em indivíduos com sobrepeso e obesidade para avaliar padrões de dieta e sua relação às variáveis metabólicas e inflamatórias, bem como à microbiota intestinal, demonstrou que padrões alimentares mais saudáveis estão associados a marcadores inflamatórios mais baixos, menor resistência à insulina, menor risco cardiovascular e de síndrome metabólica, e maior riqueza da microbiota intestinal. (EVERARD e CANI, 2014; KONG *et al*, 2014) Tal estudo clínico avaliou 45 indivíduos com sobrepeso e obesidade (6 homens e 39 mulheres), e um grupo controle de 14 indivíduos magros, através de análises de PCR em tempo real e métodos de sequenciamento fecal. Os indivíduos com sobrepeso e obesidade foram distribuídos em 3 grupos, de acordo com as categorias de alimentos ou bebidas consumidos. Foram considerados “menos saudáveis” os alimentos e bebidas com alto teor de gordura, açúcar ou sal e com baixo teor de outros nutrientes e fibras, enquanto aqueles com baixo teor de gordura, açúcar ou sal e com mais fibras, frutas e hortaliças foram consideradas como “mais saudáveis”. (KONG *et al*, 2014)

O grupo 1 apresentou o comportamento alimentar menos saudável (maior consumo de batatas, bebidas açucaradas, doces e açúcar e menor consumo de frutas, associado também ao baixo consumo de iogurte e água), o grupo 3 teve o comportamento alimentar mais saudável (menor consumo de bebidas açucaradas e doces e maior consumo de frutas, iogurtes e sopas), e o grupo 2 estava entre os grupos 1 e 3, sendo caracterizado pelo maior consumo de água e um iogurte

semelhante ao grupo 3. (KONG *et al*, 2014) Em relação à microbiota intestinal, não houveram diferenças significativas entre os grupos bacterianos detectados entre os três grupos. No entanto, o grupo 1 apresentou níveis mais baixos de *Clostridia leptum*, *Clostridia coccoides* e da relação *Bacteroides/Prevotella* do que os indivíduos magros do grupo controle, e houve uma associação negativa entre a ingestão de cereais, como arroz e massas, e os níveis de *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* em todos os grupos. Já o grupo 3, teve a maior riqueza e diversidade genética em sua microbiota intestinal. (KONG *et al*, 2014) De acordo com os resultados, o consumo de iogurte, presente nos grupos 2 e 3 também foi associado a um padrão alimentar mais saudável. (KONG *et al*, 2014; PEI *et al*, 2015)

Além disso, conforme demonstrado na figura 3, o padrão alimentar do grupo 1 foi associado a maior concentração de LDL-colesterol, CD14 solúvel no plasma — marcador de inflamação sistêmica — e menor acúmulo de macrófagos CD163, que apresentam característica anti-inflamatória no tecido adiposo. O grupo 3 apresentou os marcadores inflamatórios (CD14) mais baixos e os macrófagos CD163 do tecido adiposo mais altos. O maior consumo de batatas, doces e refrigerantes está associado a níveis crescentes desses marcadores e decrescentes dos macrófagos anti-inflamatórios. A sensibilidade à insulina e alguns outros marcadores inflamatórios, como Interleucina 6 (IL-6), no grupo 3, foram próximos aos de indivíduos magros. (KONG *et al*, 2014)

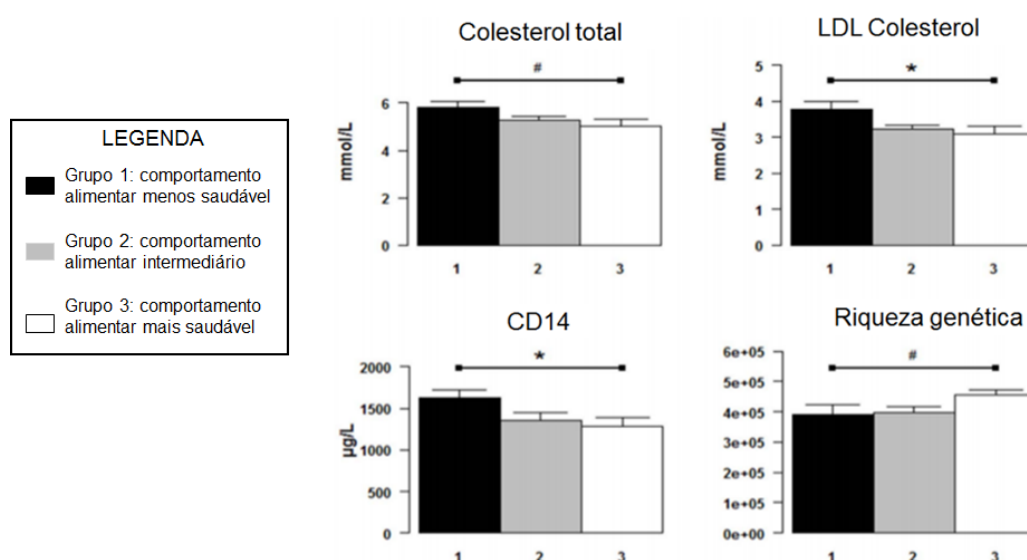


Figura 3: Diferenças de marcadores metabólicos e inflamatórios após testes estratificados de Kruskal-Wallis nos três grupos de padrões alimentares. As colunas em preto, cinza e branco representam os valores medianos dos parâmetros no Grupo 1, 2 e 3. Fonte: KONG *et al*, 2014

Em outro estudo realizado em homens saudáveis, o consumo de iogurte também acarretou diminuição da resposta inflamatória e mudanças significativas na microbiota intestinal dos indivíduos. (PEI *et al*, 2015; BURTON *et al*, 2017) Por ser um alimento fermentado, o iogurte além de conter probióticos, contém diversos nutrientes e potenciais compostos bioativos que interagem com as bactérias intestinais, tendo repercussões benéficas tanto para a saúde intestinal como a do hospedeiro no geral. (PEI *et al*, 2015)

Neste estudo, foi explorado o impacto do iogurte contendo o probiótico *Lactobacillus rhamnosus* e *Streptococcus thermophilus* nos biomarcadores metabólicos e inflamatórios tendo como base a microbiota intestinal, comparado a um leite acidificado com D-glucono- δ -lactona (2%) para ficar com textura, o pH e as propriedades físicas parecidas ao iogurte, em uma intervenção de duas semanas. Foram avaliados os efeitos pós-prandiais e de curto prazo dos dois alimentos lácteos, através de dois tipos de testes pós-prandiais. Um apenas com os produtos lácteos e outro com uma refeição com alto teor de gordura. O primeiro tipo de teste avaliou a resposta pós-prandial a um consumo diário de 400 g do produto lácteo designado por 2 semanas. No final desse período, um segundo tipo de teste pós-prandial foi realizado para avaliar se a ingestão diária de iogurte ou leite acidificado poderia influenciar a resposta a uma refeição com alto teor de gordura, que normalmente induz um estado de inflamação transitória. (BURTON *et al*, 2017)

O iogurte comparado ao leite acidificado, não modulou a resposta inflamatória e metabólica pós-prandial associada a uma refeição com alto teor de gordura. No entanto, as respostas para IL-6, CCL5 e TNF α foram reduzidas após ambas as intervenções. Quanto à microbiota intestinal, ambos reduziram de maneira semelhante algumas cepas em comparação com o grupo controle, incluindo *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Bilophila* e *Ruminococcaceae*. Já a intervenção com o leite acidificado, aumentou *Bifidobacterium spp*, demonstrando sua função prebiótica. (BURTON *et al*, 2017)

Essa alteração na microbiota resultante da intervenção realizada, mostra a possível eficácia dos alimentos na modulação da inflamação sistêmica. Uma dieta rica em gordura, associada a microbiota e a inflamação epitelial aumenta a transferência de LPS durante a absorção lipídica e quanto maior o teor de gordura proveniente da dieta maior o aumento da concentração de LPS no plasma, o que pode levar a maiores

alterações na produção de interleucinas e quimiocinas. Os alimentos lácteos fermentados e acidificados mostraram atenuar esse processo e, consequentemente, as respostas inflamatórias. No entanto, essas associações podem ser mais bem elucidadas em uma população com inflamação subclínica existente. (BURTON *et al*, 2017)

O perfil lipídico é um outro fator importante da dieta que influencia a resposta inflamatória e metabólica nos indivíduos e sua microbiota intestinal, como abordado anteriormente. Em um estudo com azeite de oliva realizado em adultos com hipercolesterolemia, houve alterações na microbiota intestinal dos indivíduos e a diminuição de LDL-colesterol. Foi investigado se esse efeito é mediado, por exemplo, pela concentração de colesterol no sangue, e se isso pode ser demonstrado através de mecanismos relacionados à microbiota intestinal. O estudo analisou o consumo de azeite de oliva, isoladamente ou em combinação com compostos fenólicos e os efeitos na concentração de lipídios na corrente sanguínea. (MARTÍN-PELÁEZ *et al*, 2015)

Durante o estudo, 12 indivíduos ingeriram 25 mL/dia, durante 3 semanas, de três azeites virgens crus distintos na concentração e origem dos compostos fenólicos: 1) azeite virgem contendo naturalmente 80 mg/kg de composto fenólico; 2) azeite virgem enriquecido com composto fenólico, contendo 500 mg/kg; 3) azeite virgem enriquecido com 500 mg/kg de composto fenólico do tomilho. Foram analisados os valores de lipídios no sangue, sequenciamento fecal, ácidos graxos de cadeia curta nas fezes, metabólitos microbianos do colesterol e dos compostos fenólicos, e ácidos biliares. De acordo com os resultados, foi possível identificar mudanças na microbiota intestinal do grupo 3, que consumiu o azeite de oliva enriquecido com uma mistura do composto fenólico de tomilho, o qual aumentou o número de *Bifidobacterium* nos indivíduos. Essa mistura também teve impacto no perfil lipídico, diminuindo o LDL-colesterol nos indivíduos hipercolesterolêmicos. Esse efeito cardioprotetor pode ser mediado pelo aumento nas populações de bifidobactérias, juntamente com o aumento dos metabólitos microbianos derivados da atividade antioxidante dos compostos fenólicos. Essa estimulação específica do crescimento de bifidobactérias no intestino humano sugere uma potencial atividade prebiótica de um azeite virgem enriquecido e adicionado de composto fenólico do tomilho. (MARTÍN-PELÁEZ *et al*, 2015)

Em diferentes estudos com adultos saudáveis com outra fonte de gordura, as nozes, foi demonstrado que seu consumo altera a composição e a diversidade da

microbiota intestinal, melhorando as espécies de bactérias produtoras de probióticos e ácido butírico em indivíduos saudáveis. (HOLSCHER *et al*, 2018; BAMBERGER *et al*, 2018)

Em um primeiro estudo analisado, 194 indivíduos saudáveis foram randomizados para duas fases de dieta com oito semanas cada, após um período sem nozes. Primeiro, 96 indivíduos seguiram uma dieta enriquecida com nozes (43 g/dia) e, posteriormente, mudaram para uma dieta sem nozes, enquanto 98 seguiram as dietas em ordem inversa. Ao consumir a dieta enriquecida com nozes, os indivíduos foram aconselhados a reduzir gordura ou carboidrato, ou ambos, para compensar as calorias adicionais e manter o valor energético total da dieta. Entre os resultados, a abundância de *Ruminococcaceae* e *Bifidobacteria* aumentou ($p < 0,02$) enquanto *Clostridium sp*, diminuiu significativamente ($p < 0,05$) durante o consumo de nozes. (BAMBERGER *et al*, 2018)

No segundo estudo, onde a intervenção dietética foi com 42 g/dia de nozes, houve um aumento das espécies de *Firmicutes*, incluindo os gêneros *Clostridium*, *Faecalibacterium* e *Roseburia*, e diminuiu a abundância relativa de *Actinobacteria*. Entretanto, a abundância de *Ruminococcus*, *Dorea*, *Oscillospira* e *Bifidobacterium* foi menor no final do período controle da dieta do que no final do período da dieta com nozes. (HOLSCHER *et al*, 2018)

Em relação ao perfil lipídico, as concentrações séricas de colesterol total foram menores em 7 mg/dL (redução de 4%) e as concentrações de LDL-colesterol foram menores em 9 mg/dL (redução de 7%) nos indivíduos após o consumo de nozes em comparação com o controle. Os ácidos graxos poliinsaturados também podem modular a microbiota devido a diferentes capacidades das bactérias em metabolizar os ácidos graxos de cadeia longa. Por exemplo, estudos *in vitro* mostraram que *Roseburia spp.* está envolvida no processo de conversão do ácido linoleico em sua forma conjugada, portanto o aumento de *Roseburia* no presente estudo pode estar relacionado à sua capacidade de metabolizar os ácidos graxos. Além de fornecer fonte de fibras e ácidos graxos poliinsaturados, as nozes também são ricas em ácido elágico. As bactérias gastrointestinais podem metabolizar o ácido elágico para produzir urolitinas, que, por sua vez, podem entrar na circulação entero-hepática e ter efeitos vasculares anti-inflamatórios e benéficos ao hospedeiro. (HOLSCHER *et al*, 2018)

O consumo de nozes afetou a microbiota gastrointestinal e os ácidos biliares microbianos, e reduziu o colesterol total sérico e o LDL em adultos saudáveis. Esses resultados sugerem que a microbiota intestinal pode estar envolvida nos mecanismos dos efeitos benéficos do consumo de nozes, incluindo a saúde cardiometabólica e gastrointestinal. (HOLSCHER *et al*, 2018)

Abordando outro tipo de padrão alimentar, muito comum atualmente nas populações ocidentais, caracterizado pelo alto consumo de farinhas e grãos refinados, um estudo clínico randomizado realizado com adultos obesos (IMC > 35kg/m²) avaliou os efeitos de dietas ricas em grãos integrais em comparação com dietas ricas em grãos refinados, nas respostas imunes e inflamatórias e na microbiota intestinal, sem ocorrer alteração de peso dos participantes. Após um período inicial de duas semanas fornecendo um padrão de dieta ocidental, baixo em fibras (homens: 7 g/1000 kcal; mulheres: 8 g/1000 kcal), frutas e hortaliças e alto em gorduras saturadas, carnes vermelhas, carboidratos simples e alimentos processados ou refinados, 49 homens e 32 mulheres pós menopausa, foram designados a consumir uma das duas dietas fornecidas por 6 semanas. O objetivo do período inicial era minimizar o efeito da ingestão habitual da dieta antes de iniciar o estudo clínico. Durante a fase de intervenção de 6 semanas, o grupo que consumiu uma dieta rica em grãos integrais teve uma ingestão diária de 39 g de grãos integrais e 40 g de fibras em comparação com 0 g grãos integrais e 21g de fibras no grupo que consumiu apenas grãos refinados. (VANEGAS *et al*, 2017)

Os participantes que consumiram a dieta rica em grãos integrais tiveram um aumento do peso, da frequência e diminuição do pH das fezes, e aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta e de Enterobacteriaceae pró-inflamatória. No nível de gêneros, houve uma tendência ao aumento na abundância de *Lachnospira* e *Roseburia* no grupo grãos integrais, e foi demonstrada uma associação positiva entre *Lachnospira* e butirato. Esse aumento de ácidos graxos de cadeia curta pode estar relacionado a um ambiente mais favorável, como um pH mais baixo no cólon, por exemplo. (VANEGAS *et al*, 2017)

Alguns estudos sugerem que dietas ricas em grãos integrais estão inversamente associadas a DCNT relacionadas à inflamação. O benefício do consumo de grãos integrais pode estar relacionado ao fato de serem uma fonte rica de vitaminas, minerais, antioxidantes, fibras alimentares, lignanas, b-glucanas, inulina,

fitoquímicos e fitoesteróis, por exemplo. Esses micronutrientes e compostos fenólicos são conhecidos por terem vários impactos positivos à saúde. Porém todos esses constituintes benéficos dos alimentos integrais são substancialmente perdidos durante o processamento, tendo uma perda média de 58% de fibra. Neste estudo não foi possível determinar a contribuição desses componentes, bem como suas interações com as fibras. (VANEGAS *et al*, 2017)

Portanto, as relações entre uma dieta rica em grãos integrais, microbiota, doenças crônicas e seus marcadores inflamatórios indicam que o grão integral tem potencial para alterar favoravelmente a microbiota e regular as respostas imunes e inflamatórias, devido ao aumento dos gêneros bacterianos e da produção de ácidos graxos de cadeia curta, os principais produtos metabólicos finais da fermentação de fibras alimentares. (VANEGAS *et al*, 2017; KOPF *et al*, 2018)

Essa relação também foi encontrada em um outro estudo com frutas, verduras e grãos integrais, que teve o objetivo de analisar o impacto do aumento da ingestão de grãos integrais ou frutas e verduras no contexto de uma dieta ocidental. Os participantes do estudo foram adultos com sobrepeso e obesidade, com baixa ingestão desses alimentos. Eles foram randomizados em três grupos (controle, grãos integrais e frutas/verduras) e aumentaram a ingestão desses alimentos de menos que uma porção por dia para 3 porções por dia, com foco em uma mudança sustentável no padrão de dieta. (KOPF *et al*, 2018)

Ambas as dietas tiveram impactos positivos nos biomarcadores inflamatórios. A dieta com frutas e verduras diminuiu a LBP e a IL-6, enquanto a com grãos integrais diminuiu a LBP e o TNF- α . A mudança no LPS nos dois grupos sugeriu um impacto positivo na função da barreira intestinal. As reduções na IL-6 ou no TNF- α sugerem reduções na inflamação subclínica, que está associada a um menor risco de síndrome metabólica. Uma limitação deste estudo é que, com a variedade de opções alimentares fornecidas aos participantes, não foi possível identificar qual componente dos alimentos foi responsável pelos efeitos biológicos observados. Ambos os grupos de alimentos foram boas fontes de fibra alimentar, embora a composição das fibras alimentares dentro de cada grupo fosse muito diferente. A principal fibra alimentare dos grãos integrais é a β -glucana, enquanto as frutas e verduras contêm principalmente pectinas, xiloglucano e celulose. (KOPF *et al*, 2018)

Esses resultados sugerem que os efeitos benéficos dos grãos integrais e das frutas e verduras na inflamação sistêmica podem ser mediados por diferentes mecanismos. Além disso, consumir frutas e verduras e grãos integrais juntos pode ter um efeito sinérgico para ajudar a diminuir a inflamação. Esses dados apoiam o impacto positivo que a ingestão desses alimentos pode ter na saúde metabólica em indivíduos afetados por sobrepeso ou obesidade com, normalmente, baixa ingestão de fibras alimentares. (KOPF *et al*, 2018)

Tabela 2 - Estudos de investigação sobre os efeitos de alimentos e padrões alimentares na microbiota intestinal e em fatores de inflamação

Estudo	População estudada	Intervenção	Método	Conclusão
Kong <i>et al.</i> (2014)	Adultos, de 25 a 65 anos, com sobrepeso e obesidade (IMC entre 25 e 38kg/m ²), saudáveis (n=45)	3 grupos de indivíduos distribuídos de acordo com o padrão de dieta (consumo de bebidas açucaradas, açúcar, doces, batata, iogurte, frutas e verduras)	Recordatório alimentar, coleta de sangue para análise de proteína C reativa e sequenciamento do DNA fecal para análise da microbiota	Um padrão alimentar mais saudável foi associado a ↓ de CD14 e proteína C reativa, e ↑ da riqueza genética da microbiota em indivíduos com sobrepeso e obesidade
Burton <i>et al.</i> (2017)	Homens de 18 a 40 anos, com IMC entre 18,5 e 25kg/m ² , saudáveis (n=14)	Dois produtos lácteos foram testados, iogurte contendo o probiótico <i>Lactobacillus rhamnosus</i> e leite acidificado com D-(+) - glucono-δ-lactona (2%) durante 2 semanas	Amostras fecais Coleta de amostras de sangue para análise dos biomarcadores inflamatórios, (IL6, TNFα e ligante 5 da quimiocina)	Ambos alimentos foram associados a ↓ de IL-6 e TNF-α e ↑ de <i>Bilophila wadsworthia</i> . Houve ↑ de <i>Bifidobacterium</i> após o consumo do leite acidificado e presença de

				<i>Lactobacillus delbrueckii</i> spp. <i>bulgaricus</i> e <i>Streptococcus salivarius</i> spp. <i>thermophilus</i> após ingestão do leite com probiótico
Martín-Peláez <i>et al.</i> (2015)	Adultos, entre 46 e 67 anos, com hipercolesterolemia e IMC menor de 35kg/m ² (n=12)	Ingestão de 25 mL/dia, três azeites virgens crus diferentes na concentração e origem dos compostos fenólicos	Análise do perfil lipídico no sangue e amostras fecais para análise da microbiota, dos ácidos graxos de cadeia curta, metabólitos microbianos do colesterol, ácidos biliares.	A ingestão de azeite de oliva virgem enriquecido com compostos fenólicos ↓ os níveis de LDL-colesterol em adultos hipercolesterolêmicos
Bamberger <i>et al.</i> (2018)	Adultos entre 56 e 70 anos, com IMC entre 21 e 29kg/m ² , saudáveis (n=194)	Um grupo seguiu uma dieta enriquecida com nozes (43 g/dia) por 8 semanas e depois mudou para uma dieta sem nozes, enquanto outro grupo fez o inverso	Amostras fecais foram coletadas no final da dieta com nozes e no período da dieta controle para análises de microbiomas	Melhora das espécies produtoras de probióticos e ácido butírico em indivíduos saudáveis, com a ingestão de nozes

Holscher <i>et al.</i> (2018)	Adultos de 25 a 75 anos, com IMC de 20 a 38kg/m ² , saudáveis (n=18)	Ingestão de 42 g de nozes/dia, por dois períodos de 3 semanas, com 1 semana de “washout” entre os períodos da dieta	Amostras de fezes e sangue foram coletadas no início do estudo e no final de cada período para a análise da microbiota fecal, ácidos biliares e marcadores metabólicos	↑ de <i>Faecalibacterium</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Dialister</i> e <i>Roseburia</i> , e ↓ de <i>Ruminococcus</i> , <i>Dorea</i> , <i>Oscillospira</i> <i>Bifidobacterium</i> e dos ácidos biliares nas fezes e LDL colesterol.
Vanegas <i>et al.</i> (2017)	Adultos entre 40 e 65 anos, com IMC de 20 a 35kg/m ² , saudáveis (n=37)	Consumo de dieta ocidental por 2 semanas, seguido de 6 semanas consumindo 2 tipos de dieta, sendo uma rica em grãos integrais e outra rica em grãos refinados	Amostras de saliva, sangue, plasma e amostras fecais foram utilizadas para análises da microbiota, produção de ácido graxo de cadeia curta e marcadores inflamatórios	↑ do peso e frequência das fezes, efeitos positivos na microbiota intestinal e no perfil de ácidos graxos de cadeia curta, células T e resposta imune inata aguda.
Kopf <i>et al.</i> (2018)	Adultos saudáveis com IMC maior que 25kg/m ² (n=49)	Os participantes foram randomizados em 3 grupos (frutas e verduras, grãos integrais e controle – grãos refinados) recebendo 3 porções/dia de tais alimentos por 6 semanas	Foram coletadas amostras de fezes e sangue no início e no fim para avaliar marcadores inflamatórios, TNF-α, IL-6, LBP e PCR, ácidos graxos e a microbiota	↓ da LBP nos grupos que consumiram frutas e verduras e grãos integrais. E ↓ do TNF-α no grupo que consumiu grãos integrais

5. DISCUSSÃO

Através de todos os estudos revisados, é possível observar que a alimentação, principalmente a dieta habitual de longo prazo, tem influência sobre a composição da microbiota intestinal e os fatores de inflamação sistêmica. Além disso, é importante frisar que o padrão alimentar da população ocidental vem mudando e têm se caracterizado pelo alto consumo de produtos ultra processados e baixo consumo de alimento *in natura*, o que pode ter impactos negativos na microbiota, em um quadro de inflamação sistêmica e no desenvolvimento de DCNT.

As intervenções em curto prazo apresentam impacto nas quantidades relativas de bactérias intestinais, mas são reversíveis. O que faz com que haja uma necessidade de que as dietas ou o consumo alimentar de certos nutrientes e grupos de alimentos, incentivados pelos profissionais, sejam sustentáveis em longo prazo.

As suplementações com nutrientes específicos parecem ser mais eficazes em indivíduos que já apresentam uma alimentação saudável do ponto de vista do consumo de fibras através de frutas, verduras e grãos integrais, sendo que, os dois principais nutrientes que apresentam impacto na microbiota e nos fatores de inflamação sistêmica quando suplementados, são os carboidratos não digeríveis, como a inulina e os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3.

Parece ser importante que haja um equilíbrio entre os dois principais filos, que são *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Uma maior abundância de *Bacteroidetes* pode estar associada à um desequilíbrio da microbiota. Pode-se constatar que os *Bacteroidetes* associam-se mais ao consumo de gorduras, enquanto os *Firmicutes*, às fibras.

Os gêneros *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes* e *Prevotella* parecem ser os mais responsivos às intervenções dietéticas. Demonstrou-se uma associação do crescimento de *Bifidobacterium* à impactos positivos na microbiota. Os *Bacteroidetes* por sua vez, apresentam uma relação positiva com proteína animal e gordura saturada, enquanto *Prevotella*, uma associação positiva à carboidratos e açúcares simples.

Por fim, durante as pesquisas, pode-se observar que a grande maioria dos estudos revisados, são recentes. O que indica que este é um assunto cada vez mais

relevante e abordado nas relações entre alimentação e condições de saúde crescentes na sociedade.

6. CONCLUSÃO

Conclui-se que a alimentação tem influência direta na modulação da microbiota intestinal humana e nos fatores de inflamação sistêmica. Mostrou-se que determinados nutrientes, alimentos e padrões saudáveis de dieta podem melhorar os mecanismos de barreira intestinal e a diversidade dos gêneros bacterianos, e com isso beneficiar a saúde do hospedeiro, principalmente em condições como sobrepeso, obesidade, diabetes tipo 2 e inflamação sistêmica de baixo grau decorrente desses cenários. Mas, é importante destacar que as principais alterações na microbiota e na resposta inflamatória dos indivíduos ocorrem quando levado em consideração o padrão de dieta como um todo e não apenas o consumo isolado de um alimento específico.

7. IMPLICAÇÃO PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO

Atualmente o padrão de consumo alimentar da população ocidental, incluindo relevante parcela da população brasileira, tem mudado e as pessoas têm consumido cada vez mais alimentos de baixa qualidade nutricional, como bebidas açucaradas, doces e ultra processados em geral, e diminuído a frequência de consumo de frutas, verduras, legumes e grãos integrais. Além disso, com o aumento exponencial de sobrepeso, obesidade e DCNT, o tema escolhido para o presente estudo, acaba sendo muito pertinente para a atuação prática do nutricionista.

O cenário de crescente aumento das pesquisas sobre a associação da alimentação à microbiota e biomarcadores inflamatórios, possibilita que futuramente os profissionais de nutrição adotem condutas e estratégias, de acordo com o que há de evidências na literatura, voltadas para educação alimentar e nutricional da população e a prescrição dietética na área clínica, que é o principal campo de atuação em foco na revisão bibliográfica realizada.

Como abordado na discussão, é necessário que as dietas sugeridas pelos profissionais, com foco na modulação da microbiota e melhora de fatores

inflamatórios, sejam focadas no qualidade do padrão alimentar em si, e não apenas em nutrientes específicos, sustentáveis em longo prazo e que possibilitem uma boa adesão pelos indivíduos para que, de fato, haja uma alteração consistente na composição da microbiota por meio do padrão de consumo alimentar.

8. REFERÊNCIAS

1. Bamberger C, Rossmeier A, Lechner K, Wu L, Waldmann E, Fisher S, Stark R, Altenhofer J, Henze K, Parhofer KG. A Walnut-Enriched Diet Affects Gut Microbiome in Healthy Caucasian Subjects: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*. 2018; 10,244.
2. Burton KJ, Rosikiewicz M, Pimentel G, Bütikofer U, Ah UV, Voirol MJ, Croxatto A, Aeby S, Draï J, McTernan PG, Greub G, Pralong FP, Vergères G, Vionnet N. Probiotic yogurt and acidified milk similarly reduce postprandial inflammation and both alter the gut microbiota of healthy, young men. *British Journal of Nutrition*; 2017.
3. Cani PD. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut*. 2018; 67:1716–1725.
4. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56:1761–72.
5. Cani PD e Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Current Opinion in Pharmacology*. 2009; 9:737–743.
6. Cani PD e Everard A. Talking microbes: When gut bacteria interact with diet and host organs. *Mol. Nutr. Food*. 2016; 60, 58–66.
7. Cani PD, Everard A, Duparc T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013; 13:935–940.
8. Cani PD, Ostro M, Geurts L e Everard A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut Microbes*. 2012; 3:4, 279-288.
9. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 28, 2645.
10. Dao MC, Everard A, Clement K, Cani PD. Losing weight for a better health: Role for the gut microbiota. *Clinical Nutrition Experimental*. 2016; 39-58.
11. Delzenne NM, Cani PD. Interaction Between Obesity and the Gut Microbiota: Relevance in Nutrition. *Annu. Rev. Nutr.* 2011; 31:15-31.
12. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2013; 73-83.
13. Everard A e Cani PD. Gut Microbiota and GLP-1. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2014; 15:189-196.

14. Healey G, Murphy R, Butts C, Brough L, Whelan K, Coad J. Habitual dietary fibre intake influences gut microbiota response to na inulin-type fructan prebiotic: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, human intervention study. *British Journal of Nutrition*. 2018.
15. Holscher HD, Guetterman HM, Swanson KS, An R, Matthan NR, Lichtenstein AH, Novotny JÁ, Baer DJ. Walnut Consumption Alters the Gastrointestinal Microbiota, Microbially Derived Secondary Bile Acids, and Health Markers in Healthy Adults: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition*. 2018; 148:861–867.
16. Kong LC, Holmes BA, Cotillard A, Habi-Rachedi F, Brazeilles R, Gougis S, Gausserre N, Cani PD, Fellahi S, Bastard JP, Kennedy SP, Dore J, Ehrlich SD, Zucker JD, Rizkalla SW, Clement K. Dietary Patterns Differently Associate with Inflammation and Gut Microbiota in Overweight and Obese Subjects. *Plos One*. 2014; 9(10): e109434.
17. Kopf JC, Suhr MJ, Clarke J, Eyun S, Riethoven JJM, Ramer-Tait AE, Rose DJ. Role of whole grains versus fruits and vegetables in reducing subclinical inflammation and promoting gastrointestinal health in individuals affected by overweight and obesity: a randomized controlled trial. *al. Nutrition Journal*. 2018; 17:72.
18. Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, Lee YS, De Vadder F, Arora T, Hallen A, Martens E, Bjorck I, Backhed F. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell Metabolism*. 2015; 22, 971–982.
19. Liu F, Li P, Chen M, Luo Y, Prabhakar M, Zheng H, He Y, Qi Q, Long H, Zhang Y, Sheng H, Zhou H. Fructooligosaccharide (FOS) and Galactooligosaccharide (GOS) Increase *Bifidobacterium* but Reduce Butyrate Producing Bacteria with Adverse Glycemic Metabolism in healthy young population. *Scientific Reports*. 2017; 7: 11789.
20. Martín-Peláez S, Mosele JI, Pizarro N, Farrás M, de la Torre R, Subirana I, Pérez-Cano FJ, Castañer O, Solá R, Fernandez-Castillejo S, Heredia S, Farré M, Motilva MJ, Fitó M. Effect of virgin olive oil and thyme phenolic compounds on blood lipid profile: implications of human gut microbiota. *European Journal of Nutrition*. 2015.
21. Moraes ACF, Silva IT, Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2014; 58/4.
22. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arboleya Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, de Vos W, Gueimonde M, Margolles A, van Sinderen D, Ventura M. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and

- health implications of the infant gut microbiota. *Microbiol Mol Biol Ver.* 2017;81:e00036.
23. Passos MCF e Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arq Gastroenterol.* 2017; v. 54 no 3.
 24. Pei R, Martin DA, DiMarco DM, Bolling BW. Evidence for the effects of yogurt on gut health and obesity. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 2017; vol. 57, no. 8, 1569–1583.
 25. Roshanravan N, Mahdavi R, Alizadeh E, Jafarabadi MA, Hedayati M, Ghavami A, Alipour S, Alamdari NM, Barati M, Ostadrahimi A. Effect of Butyrate and Inulin Supplementation on Glycemic Status, Lipid Profile and Glucagon- Like Peptide 1 Level in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Hormone and Metabolic Research.* 2017.
 26. Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas.* 2006; vol. 42, n. 1
 27. Salazar N, Dewulf EM, Neyrinck AM, Bindels LB, Cani PD, Mahillon J, de Vos WM, Thissen JP, Gueimonde M, Reyes-Gavilan CG, Delzenne NM. Inulin-type fructans modulate intestinal *Bifidobacterium* species populations and decrease fecal short-chain fatty acids in obese women. *Clinical Nutrition.* 2014; 06.001.
 28. Shanahan F, Van Sinderen D, O'Toole PW, Stanton C. Feeding the microbiota: transducer of nutrient signals for the host. *Gut.* 2017; 66:1709–1717.
 29. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Sailer M, Theis D, Verbeke K, Raes J. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut.* 2017; 66:1968–1974.
 30. Vanegas SM, Meydani M, Barnett JB, Goldin B, Kane A, Rasmussen H, Brown C, Vangay P, Knights D, Jonnalagadda S, Koecher K, Karl P, Thomas M, Dolnikowski G, Li L, Saltzman E, Wu D, Meydani SN. Substituting whole grains for refined grains in a 6-wk randomized trial has a modest effect on gut microbiota and immune and inflammatory markers of healthy adults. *American Society for Nutrition.* 2017; 105:635–50.
 31. Watson H, Mitra S, Croden FC, Taylor M, Wood HM, Perry SL, Spencer JA, Quirke P, Toogood GJ, Lawton CL, Dye L, Loadman PM, Hull MA. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. *Gut.* 2017; 0:1–10.
 32. Wisniewski PJ, Dowden RA, Campbell SC. Role of Dietary Lipids in Modulating Inflammation through the Gut Microbiota. *Nutrients.* 2019; 11, 117.
 33. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R,

Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewie JD. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*. 2012; 334(6052): 105–108.

34. Zhang N, Ju Z, Zuo T. Time for food: The impact of diet on gut microbiota and human health. *Nutrition*. 2018; 51-52 80–85.

BIBLIOTECA DIGITAL DE TRABALHOS ACADÊMICOS – BTDA

Título do TCC: <i>Elites da alimentação na microbiota intestinal humana e em fatores de inflamação sistêmica: Uma revisão bibliográfica</i>	
Autor(es):	
Nome: <i>Giovanna Ignotti Pellegrino</i>	Nome: <i>Fabiana Mauro</i>
NUSP: <i>4595054</i>	NUSP: <i>9341790</i>
Email: <i>gipellegrino96@gmail.com</i>	Email: <i>fabimauro@gmail.com</i>
Telefone: <i>(11) 99463-6286</i>	Telefone: <i>(11) 988203300</i>

De acordo com a Resolução CoCEX-CoG nº 7497, de 09 de abril de 2018, este trabalho foi recomendado pela banca para publicação na BDTA .

A Comissão de Graduação homologa a decisão da banca examinadora, com a ciência dos autores, autorizando a Biblioteca da Faculdade de Saúde Pública da USP a inserir, em ambiente digital institucional, sem ressarcimento dos direitos autorais, o texto integral da obra acima citada, em formato PDF, a título de divulgação da produção acadêmica de graduação, gerada por esta Faculdade.

São Paulo, 06 / 12 / 2019



Prof. Dr. Ivan França Junior
Presidente da Comissão de Graduação

Recebido pela CG em: ____ / ____ / ____	por: _____
Liberado para submissão em: ____ / ____ / ____	por: _____
Recebido pela Biblioteca em: ____ / ____ / ____	por: _____
Disponível na BDTA em: ____ / ____ / ____	por: _____