

Modulação da microbiota intestinal em indivíduos alcoolistas: uma revisão narrativa

Gut microbiota modulation in alcoholic individuals: a literature review

Modulación de la microbiota intestinal en individuos alcohólicos: una revisión de la literatura

Recebido: 20/02/2023 | Revisado: 07/03/2023 | Aceitado: 08/03/2023 | Publicado: 14/03/2023

Bianca Ferreira de Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2913-1966>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: biancasantana.nutri@gmail.com

Martha Elisa Ferreira de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5906-2244>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: martha.almeida@ufv.br

Beatriz Barakat

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8563-3832>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: beatrizbarakat@hotmail.com

Lucas Inácio de Loyola Vinha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7079-5329>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: nutrinacio@gmail.com

Madalena Geralda Cupertino Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2658-6519>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: nutricionistamadalena@gmail.com

Gabrielly Senna Parussolo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6800-9827>
Universidade Federal de Viçosa, Brasil
E-mail: gabriellysenna.nutri@gmail.com

Resumo

Mediante o fato que o consumo de álcool tem aumentado, e que tal molécula pode promover diversas alterações, o objetivo desta revisão narrativa foi descrever o metabolismo do etanol e sua relação com a microbiota intestinal, assim como as doenças associadas a ambos. Foram utilizados artigos na elaboração da revisão narrativa. A dependência do álcool representa um importante problema de saúde pública que atinge milhões de pessoas no mundo todo. O consumo crônico de álcool está relacionado com o aumento da permeabilidade intestinal, favorecendo modificações significantes na composição da microbiota intestinal e permitindo que componentes bacterianos sejam translocados, e alcancem a circulação portal e sistêmica. Os produtos bacterianos que percorrem a circulação são reconhecidos por células do sistema imunológico, as quais liberam citocinas pró-inflamatórias e aumentam a formação de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio bem como o estresse celular. O consumo de álcool também está relacionado com o desequilíbrio qualitativo de microrganismos no intestino grosso, caracterizando a disbiose intestinal, onde há uma menor abundância de *Bacteroidetes* e maior de *Proteobacteria* em indivíduos alcoolistas quando comparados aos saudáveis. Conclui-se que a ingestão crônica de álcool modifica a microbiota intestinal e contribui para a disbiose intestinal.

Palavras-chave: Álcool; Microbiota intestinal; Endotoxemia; Saúde.

Abstract

Due to the fact that alcohol consumption has increased, and that this molecule can promote several changes, the objective of this narrative review was to describe the metabolism of ethanol and its relationship with the intestinal microbiota, as well as the diseases associated with both. Articles were used in the elaboration of the narrative review. Alcohol dependence represents an important public health problem that affects millions of people worldwide. Chronic alcohol consumption is related to increased intestinal permeability, favoring significant changes in the composition of the intestinal microbiota and allowing bacterial components to be translocated and reach the portal, and systemic circulation. Bacterial products that travel through the circulation are recognized by cells of the immune system, which release pro-inflammatory cytokines and increase the formation of reactive oxygen and nitrogen species as well as cell stress. Alcohol consumption is also related to the qualitative imbalance of microorganisms in the large intestine, where there is less abundance of *Bacteroidetes* and greater *Proteobacteria* in alcoholic individuals compared to healthy. It is concluded that chronic alcohol intake modifies the intestinal microbiota and contributes to intestinal dysbiosis.

Keywords: Alcohol; Intestinal microbiota; Endotoxemia; Health.

Resumen

Debido a que el consumo de alcohol ha aumentado, y que esta molécula puede promover varios cambios, el objetivo de esta revisión narrativa fue describir el metabolismo del etanol y su relación con la microbiota intestinal, así como las enfermedades asociadas a ambos. Se utilizaron artículos en la elaboración de la revisión narrativa. La dependencia del alcohol representa un importante problema de salud pública que afecta a millones de personas en todo el mundo. El consumo crónico de alcohol se relaciona con el aumento de la permeabilidad intestinal, favoreciendo cambios significativos en la composición de la microbiota intestinal y permitiendo que los componentes bacterianos se transloquen, y lleguen a la circulación portal y sistémica. Los productos bacterianos que viajan a través de la circulación son reconocidos por las células del sistema inmunológico, las cuales liberan citocinas proinflamatorias y aumentan la formación de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, así como el estrés celular. El consumo de alcohol también está relacionado con el desequilibrio cualitativo de los microorganismos en el intestinal grueso, donde hay menos abundancia de *Bacteroidetes* y mayores *Proteobacteria* en individuos alcoholistas en comparación con la salud. Se concluye que la ingesta crónica de alcohol modifica la microbiota intestinal y contribuye a la disbiosis intestinal.

Palabras clave: Alcohol; Microbiota intestinal; Endotoxemia; Salud.

1. Introdução

Conforme descrito no Antigo Testamento da Bíblia Sagrada (*Gênesis* 9:21), após o dilúvio Noé plantou uma vinha, que utilizou para preparar uma bebida. Entretanto, acidentalmente a bebida fermentou e deu origem ao vinho que resultou no primeiro relato de embriaguez (Khaderi, 2019). O álcool é metabolizado no fígado, e sofre ação principalmente pela enzima álcool desidrogenase, e em menor proporção pelo sistema do citocromo P450. É absorvido desde o estômago até o cólon, e sua concentração no sangue dependerá da quantidade ingerida, presença de alimentos no estômago e do esvaziamento gástrico (Cederbaum, 2012).

O consumo de bebidas alcoólicas é um fator de risco para o surgimento de várias doenças, devido à alta toxicidade causada pelos metabólitos do etanol e das células do sistema imunológico. A Doença Hepática Alcoólica é o tipo de doença hepática crônica mais prevalente em todo o mundo (Seitz *et al.*, 2018). As mortes provenientes do consumo de álcool são consideradas evitáveis, e seus números chegam a cerca de 3 milhões por ano (Garcia & Sanchez, 2020).

Os efeitos citotóxicos do álcool impactam negativamente nas funções imunológicas do hospedeiro, e contribuem para um risco potencial de suscetibilidade a infecção sistêmica. Indivíduos com a Doença Hepática Alcoólica apresentaram a redução do número de monócitos, entretanto após a abstinência de álcool por quatro semanas ocorreu a recuperação dos mesmos (Shiba *et al.*, 2021). A Doença Hepática Alcoólica ocorre devido à formação de acetaldeído por meio da produção de adutos de DNA, que afetam os compostos proteicos das células, além da formação de espécies reativas de oxigênio (EROS) (Taniai, 2020).

O consumo de álcool afeta a integridade da barreira intestinal, modifica sua permeabilidade e propicia a translocação bacteriana (Lu *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2020). Esse processo pode ocorrer via mecanismos transepiteliais, onde as bactérias e toxinas passam diretamente pelas células epiteliais, e geram danos diminuindo gradativamente as funções da membrana celular com sua elevada seletividade. A segunda via ocorre por mecanismos paracelulares, nos quais as substâncias passarão através das junções das células epiteliais, e o acetaldeído que é o principal metabólito do álcool, rompe as ligações proteicas das junções epiteliais que estabilizam o citoesqueleto celular (Bishehsari *et al.*, 2017).

O intestino grosso é o maior reservatório de microrganismos do corpo, e em circunstâncias fisiológicas, as células caliciformes encontradas na sua camada epitelial secretam a mucina, a qual possui um peptídeo glicosilado que impede a translocação bacteriana do lúmen intestinal (Hammer *et al.*, 2015).

O microbioma intestinal corresponde aos microrganismos que se desenvolvem após o nascimento, e sofre influências do estilo de vida, utilização de antibióticos e dos diversos tipos de dietas (Illiano; Brambilla; Parolini, 2020; Kc; Sumner; Lippmann, 2020). Esses microrganismos habitam o intestino grosso e convivem pacificamente com o hospedeiro, auxiliando para o bem-estar e longevidade do organismo, além de fornecer vitamina K e peptídeos antimicrobianos (ex: lectinas

do tipo c, defensinas e catelicidinas) que exercem um papel no sistema imunológico local e sistêmico (Pushpanathan *et al.*, 2019).

A disbiose é caracterizada pela alteração do equilíbrio qualitativo dos microrganismos intestinais, e resulta em distúrbios no eixo microbiota-intestino-fígado-cérebro que afeta a estabilidade do hospedeiro e da microbiota (Jones & Neish, 2021). Tal condição agrava diversas patologias, em especial as doenças hepáticas relacionadas ao consumo de álcool, visto que o fígado é responsável por metabolizar os produtos microbianos resultantes da translocação via barreira intestinal (Trebicka *et al.*, 2020).

O eixo intestino-cérebro pode ser alvo de transtornos mediante o consumo de álcool, devido ao desenvolvimento da encefalopatia hepática (Bajaj, 2019), a qual é considerada uma complicação neuropsiquiátrica proveniente do quadro de cirrose em pacientes alcoolistas. Em casos graves, o transplante de fígado leva a melhora do quadro recuperando o Sistema Nervoso Central, e o tratamento consiste na redução de amônia com a administração de antibióticos, lactulose, probióticos, ornitina, aspartato, proteínas e a vitamina B1 (Butterworth, 2014).

Mediante o fato que o consumo de álcool tem aumentado, e que tal molécula pode promover diversas alterações, o objetivo desta revisão narrativa foi descrever o metabolismo do etanol e sua relação com a microbiota intestinal, assim como as doenças associadas a ambos.

2. Metodologia

Este estudo é uma revisão narrativa (Marques & Quintilio, 2021), na qual se utilizaram as seguintes etapas:

Etapa 1 - elaboração da pergunta norteadora. Como o etanol modula a microbiota intestinal de indivíduos alcoolistas?

Etapa 2 - definição dos descritores.

Etapa 3 - identificação dos artigos publicados nos anos de 2000-2022. Esta pesquisa foi realizada por consultas nas seguintes bases de dados eletrônicas: *Science Direct*, *PubMed* e *Nature*, fazendo uso das palavras-chave: *alcohol and gut microbiota*, *dysbiosis and alcohol*, *alcohol and immunology*, *alcohol metabolism diseases*, *liver diseases and alcohol*, *alcohol and healthy eating*, *alcohol and hepatic encephalopathy*, *alcohol and free radicals*, e *alcohol in antiquity*.

Etapa 4 - critérios de elegibilidade. Houve a comparação dos títulos dos artigos selecionados para excluir aqueles que apresentavam publicação duplicada nas bases consultadas. Após a exclusão dos artigos duplicados, seus títulos e resumos foram lidos para a identificação de sua elegibilidade, sendo que em seus títulos deveriam possuir pelo menos uma das palavras-chave utilizadas nas buscas ou abordar assuntos de interesse nesta pesquisa. O critério de inclusão dos artigos foi a capacidade de descrever os mecanismos bioquímicos e imunológicos com a disbiose intestinal, enquanto os critérios de exclusão foram artigos publicados que não associavam o consumo de etanol com a disbiose intestinal. Também se utilizou 1 artigo para descrever o tipo de estudo.

Etapa 5 - análise e inclusão dos estudos. Ocorreu a seleção dos materiais com a leitura na íntegra de todos os artigos selecionados para a exclusão daqueles que não apresentavam informações relevantes ao estudo.

Etapa 6 - redação do artigo científico e elaboração da figura no programa *Biorender Free*.

3. Resultados e Discussão

3.1 Álcool e doenças associadas

Os efeitos provocados pelo álcool diferem entre os indivíduos em função do gênero, tipo de bebida alcoólica consumida (fermentada ou destilada), quantidade ingerida (baixa, moderada e alta) e frequência de ingestão (ocasional, diária e compulsão) (Wannamethee; Shaper; Whincup, 2005). O consumo exagerado e a longo prazo de etanol está associado a progressão de patologias hepáticas, cardiovasculares (ex: arritmia cardíaca aguda, cardiomiopatia alcoólica e insuficiência

cardíaca), cerebrais (encefalopatia hepática), e alguns carcinomas (ex: mama, boca, esôfago, estômago, cólon e reto) (Li *et al.*, 2018).

A encefalopatia hepática está associada à ingestão do etanol e acomete o Sistema Nervoso Central. É uma síndrome reversível comum em pacientes que apresentam um quadro de disfunção hepática avançada, com desequilíbrios neuropsiquiátricos resultantes da alta concentração de substâncias neurotóxicas no cérebro (Hadjihambi *et al.*, 2017). As neurotoxinas incluem amônia, falsos neurotransmissores (ex: octopamina, tiramina e β feniletanolaminas), e o ácido gama-aminobutírico (GABA). As bactérias do trato gastrointestinal produzem amônia a partir dos produtos da decomposição dos aminoácidos, ureia, purinas e aminas, e tais compostos são metabolizados pelo fígado e excretados pelos rins. Em pacientes com cirrose ou alguma disfunção hepática grave, o número de hepatócitos é reduzido, assim como a metabolização de amônia que resulta na hiperamonemia. A translocação da amônia pela barreira hematoencefálica causa efeitos neurotóxicos deletérios pelas modificações no transporte molecular de substâncias (ex: água, aminoácidos e sais minerais), inibição da formação do potencial pós-sináptico (excitatório inibitório), e a deficiência na utilização de energia pelo aumento da atividade GABA (Levitt & Levitt, 2018).

O etanol é apontado como uma possível causa das doenças crônicas não transmissíveis, e possui um grande impacto nas doenças coronarianas. O consumo diário ≥ 14 g de etanol aumenta em 10% as chances de ocorrer fibrilação atrial, devido os efeitos tóxicos provenientes do seu metabolismo que acometem os miócitos cardíacos (Day & Rudd, 2019; Minzer; Losno; Casas, 2020). O etanol, independentemente do tipo de bebida, é considerado o principal fator na desregulação da contratilidade muscular, sendo que sua administração aguda aumenta os níveis das espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e do estresse oxidativo (Alleyne & Dopico, 2021).

Segundo a hipótese do “Paradoxo Francês”, o consumo crônico de álcool, principalmente na forma de vinho, em níveis baixos a moderados, apresenta papel cardioprotetor, associada as escolhas alimentares mais saudáveis (Manolis; Manolis; Manolis, 2019). Os compostos antioxidantes mais abundantes nos vinhos tintos como o resveratrol e os polifenóis exercem um papel fundamental nesse efeito, bem como outros compostos bioativos presentes nos alimentos como os carotenoides, os flavonoides e as antocianinas (Liberale *et al.*, 2019).

Segundo a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial há uma maior prevalência de hipertensão arterial ou elevação dos níveis pressóricos em indivíduos que ingeriram seis ou mais doses de etanol ao dia, sendo que para os alcoolistas o consumo de bebidas alcólicas deve ser restrito a 30 g de álcool/dia, correspondendo a 1 garrafa de cerveja (600 mL com 5% de álcool), ou 2 taças de vinho (250 mL com 12% de álcool), ou 1 dose de destilados como uísque, vodca e aguardente (60 mL com 42% de álcool) (Barroso *et al.*, 2020).

3.2 Aspectos bioquímicos do metabolismo do etanol

A molécula de etanol não é digerida, mas é totalmente absorvida no trato gastrointestinal, sendo 20% no estômago e 80% nos intestinos delgado e grosso. Sua absorção depende do esvaziamento gástrico e das condições de jejum, pois em condições pós-prandiais ocorrerá de forma mais lenta (Cederbaum, 2012). Cerca de 2 a 10% do etanol ingerido é expelido através da respiração, suor e na urina; enquanto 90% serão metabolizados no fígado (Hyun *et al.*, 2021) através das vias oxidativa (que é predominante) e não oxidativa, sendo que ambas geram metabólitos tóxicos.

Na via oxidativa, o etanol é oxidado a acetaldeído pela enzima álcool desidrogenase, e posteriormente em acetato pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH) (Jung *et al.*, 2021). Na ingestão excessiva de álcool, a enzima citocromo P450 2E1 pode atuar na sua primeira fase da degradação com a formação de acetaldeído e de espécies reativas de oxigênio (Lu & Cederbaum, 2008). Quando essas moléculas reativas são produzidas em abundância e/ou ocorre uma baixa concentração dos

compostos antioxidantes, o ambiente sofre um estresse oxidativo que prejudica suas funções, e altera o RNA dos hepatócitos e ocasiona sua apoptose (Ezhilarasan, 2018; Michalak; Lach; Cichoż-Lach, 2021).

Na via não oxidativa as enzimas uridina difosfato-glucuronosiltransferase e sulfotransferase II formam o etilsulfato, éster etílico de ácido graxo fosfatidiletanol e o etilglucuronídeo. Tais moléculas podem permanecer na corrente sanguínea, e se tornam biomarcadores importantes da ingestão de etanol, bem como promover a disfunção de organelas, e interferir em vias de sinalização celular que elevam a toxicidade do etanol em tecidos com baixa capacidade de oxidação desses compostos (Heier et al., 2016; Hugbart *et al.*, 2020).

3.3 Aspectos imunológicos do metabolismo do etanol

O sistema imune é composto por diversas moléculas, células, tecidos e órgãos que estão conectados para garantir a proteção contra agentes infecciosos e substâncias tóxicas ao organismo (Barr *et al.*, 2016). A imunidade inata é definida como a primeira e a segunda linhas de defesa do hospedeiro, e induz a produção de intermediários inflamatórios e peptídeos antimicrobianos para combater corpos estranhos ao organismo. Enquanto a imunidade adquirida é a terceira linha de defesa, e possui células e proteínas (ex: anticorpos) responsáveis pela eliminação dos antígenos (Seki & Schnabl, 2012).

As doenças associadas ao metabolismo do álcool estão relacionadas à permeabilidade intestinal (Sarin et al., 2019), pois o consumo elevado de tal molécula ocasiona uma maior concentração de lipopolissacarídeos (LPS) conhecidos como endotoxinas, as quais estão presentes na membrana externa das bactérias gram-negativas. Na circulação portal os LPS se ligam ao receptor *Toll-like 4* (TLR4) e ativam o Fator Nuclear Kappa Beta (NF- κ B). Dessa forma, ocorre a liberação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) que promoverá a formação de espécies reativas de oxigênio e do estresse oxidativo celular (Hritz *et al.*, 2008).

Em condições fisiológicas intestinais o sistema imune protege o organismo contra patógenos e inibe sua colonização no hospedeiro. O consumo crônico de etanol leva ao rompimento da barreira intestinal, bem como o aumento da sua permeabilidade, facilitando a translocação bacteriana (Wang *et al.*, 2021). A partir do alto consumo de álcool a expressão de proteínas antimicrobianas (ex: Reg3 β e Reg3 γ) fica prejudicada, e facilita a translocação de LPS para o fígado e o cérebro, onde o sistema imunológico será ativado (Mendes & Schnabl, 2020). Estes antígenos são reconhecidos pelos receptores presentes nestas células, e desencadeiam reações que ativam as citocinas pró-inflamatórias (ex: TNF- α , IL-6, e IL-8), gerando radicais livres de oxigênio e/ou nitrogênio.

As células de Kupffer participam da progressão das doenças relacionadas ao metabolismo do álcool, ativando a produção de citocinas pró-inflamatórias, a partir do reconhecimento de LPS pelos seus receptores. Tal fato aumenta a concentração de espécies reativas de oxigênio, bem como de TNF- α , o qual atua como principal mediador da resposta inflamatória. Uma das estratégias para o tratamento dessas doenças tem sido pautada na eliminação dessas células reativas para minimizar o estresse oxidativo metabólico nos hepatócitos (Slevin *et al.*, 2020). Pacientes alcoolistas apresentaram um aumento dos níveis plasmáticos de interleucina 8 (IL-8) que possui um efeito pró-inflamatório (Leclercq *et al.*, 2014).

O muco exerce um papel fundamental na primeira linha de defesa contra microrganismos patogênicos (Johansson & Hasson, 2016). No colón, a produção de mucina pelas células caliciformes forma uma camada de muco que é estruturada, compactada e impenetrável aos microrganismos comensais em indivíduos saudáveis. A interleucina-22 (IL-22) atua como importante mediador da homeostase epitelial dos intestinos, e contribui na formação de muco e proteínas antimicrobianas, bem como na preservação da permeabilidade da barreira intestinal, reparando as células danificadas e atuando na cicatrização (Keir *et al.*, 2020). O mecanismo pelo qual a IL-22 restaura os danos hepáticos provenientes da ingestão excessiva de álcool ocorre pela ativação de STAT3 nos hepatócitos, com a ativação de genes antioxidativos (associados ao gene MT-1 e MT-2) e antiapoptóticos que desencadeiam uma função protetora contra a lesão hepática, inibe a fibrose e combate as espécies reativas

de oxigênio. Em indivíduos alcoolistas, a aplicação de IL-22 exógena inibiu a apoptose dos hepatócitos (Wolk *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2020).

3.4 Microbiota intestinal e saúde

O microbioma humano é um ecossistema com diversos fungos, leveduras, bactérias e vírus, que juntos contribuem para a modulação da homeostase celular (Woźniak *et al.*, 2021). A constituição da microbiota intestinal depende de fatores como idade, etnia, uso de medicamentos (antibióticos), estilo de vida, hábitos alimentares e a presença de patologias. A ingestão regular do álcool, associada aos alimentos fontes de ácidos graxos saturados e açúcares, aumenta as chances do desequilíbrio homeostático da microbiota (Meroni *et al.*, 2019).

Em indivíduos saudáveis há uma predominância dos filos bacterianos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, e em menor quantidade estão presentes as *Proteobactéria*, *Actinobactéria*, *Fusobactéria* e *Verrucomicrobia* (Donaldson *et al.*, 2015). Os microrganismos colaboram com seus hospedeiros para regular as funções dos sistemas imunológico e nervoso através de uma transmissão bidirecional por meio do eixo intestino-cérebro (Morais *et al.*, 2020).

A microbiota evolui com seu hospedeiro, sendo parte constituinte do organismo humano (Adak & Khan, 2019), e desempenha papel na digestão e/ou absorção de nutrientes não digeridos no intestino delgado (ex: fibras, amido resistente, lactose e aminoácidos); síntese de vitamina k; desenvolvimento imunológico da barreira intestinal; na formação de ácidos graxos de cadeia curta (ex: acetato, propionato e butirato) (Meroni *et al.*, 2019), e dos ácidos biliares secundários (Gupta *et al.*, 2021).

Os ácidos graxos de cadeia curta são fontes energéticas para as células epiteliais do intestino grosso, e contribuem para a proliferação e diferenciação das mesmas (Martin-Gallausiaux *et al.*, 2021), na absorção de macronutrientes no intestino delgado, e auxiliam na liberação do peptídeo YY que atua no eixo microbiota-intestino-cérebro. As células enteroendócrinas são especializadas na produção de hormônios como o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1), colecistoquinina, e a neurotensina que identifica as alterações no epitélio intestinal por meio de receptores quimiossensíveis acoplados a proteína G. Os metabólitos microbianos interagem com essas células para estimular ou extinguir a secreção de hormônios que agem por intermédio da sinalização parácrina ou endócrina para controlar as funções intestinais e metabólicas (Mccauley *et al.*, 2020; Arora *et al.*, 2021).

A “dieta ocidental” quando apresenta elevados teores de açúcares refinados e gorduras saturadas contribui para o desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 2 (Rodrigues *et al.*, 2021), e altera a microbiota (Lazar *et al.*, 2019). Em contraste, as dietas vegetarianas/veganas e as “dietas mediterrâneas” que incluem em sua composição uma alta variabilidade de alimentos fontes de fibras, vitaminas e minerais podem prevenir esse desequilíbrio qualiquantitativo das bactérias intestinais (Tomasello *et al.*, 2016).

A dieta mediterrânea consiste no consumo em maior proporção de frutas, verduras, grãos integrais e oleaginosas, consumo moderado de vinho tinto e frutos do mar, bem como do uso do azeite como principal fonte lipídica, sendo essa uma estratégia alimentar muito utilizada como modo de prevenção das doenças crônicas não transmissíveis. Tal tipo de dieta tem sido relacionada com a melhoria do bem-estar pela modulação da microbiota gastrointestinal e a redução da endotoxemia metabólica caracterizada como um aumento de 2 a 3 vezes na concentração dos níveis de endotoxina bacteriana na circulação sanguínea (Bailey & Holscher, 2018).

As dietas fontes de prebióticos e probióticos são importantes para a manutenção e/ou recuperação do microbioma intestinal, principalmente nos indivíduos alcoolistas que podem apresentar disbiose. Li *et al.* (2021) avaliaram o efeito dos *Lactobacillus casei* no metabolismo lipídico e na microbiota intestinal em pacientes com lesões hepáticas alcoólicas, e identificaram um aumento significativo de *Lactobacillus* e de *Bifidobacterium* que promoveram alterações expressivas do

microbioma intestinal, inibindo o estresse oxidativo causado pelas endotoxinas bacterianas, diminuindo os níveis marcadores inflamatórios (ex: TNF- α , IL-6, e IL-8), e melhorando o perfil lipídico.

3.5 Álcool e disbiose

A disbiose intestinal é caracterizada pelo desequilíbrio qualiquantitativo de microrganismos benéficos ao organismo, bem como os danos a integridade física da barreira intestinal causados por agentes agressores, podendo ser os produtos oriundos do metabolismo do etanol (Bode & Bode, 2003; Engen *et al.*, 2015).

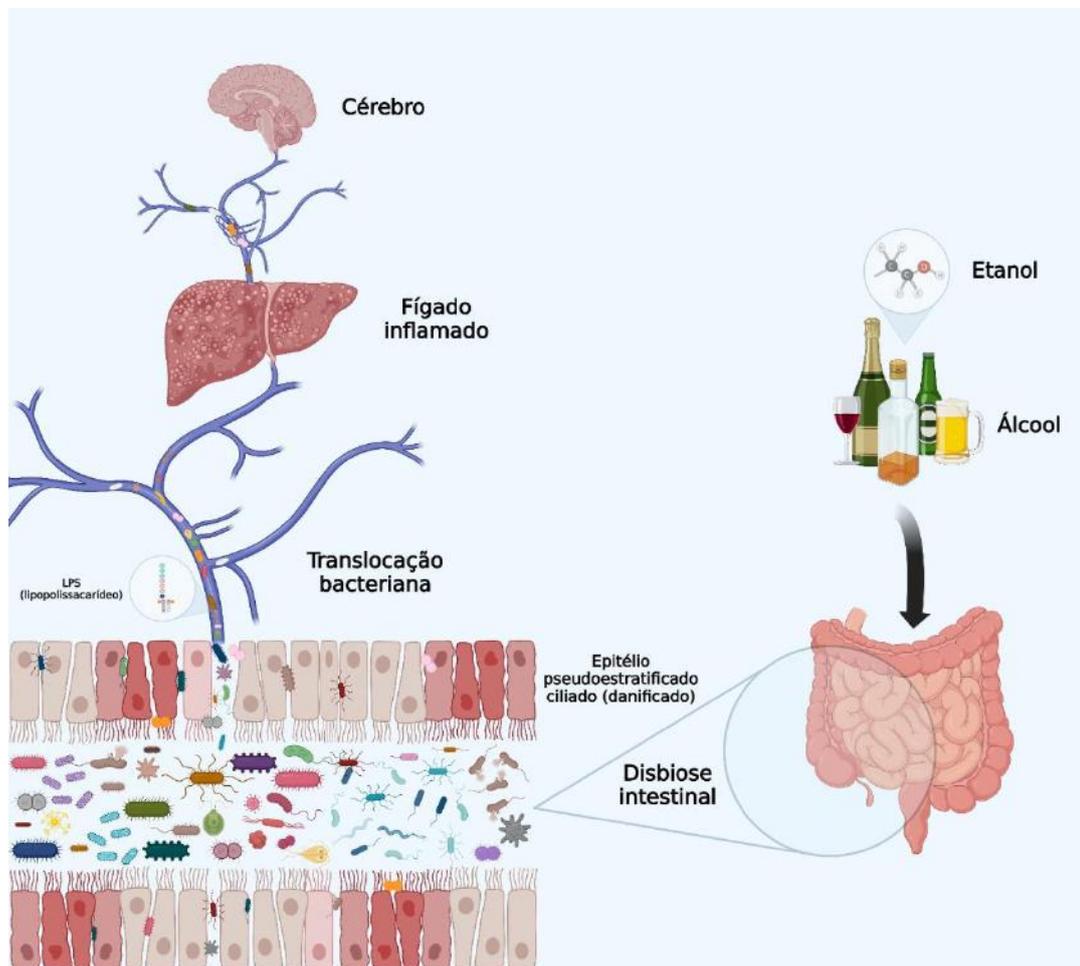
As alterações no equilíbrio do microbioma influenciam no surgimento e agravamento de patologias como diabetes *mellitus* tipo 2, doença celíaca, obesidade, câncer, Síndrome do Intestino Irritável, e naquelas relacionadas ao metabolismo do etanol como a hepatite alcoólica, fibrose, esteatose, cirrose e o carcinoma hepatocelular (Passos & Prado Moraes-Filho, 2017).

A ingestão crônica de bebidas alcoólicas está relacionada as alterações na composição bacteriana do cólon associada à mucosa, com o aumento de endotoxinas na corrente sanguínea devido às bactérias que causam uma instabilidade no microbioma (Mutlu *et al.*, 2012; Gurwara *et al.*, 2020). Chen *et al.* (2011) avaliaram as comunidades microbianas fecais em pacientes com cirrose hepática, e observaram uma grande disparidade de filos bacterianos, pois houve uma maior quantidade de bactérias que são potencialmente patogênicas como *Streptococcus*, *Veillonella* e *Enterobacteriaceae*, e diminuição de filos benéficos como *Lachnospiraceae* e *Bacteroidetes*, sendo que esse desequilíbrio qualiquantitativo contribuiu para a progressão do quadro de disbiose intestinal em indivíduos cirróticos.

O organismo elimina produtos bacterianos do intestino, entretanto os LPS permeiam a barreira intestinal e chegam a circulação portal para serem eliminados pelas células de Kupffer presentes no fígado. Em indivíduos alcoolistas há um aumento dos níveis de endotoxinas séricas ocasionada pela constituição anormal da microbiota (disbiose) que promovem a permeabilidade intestinal destas moléculas, e alteração das células de Kupffer (Mutlu *et al.*, 2009).

Na Figura 1 podem ser observados alguns efeitos do etanol no eixo microbiota-intestino-cérebro.

Figura 1 - Efeitos do etanol no eixo microbiota-intestino-fígado-cérebro.



Legenda: O consumo de etanol em diversos tipos de bebidas aumenta a permeabilidade intestinal através da ruptura da junção estreita das células epiteliais intestinais que se encontram intimamente ligadas por proteínas de junção estreita. O acetaldeído é um dos principais fatores que contribuem para a ruptura dessas proteínas, pois facilitam a translocação de endotoxinas para o sistema portal e para a circulação sistêmica, onde atinge o fígado e o cérebro. Os LPS ativam a expressão de citocinas inflamatórias (ex: TNF- α , IL-8 e IL-6) e a produção radicais livres derivados do oxigênio e do nitrogênio, ocasionando uma desregulação metabólica e inflamatória intestinal como a IL-22, e das bactérias (*Faecalibacterium prausnitzii*) que produzem moléculas anti-inflamatórias.
Fonte: Autores (2023).

As Doenças Hepáticas Alcoólicas foram associadas a uma diminuição da diversidade fúngica e ao aumento de *Candida albicans*, sendo essa a causa mais comum de fungemia em pacientes cirróticos (Bartoletti *et al.*, 2014). Hartmann *et al.* (2021) estudaram as mudanças dinâmicas do microbioma intestinal em pacientes com transtorno por uso de álcool, e identificaram um aumento dos gêneros *Candida*, *Debaryomyces*, *Pichia*, *Kluyveromyces* e *Issatchenkia*, sendo que após duas semanas de abstinência notou-se uma diminuição significativa dos mesmos.

Han *et al.* (2015) observaram que a abstinência imediata do etanol é o tratamento mais importante para pacientes com hepatite alcoólica, pois nos sete dias de suplementação oral com *Lactobacillus subtilis*/*Streptococcus faecium* houve uma restauração da flora intestinal e melhora dos níveis de LPS.

4. Considerações Finais

Alterações na composição da microbiota intestinal no eixo qualiquantitativo estão relacionadas ao consumo exagerado de etanol, cujo aumento da permeabilidade intestinal pode desencadear a inflamação e afetar órgãos como o fígado e o cérebro. Indivíduos alcoolistas apresentam um desequilíbrio da microbiota intestinal, bem como uma menor diversidade de *Firmicutes*

e *Bacteroidetes*, os quais estão aumentados em indivíduos saudáveis, e uma maior diversidade de *Proteobactérias* e *Fusobactérias*.

Tendo em vista a importante interação do eixo microbiota-intestino-fígado-cérebro, a interrupção do consumo de etanol em indivíduos alcoolistas tem se mostrado efetivo para evitar a progressão da disbiose com a restauração da flora intestinal, bem como a busca por hábitos de vida mais saudáveis, pautados na inclusão de frutas, verduras, hortaliças, grãos integrais, azeite e oleaginosas e na suplementação de prebióticos e probióticos.

Contudo, ainda há limitação dos estudos sobre os mecanismos envolvidos na regulação e alteração dos genes relacionados a microbiota intestinal, bem como nos aspectos fisiopatológicos desta interação em seres humanos. Dessa forma, sugere-se a realização de outros estudos originais com diversas populações e tipos de dietas para correlacionar a disbiose intestinal induzida pelo álcool, e seus mecanismos bioquímicos e imunológicos.

Referências

- Adak, A., & Khan, M. R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76, 473-49. 10.1007/s00018-018-2943-4.
- Alleyne, J., & Dopico, A. M. (2021). Alcohol use disorders and their harmful effects on the contractility of skeletal, cardiac and smooth muscles. *Advances in Drug and Alcohol Research*, 1, 1-18. <https://doi.org/10.3389/ADAR.2021.10011>
- Arora, T., Vanslette, A. M., Hjorth, S. A., & Bäckhed, Fredrik. (2021). Microbial regulation of enteroendocrine cells. *Med Review*, 2, 553-570. DOI: 10.1016/j.medj.2021.03.018.
- Bailey, M. A., & Holscher, H. D. (2018). Microbiome-mediated effects of the mediterranean diet on inflammation. *Advances in Nutrition*, 9, 193-206. 10.1093/advances/nmy013.
- Bajaj, J. S. (2019). Alcohol, liver disease and the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16, 235-246. 10.1038/s41575-018-0099-1.
- Barr, T., Helms, C., Grant, K., & Messaoudi, I. (2016). Opposing effects of alcohol on the immune system. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 65, 242-251. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.09.001>.
- Barroso, W. K. S., Rodrigues, C. I. S., Bartolotto, L. A., Mota-Gomes, M. A., Brandão, A. A., Feitosa, A. D. M., et al. (2020). Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial - 2020. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 116, 516-658. 10.36660/abc.20201238.
- Bartoletti, M., Giannella, M., Caraceni P., Domenicali M., Ambretti S., Tedeschi S., et al. (2014). Epidemiology and outcomes of bloodstream infection in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 61, 51-58. 10.1016/j.jhep.2014.03.021.
- Bishehsari, F., Magno, E., Swanson, G., Desai, V., Voigt, R. M., Forsyth, C. B., et al. (2017). Alcohol and gut-derived inflammation. *Alcohol Research: Current Reviews*, 38, 163-171.
- Bode, C., & Bode, J. C. (2003). Effect of alcohol consumption on the gut. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 17, 575-592. [https://doi.org/10.1016/s1521-6918\(03\)00034-9](https://doi.org/10.1016/s1521-6918(03)00034-9).
- Butterworth, R. F. (2014). Chapter 34 - Hepatic encephalopathy in alcoholic cirrhosis. *Handbook of Clinical Neurology*, 125, 589-602. 10.1016/b978-0-444-62619-6.00034-3.
- Cederbaum, A. I. (2012). Alcohol metabolism. *Clinics in Liver Disease*, 16, 667-685. 10.1016/j.cld.2012.08.002.
- Chen, Y., Yang, F., Lu, H., Wang, B., Chen, Y., Lei, D., et al. (2011). Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*, 54, 562-572. 10.1002/hep.24423.
- Day, E., & Rudd, J. H. F. (2019). Alcohol use disorders and the heart. *Addiction*, 114, 1670-1678. 10.1111/add.14703.
- Donaldson, G. P., Lee, S. M., & Mazmanian, S. K. (2015). Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 14, 20-32. 10.1038/nrmicro3552.
- Engen, P. A., Green, S. J., Voigt, R. M., Forsyth, C. B., & Keshavarzian, A. (2015). The gastrointestinal microbiome: alcohol effects on the composition of intestinal microbiota. *Alcohol Research: Current Reviews*, 37, 223-236.
- Ezhilarasan, D. (2018). Oxidative stress is bane in chronic liver diseases: Clinical and experimental perspective. *Arab Journal of Gastroenterology*, 19, 56-64. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2018.03.002>.
- Garcia, L. P., & Sanchez, Z. M. (2020). Consumo de álcool durante a pandemia da COVID-19: Uma reflexão necessária para o enfrentamento da situação. *Cadernos de Saúde Pública*, 36, e00124520. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00124520>.

- Gupta, H., Suk, K. T., & Kim, D. J. (2021). Gut microbiota at the intersection of alcohol, brain, and the liver. *Journal of Clinical Medicine*, 10, 541. <https://doi.org/10.3390/jcm10030541>.
- Gurwara, S., Dai A., Ajami, N. J., Graham, D. Y., White, D. L., Chen, L., *et al* (2020). Alcohol use alters the colonic mucosa-associated gut microbiota in humans. *Nutrition Research*, 83, 119-128. 10.1016/j.nutres.2020.09.004.
- Hadjihambi, A., Arias, N., Sheikh, M., & Jalan, R. (2017). Hepatic encephalopathy: A critical current review. *Hepatology International*, 12, 135-147. 10.1007/s12072-017-9812-3.
- Han, S. H., Suk, K. T., Kim, D. J., Kim, M. Y., Baik, S. K., Kim, Y. D., *et al.* (2015). Effects of probiotics (cultured *Lactobacillus subtilis*/*Streptococcus faecium*) in the treatment of alcoholic hepatitis: Randomized-controlled multicenter study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 27, 1300-1306. 10.1097/meg.0000000000000458.
- Hammer, A. M., Morris, N. L., Earley, Z. M., & Choudhry, M. A. (2015). The first line of defense: the effects of alcohol on post-burn intestinal barrier, immune cells, and microbiome. *Alcohol Research: Current Reviews*, 37, 209-222.
- Hartmann, P., Lang S., Zeng, S., Duan, Y., Zhang, X., Wang, Y., *et al.* (2021). Dynamic changes of the fungal microbiome in alcohol use disorder. *Frontiers in Physiology*, 12, 1-10. 10.3389/fphys.2021.699253.
- Heier, C., Xie, H., & Zimmermann, R. (2016). Nonoxidative ethanol metabolism in humans - from biomarkers to bioactive lipids. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology*, 68, 916-923. 10.1002/iub.1569.
- Hritz, I., Mandrekar, P., Velayudham, A., Catalano, D., Dolganiuc, A., Kodys, K., *et al.* (2008). The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88. *Hepatology*, 48, 1224-1231. 10.1002/hep.22470.
- Hugbart C., Verres Y., Daré B. L., Bucher S., Vène E., Bodin, A., *et al.* (2020). Non-oxidative ethanol metabolism in human hepatic cells *in vitro*: Involvement of uridine diphospho-glucuronosyltransferase 1A9 in ethylglucuronide production. *Toxicology in Vitro*, 66, 104842. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2020.104842>.
- Hyun, J., Han, J., Lee, C., Yoon, M., & Jung, Y. (2021). Pathophysiological aspects of alcohol metabolism in the liver. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 5717. <https://doi.org/10.3390/ijms22115717>.
- Illiano, P., Brambilla, R., & Parolini, C. (2020). The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease. *The FEBS Journal*, 287, 833-855. 10.1111/febs.15217.
- Johansson, M. E. V., & Hansson, G. C. (2016). Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nature Reviews Immunology*, 16, 639-649. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.88>.
- Jones, R. M., & Neish, A. S. (2021). Gut microbiota in intestinal and liver disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 16, 251-275. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-030320-095722>.
- Jung, S-J., Hwang, J-H., Park, E-O., Lee, S-O., Chung, Y-J., Chung, M-J., *et al.* (2021). Regulation of alcohol and acetaldehyde metabolism by a mixture of *lactobacillus* and *bifidobacterium* species in human. *Nutrients*, 13, 1875. <https://doi.org/10.3390/nu13061875>.
- Kc, D., Sumner, R., & Lippmann, S. (2020). Gut microbiota and health. *Postgraduate Medicine*, 132, 274. <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1662711>.
- Keir, M. E., Yi, T., Lu, T. T., & Ghilardi, N. (2020). The role of IL-22 in intestinal health and disease. *Journal of Experimental Medicine*, 217, e20192195. <https://doi.org/10.1084/jem.20192195>.
- Khaderi, S. A. (2019). Introduction: Alcohol and alcoholism. *Clinics in Liver Disease*, 23, 1-10. 10.1016/j.cld.2018.09.009.
- Lazar, V., Ditu, L-M., Pircalabioru, G. G., Picu, A., Petcu, L., Cucu, N., *et al.* (2019). Gut microbiota, host organism, and diet dialogue in diabetes and obesity. *Frontiers in Nutrition*, 6, 1-20. 10.3389/fnut.2019.00021.
- Leclercq, S., Saeger, C., Delzenne, N., Timary, P., & Stärkel, P. (2014). Role of inflammatory pathways, blood mononuclear cells, and gut-derived bacterial products in alcohol dependence. *Biological Psychiatry*, 76, 725-733. 10.1016/j.biopsych.2014.02.003.
- Levitt, D. G., & Levitt, M. D. (2018). A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 11, 193-215. 10.2147/CEG.S160921.
- Li, X., Liu, Y., Guo, X., Ma, Y., Zhang, H., & Liang, H. (2021). Effect of *Lactobacillus casei* on lipid metabolism and intestinal microflora in patients with alcoholic liver injury. *European Journal of Clinical Nutrition*, 75, 1227-1236. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-00852-8>.
- Li, Y., Pan, A., Wang, D. D., Liu, X., Dhana, K., Franco, O. H., *et al.* (2018). Impact of healthy lifestyle factors on life expectancies in the US population. *Circulation*, 138, 345-355. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032047>.
- Liberale, L., Bonaventura, A., Montecucco, F., Dallegri, F., & Carbone, F. (2019). Impact of red wine consumption on cardiovascular health. *Current Medicinal Chemistry*, 26, 3542-3566. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170518100606>.
- Lu, R., Voigt, R. M., Zhang, Y., Kato, I., Xia, Y., Forsyth, C. B., *et al.* (2017). Alcohol injury damages intestinal stem cells. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 41, 727-734. 10.1111/acer.13351.

- Lu, Y., & Cederbaum, A. I. (2008). CYP2E1 and oxidative liver injury by alcohol. *Free Radical Biology and Medicine*, 44, 723-738. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.11.004>.
- Manolis, T. A., Manolis, A. A., & Manolis, A. S. (2019). Cardiovascular effects of alcohol: A double-edged sword / how to remain at the nadir point of the J-Curve? *Alcohol*, 76, 117-129. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2018.08.011>.
- Marques, D. O., & Quintilio, M. S. V. (2021). Farmacologia e riscos das drogas para emagrecer. *Revista Coleta Cientifica*, 5, 38-49. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5093482>.
- Martin-Gallausiaux, C., Marinelli, L., Blottière, H. M., Larraufie, P., & Lapaque, N. (2021). SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 80, 37-49. <https://doi.org/10.1017/S0029665120006916>.
- McCauley, H. A., Matthis, A. L., Enriquez, J. R., Nichol, J. T., Sanchez, J. G., Stone, W. J., et al. (2020). Enteroendocrine cells couple nutrient sensing to nutrient absorption by regulating ion transport. *Nature Communications*, 11, 4791. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18536-z>.
- Mendes, B. G., & Schnabl, B. (2020). From intestinal dysbiosis to alcohol-associated liver disease. *Clinical and Molecular Hepatology*, 26, 595-605. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0086>.
- Meroni, M., Longo, M., & Dongiovanni, P. (2019). Alcohol or gut microbiota: who is the guilty? *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 4568. <https://doi.org/10.3390/ijms20184568>.
- Michalak, A., Lach, T., & Cichoż-Lach, H. (2021). Oxidative stress-a key player in the course of alcohol-related liver disease. *Journal Clinical Medicine*, 10, 3011. [10.3390/jcm10143011](https://doi.org/10.3390/jcm10143011).
- Minzer, S., Losno, R. A., & Casas, R. (2020). The effect of alcohol on cardiovascular risk factors: is there new information? *Nutrients*, 12, 912. <https://doi.org/10.3390/nu12040912>.
- Morais, L. H., Schreiber, H. L., & Mazmanian, S. K. (2020). The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature Reviews Microbiology*, 19, 241-255. [10.1038/s41579-020-00460-0](https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0).
- Mutlu, E. A., Gillevet, P. M., Rangwala, H., Sikaroodi, M., Naqvi, A., Engen, P. A., et al. (2012). Colonic microbiome is altered in alcoholism. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 302, G966-G978. [10.1152/ajpgi.00380.2011](https://doi.org/10.1152/ajpgi.00380.2011).
- Mutlu, E., Keshavarzian, A., Engen, P., Forsyth, C. B., Sikarodi, M., & Gillevet, P. (2009). Intestinal dysbiosis: a possible mechanism of alcohol-induced endotoxemia and alcoholic steatohepatitis in rats. *Alcohol: Clinical & Experimental Research*, 33, 1836-1846. [10.1111/j.1530-0277.2009.01022.x](https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01022.x).
- Passos, M. C. F., & Prado Moraes-Filho, J. (2017). Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arquivos de Gastroenterologia*, 54, 255-262. [dx.doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-31](https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-31).
- Pushpanathan, P., Mathew, G. S., Selvarajan, S., Seshadri, K. G., & Srikanth, P. (2019). Gut microbiota and its mysteries. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 37, 268-277. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_19_373.
- Rodrigues, R. R., Gurung, M., Li, Z., García-Jaramillo, M. G., Greer, R., Gaulke, C., et al. (2021). Transkingdom interactions between *Lactobacilli* and hepatic mitochondria attenuate western diet-induced diabetes. *Nature Communications*, 12, 101. [10.1038/s41467-020-20313-x](https://doi.org/10.1038/s41467-020-20313-x).
- Sarin, S. K., Pande, A., & Schnabl, B. (2019). Microbiome as a therapeutic target in alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*, 70, 260-272. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.10.019>.
- Seki, E., & Schnabl, B. (2012). Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *The Journal of Physiology*, 590, 447-458. [10.1113/jphysiol.2011.219691](https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.219691).
- Seitz, H. K., Bataller, R., Cortez-Pinto, H., Gao, B., Gual, A., Lackner, C., et al. (2018). Alcoholic liver disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, 1-22. [10.1038/s41572-018-0014-7](https://doi.org/10.1038/s41572-018-0014-7).
- Shiba, S., Nakamoto N., Chu, P.-S., Ojio, K., Taniki, N., Yamaguchi, A., et al. (2021). Acetaldehyde exposure underlies functional defects in monocytes induced by excessive alcohol consumption. *Scientific Reports*, 11, 13690. [10.1038/s41598-021-93086-y](https://doi.org/10.1038/s41598-021-93086-y).
- Slevin, E., Baiocchi, L., Wu, N., Ekser, B., Sato, K., Lin, E., et al. (2020). Kupffer cells: inflammation pathways and cell-cell interactions in alcohol-associated liver disease. *The American Journal of Pathology*, 190, 2185-2193. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.08.014>.
- Taniai, M. (2020). Alcohol and hepatocarcinogenesis. *Clinical and Molecular Hepatology*, 26, 736-741. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0203>.
- Tomasello, G., Mazzola, M., Leone, A., Sinagra, E., Zummo, G., Farina, F., et al. (2016). Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czech Repub*, 160, 461-466. <https://doi.org/10.5507/bp.2016.052>.
- Trebicka, J., Bork, P., Krag, A., & Arumugam, M. (2020). Utilizing the gut microbiome in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 18, 167-180. [10.1038/s41575-020-00376-3](https://doi.org/10.1038/s41575-020-00376-3).
- Wang, H., Mehal, W., Nagy, L. E., & Rotman, Y. (2021). Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, 18, 73-91. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00579-3>.

Wang, S-C., Chen, Y-C., Chen, S-J., Lee, C-H., & Cheng, C-M. (2020). Alcohol addiction, gut microbiota, and alcoholism treatment: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 21, 6413. <https://doi.org/10.3390/ijms21176413>.

Wannamethee, S. G., Shaper, A. G., & Whincup, P. H. (2005) Alcohol and adiposity: effects of quantity and type of drink and time relation with meals. *International Journal of Obesity*, 29, 1436-1444. 10.1038/sj.ijo.0803034.

Wolk, K., Witte, E., Witte, K., Warszawska, K., & Sabat, R. (2010). Biology of interleukin-22. *Seminars in Immunopathology*, 32, 17-31. <https://doi.org/10.1007/s00281-009-0188-x>.

Woźniak, D., Cichy, W., Przysławski, J., & Drzymała-Czyż, S. (2021). The role of microbiota and enteroendocrine cells in maintaining homeostasis in the human digestive tract. *Advances in Medical Sciences*, 66, 284-292. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2021.05.003>.

Wu, Y., Min, J., Ge, C., Shu, J., Tian, D., Yuan, Y., & Zhou, D. (2020). Interleukin 22 in liver injury, inflammation and cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 16, 2405-2413. <https://doi.org/10.7150/ijbs.38925>.