

A microbiota intestinal, doenças associadas e os possíveis tratamentos: Uma revisão narrativa

The gut microbiota, associated diseases and possible treatments: A narrative review

La microbiota intestinal, enfermedades asociadas y los posibles tratamientos: Una revisión narrativa

Recebido: 04/05/2023 | Revisado: 02/01/2024 | Aceitado: 10/01/2024 | Publicado: 13/01/2024

Maria Eduarda Garcia De Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-8363>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: andrademarg@outlook.com

Célia Gomes de Siqueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8495-2353>

Universidade Federal de Sergipe, Brasil

E-mail: celiasiqueira@academico.ufs.br

Resumo

A microbiota é formada por diversos microrganismos, bactérias, vírus e fungos que habitam o corpo humano, realizando processos mutualistas. Esse mecanismo interfere diretamente na digestão e absorção dos nutrientes, na proteção contra organismos patógenos, na regulação do sistema imune, em funções enzimáticas que atuam como estimuladoras e precursoras de substâncias envolvidas em vários processos metabólicos do hospedeiro. Este trabalho de revisão, tem como objetivo a descrição das funções da microbiota intestinal, em conjunto dos microrganismos existentes do intestino humano, a qual é uma das maiores em diversidade, número e funções desempenhadas. Foram analisados trabalhos utilizando banco de dados como Periódico CAPES, SciELO e LILACS e PubMed, abrangendo publicações entre 1990 a 2022. A microbiota intestinal é responsável pela manutenção da homeostase do intestino, no qual impede o desenvolvimento de patógenos e agentes infecciosos. Existe uma relação entre aumento nas taxas inflamatórias e disbiose intestinal, na qual podem estar associados dietas impróprias, consumo de produtos tóxicos e químicos, além de fatores genéticos e ambientais que podem suprimir ou desencadear o aumento de bactérias nocivas. Foram abordados os fatores determinantes da microbiota intestinal. Discutiu-se as relações entre o cérebro e o intestino e a influência da microbiota na obesidade, no sistema imune, no desenvolvimento de doenças neurológicas e no câncer. O papel da microbiota na colite pseudomembranosa foi apresentado. Foi possível entender que a disbiose desencadeia diversas respostas imunológicas inatas e adaptativas que podem desenvolver a formação de diversos processos maléficos para o hospedeiro. Conclui-se que a microbiota intestinal exerce uma função essencial na conservação da homeostasia do intestino por meio do sistema imunológico do hospedeiro, e evolui com ele, influenciando o metabolismo, a fisiologia e o desenvolvimento do sistema imunológico, enquanto a perturbação da comunidade microbiana pode resultar em doenças crônicas.

Palavras-chave: Microrganismos; Microbioma; Patologias; Disbiose; Neurotransmissores.

Abstract

The microbiota is made up of several microorganisms, bacteria, viruses and fungi that inhabit the human body, carrying out mutualistic processes. This mechanism directly interferes with the digestion and absorption of nutrients, protection against pathogenic organisms, regulation of the immune system, and enzymatic functions that act as stimulators and precursors of substances involved in various metabolic processes of the host. This review aims to describe the functions of the gut microbiota, together with the existing microorganisms of the human gut, which is one of the largest in diversity, number and functions performed. Studies were analyzed using databases such as Periódico CAPES, SciELO and LILACS and PubMed, covering publications between 1990 and 2022. The gut microbiota is responsible for maintaining gut homeostasis, in which it prevents the development of pathogens and infectious agents. There is a relationship between increased inflammatory rates and gut dysbiosis, which may be associated with improper diets, consumption of toxic and chemical products, as well as genetic and environmental factors that can suppress or trigger the increase in harmful bacteria. The determinants of the gut microbiota were addressed. The relationship between the brain and the gut and the influence of the microbiota on obesity, the immune system, the development of neurological diseases and cancer were discussed. The role of the microbiota in pseudomembranous colitis has been presented. It was possible to understand that dysbiosis triggers several innate and adaptive immune responses that can develop the formation of several harmful processes for the host. It is concluded that the intestinal microbiota plays an essential role in maintaining the homeostasis of the intestine through the host's immune system, and evolves with it, influencing the

metabolism, physiology and development of the immune system, while disruption of the microbial community can result in chronic diseases.

Keywords: Microorganisms; Microbiome; Pathologies; Dysbiosis; Neurotransmitters.

Resumen

La microbiota está formada por varios microorganismos, bacterias, virus y hongos que habitan en el cuerpo humano, llevando a cabo procesos mutualistas. Este mecanismo interfiere directamente con la digestión y absorción de nutrientes, la protección contra organismos patógenos, la regulación del sistema inmune y las funciones enzimáticas que actúan como estimuladores y precursores de sustancias involucradas en diversos procesos metabólicos del huésped. Esta revisión tiene como objetivo describir las funciones de la microbiota intestinal, junto con los microorganismos existentes en el intestino humano, que es uno de los más grandes en diversidad, número y funciones realizadas. Los estudios fueron analizados utilizando bases de datos como Periódico CAPES, SciELO y LILACS y PubMed, cubriendo publicaciones entre 1990 y 2022. La microbiota intestinal es responsable de mantener la homeostasis intestinal, en la que previene el desarrollo de patógenos y agentes infecciosos. Existe una relación entre el aumento de las tasas inflamatorias y la disbiosis intestinal, que puede estar asociada a dietas inadecuadas, consumo de productos tóxicos y químicos, así como a factores genéticos y ambientales que pueden suprimir o desencadenar el aumento de bacterias dañinas. Se abordaron los determinantes de la microbiota intestinal. Se debatió sobre la relación entre el cerebro y el intestino y la influencia de la microbiota en la obesidad, el sistema inmunitario, el desarrollo de enfermedades neurológicas y el cáncer. Se ha presentado el papel de la microbiota en la colitis pseudomembranosa. Se pudo entender que la disbiosis desencadena varias respuestas inmunes innatas y adaptativas que pueden desarrollar la formación de varios procesos nocivos para el huésped. Se concluye que la microbiota intestinal desempeña un papel clave en el mantenimiento de la homeostasis intestinal a través del sistema inmunitario del huésped, y evoluciona con él, influyendo en el metabolismo, la fisiología y el desarrollo del sistema inmunitario, mientras que la alteración de la comunidad microbiana puede dar lugar a enfermedades crónicas.

Palabras clave: Microorganismos; Microbioma; Patologías; Disbiosis; Neurotransmisores.

1. Introdução

Os microrganismos foram os primeiros habitantes do planeta, surgindo há mais de 3,5 milhões de anos. São seres resistentes, com grande capacidade de adaptação e desenvolvimento em lugares inóspitos da Terra, de regiões desérticas e polares, no subsolo e em fontes termais. Essa capacidade é devido a grande diversidade metabólica desses organismos, o que explica sua importância na manutenção da vida no planeta. Os microrganismos participam de processos importantes, como a decomposição e ciclagem de nutrientes, desempenhando papel chave nos ciclos biogeoquímicos, que por consequência, garantem a nutrição do solo, a fotossíntese e a geração de oxigênio.

Além disso, os microrganismos participam também da microbiota dos organismos vivos. Cada organismo multicelular desenvolveu-se na Terra na presença dos microrganismos e adaptados a estes. A microbiota natural de um organismo colabora para as funções de proteção e ativação do sistema imunológico (El-Enshay & Yang, 2021).

Dentre os milhares de espécies de microrganismos conhecidos, de acordo com um editorial da revista Nature (Microbiology by numbers, 2011), existem cerca de 1.400 espécies conhecidas de patógenos humanos (incluindo vírus, bactérias, fungos, protozoários e helmintos) e, embora possa parecer um grande número, os patógenos humanos representam muito menos de 1% do número total espécies de microrganismos do planeta.

A microbiota humana consiste no conjunto de microrganismos, bactérias, vírus e fungos, que habitam o corpo humano, onde os microrganismos, juntamente com o hospedeiro, realizam processos de mutualismo, fazendo com que a associação seja benéfica para ambos (Altves et al., 2020; Louzupone et al., 2012).

O número total de bactérias em um homem adulto de 70 kg é estimado para ser $3,8 \cdot 10^{13}$, que é aproximadamente o número de células no corpo humano (Sender et al., 2016), exercendo importantes funções em nosso organismo, envolvendo a proteção, produção de vitaminas e ácidos graxos, e modulação do sistema imune. Essa microbiota se caracteriza por seu constante dinamismo, podendo ser afetada por inúmeros fatores, dentre eles, fatores ambientais (Karkman et al., 2017; Ley et al., 2008), alimentação e hábitos de higiene.

Este trabalho de revisão, tem como objetivo a descrição das funções da microbiota intestinal, conjunto dos

microrganismos existentes do intestino humano, a qual é uma das maiores em diversidade, número e funções desempenhadas, abordando também as doenças associadas às disfunções da microbiota e as formas de tratamento.

2. Metodologia

Esse trabalho trata-se de uma revisão narrativa da literatura com objetivo de reunir, sintetizar e avaliar de forma crítica, evidências teóricas e empíricas acerca da microbiota intestinal, suas funções e biotecnologias associadas. Segundo Roger (2007) e Cordeiro e colaboradores (2007), revisões da literatura em modelo narrativo buscam descrever e discutir o desenvolvimento ou “estado da arte” referente a um determinado assunto, ponto de vista teórico ou contextual, a partir da seleção de artigos de forma arbitrária, na qual o autor escolhe informações sujeitas a viés de seleção, com grande interferência da percepção subjetiva.

Para a realização deste estudo, foram utilizadas seis etapas: I. Identificação do tema; II. Objetivo da pesquisa; III. Elaboração dos critérios de inclusão e exclusão; IV. Seleção das bases de dados para busca dos artigos; V- Análise dos artigos selecionados; VI. Interpretação dos trabalhos e síntese dos resultados. A busca dos artigos estava baseada nas perguntas norteadoras: A microbiota intestinal exerce influência no desenvolvimento de distúrbios fisiológicos? Qual a ligação entre o sistema imunológico e o intestino? Qual a importância dos prebióticos, probióticos e simbióticos para o corpo humano? Quais as doenças relacionadas à microbiota intestinal e como tratá-las?

Para a seleção dos artigos, os bancos de dados utilizados foram: Portal Periódicos CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior), SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Os descritores utilizados foram na língua portuguesa e inglesa, sendo eles termos como disbiose, probióticos, prebióticos, simbióticos e correlação entre microbiota intestinal, doenças e microbiota, sistema imune e microbioma. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre o período de 1990 a 2022, nos idiomas português e inglês, que retratam a temática central do alvo de estudo. Foram excluídos trabalhos indisponíveis, resumos, artigos de reflexão, relatos de experiência, revisão sistemática e integrativa, editoriais de jornais sem caráter científico e artigos duplicados em mais de uma base. Para este estudo, foram selecionados artigos que apresentavam enfoque no microbioma e doenças associadas, além de trabalhos acerca da biotecnologia.

3. Resultados e Discussão

3.1 Microbiota intestinal e suas funções

Dentre os vários microbiomas do corpo humano, um dos mais importantes está localizado no trato gastrointestinal, a microbiota intestinal, que possui a maior diversidade de microrganismos, influenciando nas funções orgânicas (Bajinka et al., 2020). Interferem na digestão dos alimentos, na produção de vitaminas biotina, ácido fólico, tiamina, B12 e K (Willey et al., 2009), e na produção de ácidos graxos de cadeia curta (Carvalho et al., 2020).

Para que se possa entender a dinâmica do funcionamento do corpo humano faz-se necessário avaliar as suas interações com os seres vivos que o habitam. O corpo humano representa um grande bioma que contém diferentes nichos ecológicos, com características distintas. Os organismos que neles habitam são influenciados por abióticos como umidade, temperatura e pH, e por fatores bióticos, que são determinados pelos próprios organismos, pelo hospedeiro e suas interações com o meio externo.

A microbiota intestinal interfere diretamente na digestão e absorção dos nutrientes, na proteção contra organismos patogênicos, na regulação do sistema imune, em funções enzimáticas e atuam como estimuladoras e precursoras de substâncias envolvidas em vários processos metabólicos do hospedeiro (Faintuch, 2017).

Nesse contexto, os hábitos alimentares assumem importante papel na manutenção do equilíbrio saúde e doença, onde os alimentos funcionais, além de vitais para a sobrevivência, exercem efeitos positivos na composição da microbiota intestinal e em suas atividades, minimizando ou evitando o risco de desenvolvimento de várias doenças e melhorando funções fisiológicas

essenciais (Pandey et al., 2015).

Segundo Coelho (2016), a colonização de microrganismos no corpo do recém-nascido é influenciada pela via de nascimento, influenciando na redução da morbidade e mortalidade fetal, neonatal e materna decorrente de cesáreas. O parto está ligado diretamente na constituição da microbiota, segundo estudos realizados com as primeiras fezes do bebê, o mecônio, identificaram a presença de *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* e *Escherichia coli* (Clemente et al., 2012; Lozupone, 2012).

Segundo Coelho et al. (2021), os nascidos em parto normal apresentam uma predominância de *Bacteroides*, *Bifidobacterias* e *Lactobacillus* nos primeiros dias de vida, sendo que essa microbiota se torna mais diversificada com o passar do tempo. Por outro lado, os nascidos via cesariana apresentam microbiota menos diversificada, semelhante ao da pele materna e do ambiente hospitalar, constituída principalmente por *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Clostridium*.

A alimentação, assim como o parto normal, tem influência na constituição de microrganismos amamentados com leite artificial. Os recém-nascidos amamentados do leite materno possuem a microbiota intestinal composta principalmente por bactérias gêneros *Bifidobacterium sp.* e *Lactobacillus sp.* (Costa & Varavallo, 2011; Martin et al., 2010).

3.2 Fatores determinantes da microbiota

Nos últimos 10 anos ocorreram avanços significativos na compreensão do papel da microbiota humana na saúde e na doença, principalmente devido às pesquisas desenvolvidas pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH), pelo Human Microbiome Project (iHMP, 2019) e outras iniciativas internacionais (Hadrich, 2018; Nishijima et al., 2016), que forneceram recursos, métodos e descobertas que ligam as interações entre humanos e sua microbiota à saúde. Estes estudos envolveram uma análise abrangente do microbioma de alto rendimento por meio de sequenciamento de 16S rRNA (RNA ribossômico) bacteriano direcionado, sequenciamento completo genoma e, mais recentemente, transcriptômica e metabolômica microbiana.

O distúrbio do equilíbrio microbiano, denominado disbiose, favorece o desenvolvimento dos patobiontes, espécies bacterianas relacionadas a estados patológicos (Sartor, 2010). Os patobiontes, como *Helicobacter hepaticus*, *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, *Prevotella spp.* e *Klebsiella spp.*, não produzem doença na presença da microbiota normal de um hospedeiro saudável, mas podem causar patologias quando a microbiota ou a imunidade do hospedeiro está afetada (Chow et al., 2011).

Vários determinantes ambientais podem afetar o equilíbrio da microbiota intestinal, Ahn e Hayes (2021) classificam estes como fatores macro e microambientais. Entre os fatores macroambientais estão o ambiente toxicológico e químico, o ambiente socioeconômico, e o ambiente construído, que é uma hipótese emergente. Entre os fatores microambientais constam o fumo, o álcool e a dieta.

Os sistemas orodigestivo e respiratório representam as principais portas de entrada de substâncias tóxicas ambientais (Ahn & Hayes, 2021). A microbiota é capaz de metabolizar produtos químicos xenobióticos (Abdelsalam et al., 2020), a oxidação e conjugação para excreção são reações típicas de enzimas metabólicas do hospedeiro, enquanto que as reações enzimáticas microbianas envolvem principalmente redução e hidrólise (Wilson & Nicholson, 2017).

A imobilização de metais, como cádmio e chumbo por um *Lactobacillus* intestinal, pode afetar a toxicidade do metal (Daisley et al., 2019), e certas bactérias intestinais expressam enzimas azoredutase para metabolizar compostos azo potencialmente mutagênicos (Zahran et al., 2019).

O baixo nível socioeconômico está associado a taxas mais altas de morbidade e mortalidade (Signorello et al., 2014), relacionadas com maior incidência de algumas doenças relacionadas à microbiota, como obesidade, diabetes e câncer. Indivíduos de baixo nível socioeconômico têm menos acesso a tratamento odontológico (Anderson & Armstead, 1995), e exibem comportamento menos saudáveis como uso de álcool e tabagismo (Marmot, 2006), além de dieta inadequada e sedentarismo. Portanto, o nível socioeconômico determina os fatores microambientais.

3.3 A microbiota e a obesidade

As bactérias presentes no intestino são compostas principalmente de Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia, sendo que 90% das bactérias do intestino pertencem aos Firmicutes, bactérias gram-positivas e os Bacteroidetes, bactérias gram-negativas (Carvalho et al., 2020). Estas podem ser classificadas como benéficas ou probióticas e nocivas. As bactérias probióticas pertencem aos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (*Bacteroides* spp., *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp.), e entre as nocivas estão os gêneros *Enterobacteriaceae* e *Clostridium* spp. (Santos & Varavalho, 2011). Entretanto, a composição da microbiota intestinal de humanos estróficos difere da microbiota de obesos, sugerindo que essa pode influenciar na obesidade (Tsukumo et al., 2009).

A obesidade é considerada a doença do século, atingindo cerca de 5 bilhões de adultos. Associada com doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) a diabete é sinônimo de preocupação entre profissionais da saúde devido ao crescente número de obesos (Conroy, 2011). Segundo estudos, a microbiota intestinal pode influenciar em reações modulares que beneficiam a obesidade, uma vez que, alterações na microbiota intestinal em conjunto com fatores ambientais podem influenciar em reações modulares que beneficiam a obesidade. Essa alteração resulta em um processo inflamatório crônico de baixo grau e em distúrbios metabólicos presentes em obesos (Gomes et al., 2017).

Numa pesquisa realizada com humanos obesos, 12 indivíduos foram separados em dois grupos e cada grupo recebeu diferentes dietas restritivas, uma com restrição de gordura, outra com restrição de carboidratos, e foram acompanhados por um ano. Os resultados mostraram que as diferentes dietas não causaram alteração significativa na microbiota destes indivíduos, mas sim a redução de peso (Ley et al., 2006). Portanto, a quantidade de Bacteroidetes na microbiota intestinal está relacionada com a porcentagem de perda de peso corporal, e não com mudanças no conteúdo calórico da dieta (Postelli & Costa, 2010).

De acordo com Cani & Delzonne (2007), a microbiota intestinal inibe a produção do fator rápido de adiposidade induzida (FAF) no intestino, e esta controla a ação da lipase de lipoproteína (LPL), enzima que age na degradação dos triglicérides originadas da dieta e das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) ou colesterol ruim, na parede celular dos capilares sanguíneos (Almeida et al., 2007).

O que ocorre em indivíduos obesos é um aumento de Firmicutes, que causam a alteração na camada superficial do intestino, estas por sua vez, absorvem mais bactérias, tanto as benéficas, quanto as nocivas, as quais provocam uma inflamação nas paredes do intestino, causando a resistência à insulina, e com a inflamação instalada, a quebra de ácidos graxos em energia é inibida, ocorrendo o aumento da quebra de triglicérides em ácidos graxos, que se acumulam no sangue e no tecido adiposo (Santos & Ricci, 2016). Apesar da constatação da relação entre a microbiota intestinal, o metabolismo energético e a obesidade, o papel exato desta microbiota no metabolismo ainda é desconhecida (Fonseca & Pinheiro, 2019).

3.4 A microbiota e o sistema imune

Outra função importante da microbiota intestinal está relacionada ao funcionamento do sistema imune. A microbiota intestinal protege o lúmen e as mucosas da colonização por microrganismos estranhos produzindo toxinas na forma de ácidos graxos de cadeia curta e de bacteriocinas, e a comunidade bacteriana se estabiliza a partir da competição por nutrientes (Guarner, 2007).

A aderência de certas bactérias à parede do intestino é outro importante fator que controla a composição das comunidades epiteliais e do lúmen, através de estruturas diferenciadas chamadas adesinas, que possibilitam o reconhecimento por eritrócitos da mucosa, permitindo assim, seu desenvolvimento no local (Barbosa et al., 2010).

A microbiota intestinal atua ainda na maturação do tecido linfóide do intestino, gerando centros germinativos compostos por células B secretoras de imunoglobulina A (IgA) (Sommer & Backhed, 2013). Existem também evidências da participação da microbiota intestinal na produção de citocinas pró-inflamatórias e na geração de células T, células apresentadoras de antígenos

(APC) e células dendríticas (Gaudino & Kuma, 2019).

As placas de Peyer, ou Conglomerados Linfonodulares Ileais, são agregados de nódulos linfáticos que formam o principal constituinte do tecido linfático da mucosa intestinal e desempenham papel fundamental no controle da interação da microbiota intestinal com o sistema imunológico, onde células dendríticas apresentam antígenos derivados da microbiota intestinal, induzindo resposta imunológica pelas células (Geuking et al., 2014). Dessa forma, a microbiota intestinal é uma fonte importante de antígenos e tem a capacidade de manter a homeostasia no hospedeiro (Santos, 2018).

A capacidade de modular a resposta imune a nível de mucosa afeta a resposta imunológica sistêmica a partir da expansão extra-intestinal dos linfócitos T, o que induz à tolerância oral e controle de inflamação em locais distais da mucosa, como o pulmão, por exemplo (Samuelson et al., 2015).

Vários pesquisadores sugerem que existe uma relação direta entre o desequilíbrio da microbiota intestinal e o desenvolvimento de patologias como as doenças inflamatórias intestinais (DIIs), asma, neoplasias, aterosclerose, além de diabetes e obesidade (Campos, 2018; Cotrim et al., 2020; Garret, 2015; Martins et al., 2018; Tang et al., 2019).

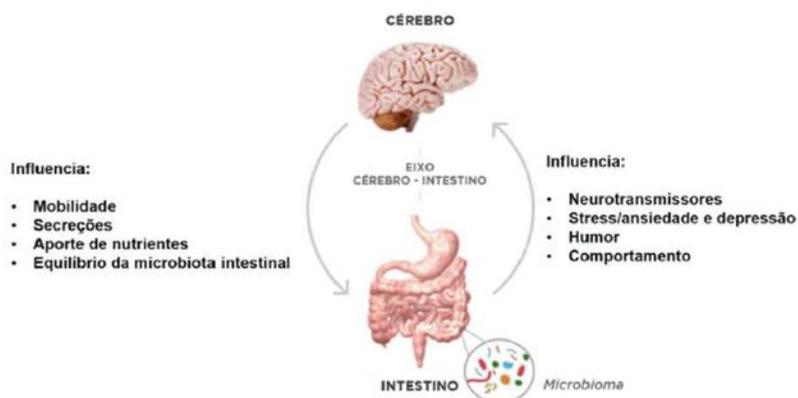
3.5 A microbiota e as doenças neurológicas

Furuhashi et al. (2007), em seus estudos encontraram que mais de 10% de todos os neurônios do corpo estão presentes no intestino, formando o que é chamado de pequeno cérebro, o que torna a maioria de suas atividades independentes do cérebro. O papel do Sistema Nervoso Central (SNC) na influência sobre as funções do gastrointestinal como motilidade, secreção de mucina, produção hormonal, assim como nos componentes imunológicos, relacionados à produção de citocinas pelas células do sistema imune ao nível da mucosa intestinal, é um conhecimento estabelecido (Mayer, 2011). Entretanto, os estudos sobre a influência do trato intestinal nas funções cerebrais são mais recentes.

O lúmen entérico é um local de intensa interação entre as bactérias, onde as células imunitárias formam uma rede neuronal complexa (Forsythe, 2013), onde o cérebro e o intestino estabelecem um eixo de comunicação bidirecional no qual a informação pode ser gerada tanto ao nível de intestino como ao nível do sistema nervoso (Cryan & O'mahony, 2011).

Existem indícios de que população microbiana do intestino está envolvida de forma fundamental na comunicação que ocorre no eixo microbiota-intestino-cérebro, e esta comunicação é fundamental na conservação da harmonia do organismo hospedeiro, uma vez que a microbiota interfere no funcionamento do Sistema Nervoso Entérico e Sistema Nervoso Central (O'hara & Shanahan, 2006), portanto, o eixo microbiota-intestino-cérebro interage também pelas vias de comunicação hormonal, metabólica e imunológica (Cryan & O'mahony, 2011).

Figura 1 - Eixo cérebro-intestino e componentes que o influenciam.



Fonte: Magalhães-Guedes et al. (2020).

A Figura 1 mostra o eixo microbiota-cérebro-intestino, e os fatores que influenciam a comunicação entre esses dois órgãos, como a mobilidade intestinal, associada a determinadas moléculas bioativas (carboidratos, fibras, proteínas), (Waclawiková et al., 2022), secreções do intestino, de peptídeos e hormônios, provocadas pelo aporte de nutrientes consumidos e demanda e energia do organismo, fatores que influenciam diretamente o equilíbrio da microbiota intestinal (Wachsmuth et al., 2022). Peptídeos e metabólitos microbianos interagem com receptores periféricos e modulam neurônios sensoriais ascendentes através de vias vagais e espinhais, que então atuam em circuitos neurais no cérebro e fatores humorais também podem entrar no cérebro para modular a função dos neurônios e da glia, onde interações desfavoráveis geram doenças (Tan, 2023). Entretanto, os fatores que influenciam a comunicação do eixo microbiota-cérebro-intestino, a interação entre neurotransmissores, o estado de depressão e estresse, não são conhecidas, apesar das várias evidências da sua existência (Chen et al., 2021; Tan, 2023; Waclawiková et al., 2022).

A comunicação que ocorre no eixo microbiota-intestino-cérebro é complicada e funciona em duas direções, na qual participam moléculas comunicadoras imunológicas, neurais e químicas, cuja interação provoca afeta de forma fundamental a saúde e a forma como as doenças neurológicas são compreendidas (Morais et al., 2021). A microbiota intestinal produz metabólitos neuroativos capazes de modular atividades cerebrais e comportamentais por meio de vias endócrinas, imunológicas e neurais (Margolis *et al.*, 2021). Essas alterações ocorrem através da liberação de citocinas das células imunológicas da mucosa, através da liberação de hormônios intestinais, como 5- hidroxitriptamina (5-HT) de células enteroendócrinas ou através de vias neurais aferentes, incluindo o nervo vago (Clark & Mach, 2016).

A doença mental tem sido vista como causada exclusivamente por defeitos nos processos cerebrais, entretanto, essa perspectiva centrada no cérebro negligencia o fato de que o desenvolvimento e as funções do sistema nervoso são afetados pelo estado metabólico e imunológico do corpo (Cryan et al., 2019).

Diversos estudos têm evidenciado a relação de fatores ambientais com as doenças psiquiátricas, principalmente o papel que a microbiota intestinal na determinação do estado de saúde e doença do seu hospedeiro (Forsythe et al., 2010; Foster & Neufeld, 2013; Heijtz et al., 2011). A ansiedade e a depressão são patologias mais frequentes em indivíduos que apresentam distúrbios gastrointestinais do que na população saudável (Clemente et al., 2012). A incidência dessas patologias também é maior em indivíduos que são tratados com antibioticoterapia, a qual tende a desequilibrar a microbiota intestinal (Koren et al., 2013).

A microbiota intestinal participa da síntese de neurotransmissores elementares como a serotonina, a noradrenalina e a dopamina, que são considerados substâncias mediadoras de estados de humor com alegria, bem-estar e felicidade, portanto, o desequilíbrio na regulação da microbiota desencadeia disfunção no sistema imunológico, que, por sua vez, leva ao desenvolvimento de transtornos mentais, desencadeando tristeza e ansiedade. Diferenças significativas na estruturação da

microbiota intestinal já foram detectadas em indivíduos com vários transtornos psiquiátricos, tais como transtorno bipolar, esquizofrenia, depressão e transtorno do espectro do autismo (Butler et al., 2019).

3.6 A microbiota e o câncer

O câncer é uma doença complexa, na qual múltiplas alterações genéticas e fisiológicas ocorrem incessantemente no tecido tumoral. A etiologia do câncer ainda é desconhecida, mas acredita-se que fatores genéticos, epigenéticos e ambientais são capazes de influenciar no desenvolvimento de tumores malignos. Após algumas pesquisas, foram notados que alterações na microbiota intestinal, no epitélio intestinal e sistema imunológico do indivíduo estão associadas à incidência de câncer (Fernández et al., 2018; Cullin et al., 2021).

Existem aproximadamente $3,7 \times 10^{30}$ micróbios que vivem na terra (Almeida et al., 2015), sendo que apenas 10 são classificados pela Agência Internacional de Pesquisa do Câncer (IACR) como cancerígenos para os humanos. A maioria dos micróbios cancerígenos estão presentes em grande parte da população, e apenas uma porcentagem interfere no desenvolvimento de câncer, uma vez que, o genótipo do hospedeiro em conjunto com fatores ambientais influencia na suscetibilidade ao câncer (Garrett, 2015).

A microbiota intestinal pode regular funções do metaorganismo portador do tumor, por meio da imunomodulação. Alguns mecanismos microbianos podem manipular componentes não hematopoéticos e hematopoiéticos da barreira epitelial do intestino, modular atividades dos órgãos linfóides primários e secundários, além de regular o tônus imunológico do microambiente tumoral (Sepich-Poore et al., 2021; Garrett, 2015).

Diversas bactérias são capazes de gerar metabólitos que aumentam o tumor, enquanto outras são supressoras de tumor. Com base em diversas pesquisas (Bodén et al., 2019; Costa, 2021; Garófolo et al., 2004; Kranz et al., 2022), foi possível concluir que a relação entre o aumento de distúrbios inflamatórios e câncer está relacionada a indivíduos com dietas pobres, que reduzem ou eliminam o número de bactérias supressoras. Estudos apontam que a carcinogenicidade está associada principalmente à disbiose microbiana. A disbiose intestinal desencadeia diversas respostas imunes inatas e adaptativas que envolvem o processo de formação do tumor. A inflamação está associada ao câncer gástrico, conhecido como fator de risco classe I, a infecção por alguns tipos de bactérias pode estimular respostas imunes e inflamatórias (Cullin et al., 2021; Meng et al., 2018).

3.7 Colite Pseudomembranosa

Existe uma variedade de doenças benignas do cólon e do reto que são incomuns, mas podem ser difíceis de diagnosticar e tratar devido à sua obscuridade e, às vezes, à cronicidade. As etiologias desses distúrbios menos comuns incluem bactérias, vírus, parasitas, alguns relacionados à radiação e aqueles que envolvem indivíduos imunocomprometidos (Longo, & Oliver, 2007). A colite pseudomembranosa é uma manifestação de doença infecciosa grave que geralmente está associada à bactéria *Clostridium difficile*, mas pode ser causada por diversas etiologias diferentes, sendo esta bactérias, entretanto, a causa mais comum da doença (Farooq et al., 2015).

Clostridium difficile é um bacilo gram-positivo, anaeróbio obrigatório e formador de esporos que faz parte da microbiota intestinal, tanto do homem como de outros animais, e foi isolado a primeira vez em 1935, recebendo essa denominação por ser uma bactéria de difícil cultivo (Messias et al., 2018), que pode ser isolada de quase todos os mamíferos, incluindo porcos, vacas, cavalos, elefantes e ursos, bem como de aves e avestruzes (Fatima & Aziz, 2019). Foi detectado na última década, um aumento da frequência e da gravidade das infecções causadas por *C. difficile* em todo o mundo, sendo uma das infecções hospitalares mais comuns hoje, cuja transmissão ocorre pela via fecal-oral (Czepiel et al., 2019). Esta bactéria foi também identificada como principal agente causador de uma patologia chamada colite pseudomembranosa em 1978, sendo que os principais locais de acometimento são o cólon sigmóide e o reto (Fatima & Aziz, 2019).

Esta bactéria possui como principais fatores de virulência suas exotoxinas, a enterotoxina A e a citotoxina B, as quais causam lesão da mucosa e destruição da parede celular intestinal (Terrier et al., 2014). Devido ao aumento da virulência e consequente aumento das infecções por *Clostridium difficile* (ICD) nos últimos anos, resultando no aumento considerável de casos, essa doença hoje é definida como problema mundial de saúde pública (Messias et al., 2018).

Desde o ano de 2000, foi registrado um aumento nos casos de infecção severa por *C. difficile*, com alta taxa de mortalidade cujas causas são, principalmente, o acometimento de idosos e o aumento do uso de antibióticos da classe das fluoroquinolonas, sendo que a epidemia ocorreu devido ao surgimento de uma cepa hipervirulenta (NAP1/BI/027), que é altamente resistente aos antibióticos mais comumente utilizados em hospitais (Korman, 2015).

Para o tratamento de casos recorrentes e resistentes da doença, os pesquisadores recorreram a uma prática chinesa datada do século IV, conhecida como Transplante de Microbiota Fecal (TMF), (Rossen et al., 2015), que consiste de uma infusão no cólon, ou a transferência através do trato gastrointestinal superior, de fezes de um doador saudável para um receptor com uma doença que se acredita estar relacionada a um microbioma intestinal prejudicial (Hvasa et al., 2020; Kim & Gluck, 2019; Tan et al., 2020). A utilização deste método de tratamento começou a ser largamente estudada e incorporada na prática clínica nos últimos dez anos, apesar de relatada desde 1958 (Rossen et al., 2015)).

Apesar dos resultados promissores do FMT nestas condições, permanecem várias barreiras, incluindo a determinação das características de um microbioma saudável, a garantia da segurança do receptor no que diz respeito aos resultados a longo prazo, a monitorização adequada do receptor de material fecal, a obtenção, controle e manutenção de material fecal de alta qualidade, com custos razoáveis (Kim & Gluck, 2019).

3.8 Tratamento de patologias associadas à microbiota intestinal

3.8.1 Prebióticos

Os prebióticos são substratos que constituem o “alimento” das bactérias probióticas, não hidrolisáveis nem absorvidos no intestino delgado, mas que ao atingir o intestino grosso, são metabolizados por bactérias endógenas. Esses substratos beneficiam-nas em seu crescimento e metabolismo, por meio da competição pelo alimento prebióticos, no qual resulta na proliferação das bactérias benéficas, diminuição do pH do conteúdo estomacal e, conseqüentemente, no bem-estar e saúde do hospedeiro. (Stürmer et al., 2012; Raizel et al., 2012).

Os prebióticos são encontrados naturalmente em aproximadamente 36.000 mil produtos de origem vegetal, incluindo aspargos, alho, cebola, trigo e banana. Os prebióticos podem ser produzidos artificialmente e introduzidos na alimentação com função de aumentar o número de bactérias benéficas no intestino humano, como organismos das famílias *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Bacteroides*. (Martyniak et al., 2021).

Por atuarem como substrato, os prebióticos fornecem um ambiente fértil para as bactérias, devido a formação de ácidos graxos de cadeia curta que desempenham papéis importantes para o desempenho do intestino humano. Esse suplemento alimentar fornece proteção e inibição contra o crescimento de patógenos, aceleração no processo de cicatrização, regeneração do epitélio, aumenta a absorção de cálcio, ferro e magnésio, além de diminuir os níveis de colesterol no sangue. Estudos apontam que o consumo de prebióticos afeta a composição do microbioma e de sua atividade metabólica, devido à modulação do metabolismo lipídico, aumento da biodisponibilidade de cálcio, efeitos na função do sistema imunológico e modificação da função intestinal (Martyniak et al., 2021).

3.8.2 Probióticos

Probióticos são microrganismos vivos com capacidade de melhorar o equilíbrio da microbiota intestinal, promovendo efeitos benéficos à saúde do indivíduo. Os probióticos são obtidos através da suplementação ou alimentos, com condições de

alterar a microbiota intestinal, exercendo benefício na regulação metabólica e imunológica (Epifanio, 2012; Raizel et al., 2012).

Os probióticos estão associados efetivamente a inibição no desenvolvimento de bactérias patogênicas, influenciam o sistema imunológico na camada mucosa do intestino e estimulam a produção de anticorpos. Segundo pesquisas, os probióticos apresentam diversos efeitos positivos no processo de digestão, no tratamento de alergias alimentares, diminuindo as taxas de intoxicação alimentar, além de agir contra a candidíase e cárie dentária. Estudos apontam os benefícios dos probióticos como a preservação da integridade intestinal, diminuição dos efeitos de doenças intestinais, inibição da colonização gástrica, úlcera péptica e câncer gástrico (Epifanio, 2012; Raizel et al., 2012; Markowiak & Ślizewska, 2017).

Microrganismos como os *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri* e *Bifidobacterium pseudocatenulatum* são os maiores produtores de vitaminas naturais do grupo B (B1, B2, B3, B6, B8, B9, B12), aumentando a absorção de vitaminas e compostos minerais e estimulam a geração de ácidos orgânicos e aminoácidos. Microrganismos probióticos também podem produzir enzimas, como esterase, lipase e coenzimas A, Q, NAD e NADP. Alguns produtos do metabolismo dos probióticos também podem apresentar propriedades antibióticas (acidofilina, bacitracina, lactacina), anticancerígenas e imunossupressor (Markowiak & Ślizewska, 2017; Martyniak et al., 2021).

Resultados de pesquisas *in vitro* indicam que os probióticos apresentam substâncias de baixo peso molecular que inibem a repetição de patógenos. Bactérias probióticas podem produzir ácidos biliares desconjugados, no qual apresentam efeito antibacteriano mais forte que se comparado aos dos sais biliares produzidos pelo seu hospedeiro. Além disso, os probióticos estimulam a produção de imunoglobulinas, aumentam a atividade de macrófagos e linfócitos, além de estimular a produção de γ -interferon. A estimulação da produção de citocina por células imunocompetentes do trato gastrointestinal também abrange as funções dos probióticos (Markowiak & Ślizewska, 2017).

4. Considerações Finais

Atualmente, um número cada vez maior de pesquisas vem fornecendo informações que apresentam evidências convincentes de que a interação entre a microbiota intestinal e o sistema nervoso dos mamíferos molda os processos neurológicos adaptativos e disfuncionais.

A microbiota intestinal atua, de forma fundamental, na conservação da homeostase do intestino, com participação do sistema imunológico do hospedeiro, e evolui com seus hospedeiros, influenciando o metabolismo, a fisiologia e o desenvolvimento do sistema imunológico, enquanto a perturbação da comunidade microbiana pode resultar em doenças crônicas.

Por outro lado, o desequilíbrio da microbiota intestinal causa disbiose, que gera efeitos negativos para a saúde e, conseqüentemente, interfere no surgimento e gravidade de doenças. De maneira óbvia, a regulação da microbiota consegue impedir o crescimento de agentes infecciosos e patógenos. Esse mecanismo reduz a tendência ao desenvolvimento de enfermidades, funcionando como barreira imunológica, ampliando a resposta imune.

O componente dietético é um fator importante que afeta a composição e função da microbiota intestinal.

Os principais fatores que afetam o desequilíbrio da microbiota intestinal estão relacionados aos componentes dietéticos, e é desencadeado principalmente pelo consumo de produtos toxicológicos e químicos, principalmente aqueles adicionados aos alimentos industrializados (Zhou et al, 2023), substâncias que estão associadas ao desenvolvimento de patobiontes.

Em pesquisas futuras, de acordo com a bibliografia consultada, torna-se crucial o investimento em pesquisa sobre a compreensão dos mecanismos a partir dos quais as moléculas sinalizadoras interagem e se ressignificam, uma vez que as formas de tratamento de diversas doenças dependem da compreensão de como os neurotransmissores produzidos pela microbiota do intestino são reguladas. Além disso, o aprofundamento no estudo taxonômico das bactérias intestinais e a ampliação na aplicação do processo de transplante fecal pode vir a colaborar para o tratamento de distúrbios neurológicos, como o transtorno do espectro do autismo e a esquizofrenia (Chen et al., 2021).

Referências

- Abdelsalam, N. A., Ramadan, A. T., ElRakaiby, M. T., & Aziz, R. K. (2020). Toxicomicrobiomics: The Human Microbiome vs. Pharmaceutical, Dietary, and Environmental Xenobiotics. *Frontiers in pharmacology*, 11, 390. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00390>
- Almeida, J. R. M., Collares, D., & Barbosa, P. (2015). Bioprospecção microbiana. *Embrapa Agroenergia*. <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/137596/1/bioprospeccao-microbiana-web.pdf>.
- Almeida, K. A., Strunz, C. M. C., Maranhão, R. C. & Mansur, A. P. (2007). Polimorfismo S447X da lipase lipoprotéica: influência sobre a incidência de doença arterial coronariana prematura e sobre os lípidos plasmáticos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 88(3), 297-303. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000300008>
- Altvess, S., Yildiz, H. K. & Vural, H. C. (2020). Interaction of the microbiota with the human body in health and diseases. *Biosci Microbiota Food Health*, 39(2), 23-32. <https://doi.org/10.12938/bmfh.19-023>.
- Anderson, N. B. & Armstead, C. A. (1995). Toward understanding the association of socioeconomic status and health: a new challenge for the biopsychosocial approach. *Psychosom. Med.*, 57(3), 213–25. https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/abstract/1995/05000/toward_understanding_the_association_of.3.aspx
- Andrucioli, M. C. D., Faria, G., Nelson-Filho, P., Romano, F. L. & Matsumoto, M. A. N. (2017). Influence of resin-modified glass ionomer and tropical fluoride on levels of *Streptococcus mutans* in saliva and biofilm adjacent to metallic brackets. *Journal of Applied Oral Science*, 25(2),196-202. <https://doi.org/10.1590/1678-77572016-0231>
- Bajinka, O., Darboe, A., Tan, Y., Abdelhalim, K. A. & Cham, L. B. (2020). Gut microbiota and the human gut physiological changes. *Annals of Microbiology*, 70(65), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13213-020-01608-2>.
- Barbosa, F. H. F. Martins, F. S. Barbosa, L. P. J. L. & Nico, J. R. (2010). Microbiota indígena do trato gastrointestinal. *Revista de Biologia e Ciência da Terra*, Aracaju, 10(1), 78-93. <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=50016930008>
- Bodén, S., Myte, R., Wennberg, M., Harlid, S., Johansson, I. et al. (2019). The inflammatory potential of diet in determining cancer risk; A prospective investigation of two dietary pattern scores. *PLoS One*, 14(4), 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214551>
- Bull, M. J. & Plummer, N. T. (2014). Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integr Med (Encinitas)*, 13(6), 17–22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566439/>
- Butler, M. I., Mörk, S., Sandhu, K. V., Cryan, J. F. & Dinan, T. G. (2019). The gut microbiome and mental health: what should we tell our patients? *The Canadian Journal of Psychiatry*, 64(11), 747–760. <https://doi.org/10.1177/0706743719874168>
- Campos, H. S. (2018). Papel do microbioma na resposta imune e na asma. *Arq Asma Alerg Imunol.*, 2(2), 238-246. http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=872
- Cani, P. D. & Delzonne, N. M. (2007). Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 10(6), 729-734. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3282efdebb>
- Chen, Y., Xu, J., & Chen, Y. (2021). Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients*, 13(6), 2099. <https://doi.org/10.3390/nu13062099>
- Clark, A. & Mach, N. (2016). Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 13, 43. <https://doi.org/10.1186/s12970-016-0155-6>
- Clemente, J. C., Ursell, L. K., Parfrey, L. W. & Knight, R. (2012). The impact of the gut microbiota on human health: An integrative view. *Cell*, 148(6), 1258-1270.
- Costa, C. S. G. (2021). A Importância da microbiota intestinal na saúde e em estados de disbiose – revisão narrativa. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Fernando Pessoa, Porto, 1-58. https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/10461/1/PPG_39681.pdf
- Costa, S. E. & Varavallo, A. M. (2011). Probióticos e Prebióticos: Relações com a imunidade e promoção da saúde. *Revista Científica do ITPAC*, 4(2), 4-11. <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/42/6.pdf>
- Cotrim, M. A., Marzano, L. A. S., Batista, J. P. T., Lira, M. L. C. & Fraga, C. L. (2020). O papel da microbiota intestinal na patogênese das doenças inflamatórias intestinais. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(3), 4558–4565. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n3-052>
- Cryan, J. F. & O'mahony, S. M. (2011). The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil*, 23(3), 187-192. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x>
- Cryan, J. F., O'riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaansen, T. F. S. et al. (2019). The microbiota–gut–brain axis. *Physiol.*, 99, 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- Cullin, N., Azevedo Antunes, C., Straussman, R., Stein-Thoeringer, C. K. & Elinav, E. (2021). Microbiome and cancer. *Cancer cell*, 39(10), 1317–1341. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.08.006>
- Czepiel, J., Drózd, M., Pituch, H., Kuijper, E. J., Perucki, W., Mielimonka, A., Goldman, S., Wultańska, D., Garlicki, A., & Biesiada, G. (2019). Clostridium difficile infection: review. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 38(7), 1211–1221. <https://doi.org/10.1007/s10096-019-03539-6>
- Daisley, B. A., Monachese, M., Trinder M., Bisanz, J. E., Chmiel, J. A., Burton, J. P. & Reida, G. (2019). Immobilization of cadmium and lead by *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 mitigates apical-to-basolateral heavy metal translocation in a Caco-2 model of the intestinal epithelium. *Gut Microbes*, 10, 321–33. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1526581>

- El-Enshasy, H. A. & Yang, S. T. (2021). Probiotics, the Natural Microbiota in Living Organisms: Fundamentals and Applications. Boca Raton: CRC Press. <https://doi.org/10.1201/9781351027540>
- Faintuch, J. (2017). Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia. Barueri, SP: Editora Manole LTDA.
- Fan, X., Alekseyenko, V., Wu, J., Peters, B. A., Jacobs, E., Gapstur, S. M. et al. (2018). Human oral microbiota and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*, 67(1), 120–27.
- Farooq, P. D., Urrunaga, N. H., Tang, D. M., & von Roseninge, E. C. (2015). Pseudomembranous colitis. *Disease-a-month : DM*, 61(5), 181–206. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2015.01.006>
- Fatima, R. & Aziz, M. (2019). The Hypervirulent Strain of Clostridium Difficile: NAP1/B1/027 - A Brief Overview. *Cureus*, 11(1), e3977. <https://doi.org/10.7759/cureus.3977>
- Fernández, M. F., Reina-Pérez, I., Astorga, J. M., Rodríguez-Carrillo, A., Plaza-Díaz, J. & Fontana, L. Breast Cancer and Its Relationship with the Microbiota. *International journal of environmental research and public health*, 15(8), 1747. <https://doi.org/110.3390/ijerph15081747>
- Fonseca, P. C. & Pinheiro, M. S. (2019). Influência da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade: artigo de revisão. *Caderno De Graduação - Ciências Biológicas E Da Saúde, Aracaju*, 5(2), 193-212. <https://periodicos.set.edu.br/cadernobiologicas/article/view/6664>
- Forsythe, P. (2013). Gut microbes as modulators of neuro-immuno-endocrine system. *PharmaNutrition*, 1(4), 115–122. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2013.05.003>
- Forsythe, P., Sudo, N., Dinan, T., Taylor, V. & Bienenstock, J. (2010). Mood and gut feelings. *Brain, Behavior, and Immunity*, 24, 1, 9-16. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.05.058>
- Foster, J. & Neufeld, K. M. (2013). Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305-312. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.01.005>
- Furuhashi, M., Tuncman, G., Görgün, C. Z., Makowski, L., Atsumi, G. et al. (2007). Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. *Nature*, 21(447), 959-65. <https://doi.org/10.1038/nature05844>
- Garrett, W. S. (2015). Cancer and the microbiota. *Science*, 3(348), 80-6. <https://doi.org/10.1126/science.aaa4972>
- Gaudino, S. J. & Kuma, P. (2019). Cross-Talk Between Antigen Presenting Cells and T Cells Impacts Intestinal Homeostasis, Bacterial Infections, and Tumorigenesis. *Front Immunol.*, 6(10), 360. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00360>
- Geuking, M. B., Köller, Y., Rupp, S. & McCoy, K. D. (2014). The interplay between the gut microbiota and the immune system. *Gut Microbes*, 5(3), 411–418. <https://doi.org/10.4161/gmic.29330>
- Gonçalves, P. A. M. (2014). *Microbiota – implicações na imunidade e no metabolismo*. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.
- Guarner, F. (2007). Papel de la flora intestinal en la salud y en la enfermedad. *Nutrición Hospitalaria*, Madrid, 22(2), 14-19. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500003&lng=es&tlng=es
- Hadrich, D. (2018). Microbiome research is becoming the key to better understanding health and nutrition. *Frontiers in genetics*, 9, 212. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00212>
- Heijtz, R. D., Wang, S., Anuar, F., Qian, Y., Bjorkholm, B., Samuelsson, A. et al. (2011). Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108(7), 3047-3052. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010529108>
- Hvas, C. L., Baunwalla, S. M. D., & Erikstrup, C. (2020). Faecal microbiota transplantation: A life-saving therapy challenged by commercial claims for exclusivity. *EClinicalMedicine*, 24, 100436.
- Karkman, A., Lehtimäki, J. & Ruokolainen, L. (2017). The ecology of human microbiota: dynamics and diversity in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1399(1), 78–92. <https://doi.org/10.1111/nyas.13326>
- Kim, K. O. & Gluck, M. (2019). Fecal Microbiota Transplantation: An Update on Clinical Practice. *Clinical endoscopy*, 52(2), 137–143. <https://doi.org/10.5946/ce.2019.009>
- Koren, O., Knights, D., Gonzalez, A., Waldron, L., Segata, N., Knight, R. et al. (2013). A guide to enterotypes across the human body: meta-analysis of microbial community structures in human microbiome datasets. *PLoS Comput Biol.*, 9(1), e1002863. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002863>
- Korman, T. M. (2015). Diagnosis and management of Clostridium difficile infection. *Semin Respir Crit Care Med.*, 36(1), 31-43. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398741>
- Ley R. E., Backhed F., Turbanugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D. & Gordon, J. I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Nature USA*, 102(31), 1022-23. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102>
- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S. & Gordon, J. I. (2006). Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022–1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
- Longo, W. E., & Oliver, G.C. (2007). *Less-common Benign Disorders of the Colon and Rectum*. In: Wolff, B.G., et al. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-36374-5_43

- Lozupone, C. A., Stombaugh, J. I., Gordon, J. I., Jansson, J. K. & Knight, R. (2012). Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489(7415), 220-230. <https://doi.org/10.1038/nature11550>
- Magalhães-Guedes, K. T., Anunciação, T. A. & Nascimento, A. S. M. (2020). Psicobióticos na saúde mental contra transtorno da ansiedade e depressão. cap. 13, 105-110. Castro, L. H. A., Pereira, T. T., Oesterreich, S. A. (Orgs). In: Ciências da saúde: campo promissor em pesquisa. (vol. 1, 1ª ed, 2020). Ponta Grossa, PR: Atena. <https://doi.org/10.22533/at.ed.89920110213>
- Margolis, K. G., Cryan, J. F., & Mayer, E. A. (2021). The Microbiota-Gut-Brain Axis: From Motility to Mood. *Gastroenterology*, 160(5), 1486–1501. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.066>
- Markowiak, P. & Śliżewska, K. (2017). Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*, 9(9), 1021. <https://doi.org/10.1155/2014/572754>
- Marmot, M. (2006). Smoking and inequalities. *The Lancet*, 368(9533), 341–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68976-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68976-9)
- Martin, R., Nauta, A. J., Ben Amor, K., Knippels, L. M. J., Knol, J. & Garssen, J. (2010). Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Beneficial Microbes*, 1(4), 367-382. <https://doi.org/10.3920/BM2010.0027>
- Martins, D. C., Baptista, C. & Carrilho, C. (2018). Microbiota intestinal e diabetes mellitus: associações intrínsecas. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.*, 13(2). <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.0XXX>
- Meng, C., Bai, C., Brown, T. D., Hood, L. E. & Tian, Q. (2018). Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics, proteomics & bioinformatics*, 16(1), 33–49. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2017.06.002>
- Microbiology By Numbers. (2011). *Nature reviews microbiology*, 9, 628. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2644>
- Morais, L. H., Schreiber, H. L. & Mazmanian, S. K. (2021). The gut microbiota–brain axis in behaviour and brain disorders. *Nature reviews microbiology*, 19, 241–255. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00460-0>
- Nishijima, S., Suda, W., Oshima, K., Kim, S. W., Hirose, Y., Morita, H. & Hattori, M. (2016). The gut microbiome of healthy Japanese and its microbial and functional uniqueness. *DNA Res.*, 23, 125–33. <https://doi.org/10.1093/dnares/dsw002>
- Pandey, K. R., Naik, S. R. & Vakil, B. V. (2015). Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *Journal of Food Science and Technology*, 52(12), 7577–7587. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1921-1>
- Peters, B. A., Wu, J., Pei, Z., Yang, L., Purdue, M. P., Freedman, N. D. et al. (2017). Oral microbiome composition reflects prospective risk for esophageal cancers. *Cancer Res.*, 77(23), 6777–87. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-1296>
- Postelli, G. & Costa, C. (2010). Bactérias intestinais e obesidade. *Revista saúde e pesquisa*, 3(1), 115-119. <https://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1412>
- Rossen, N. G., Macdonald, J. K., De Vries, E. M., D'haens, G. R., De Vos, W. M. et al. (2015). Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: a systematic review. *World J Gastroenterol.*, 21(17), 5359-71. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5359>
- Santos, K. E. R. & Ricci, G. C. L. (2016). Microbiota intestinal e a obesidade. *Revista UNINGÁ Review*, 26(1),74-82. <https://revista.uninga.br/uningareviews/article/view/1794>
- Santos, L. A. (2018). A Microbiota intestinal e sua relação com o sistema imunológico. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, 16(1), 1-9. <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v16i2.4342>
- Santos, R. & Varavalho, M. (2011). A importância de probiótico para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal. *Revista Científica do ITPAC*, São Paulo, 4(1), 40-49. <https://assets.unitpac.com.br/arquivos/Revista/41/5.pdf>
- Sender R., Fuchs S. & Milo R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Signorello, L. B., Cohen, S. S., Williams, D. R., Munro, H. M., Hargreaves, M. K. & Blot, W. J. (2014). Socioeconomic status, race, and mortality: a prospective cohort study. *Am. J. Public Health*, 104(12), 98–107. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2014.302156>
- Sommer, F. & Backhed, F. (2013). The gut microbiota - masters of host development and physiology. *Nature reviews microbiology*, 11, 227–238. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>
- Tan, P., Li, X., Shen, J., & Feng, Q. (2020). Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Frontiers Pharmacology*, 11:574533. doi: 10.3389/fphar.2020.574533
- Tan, H. E. (2023). The microbiota-gut-brain axis in stress and depression. *Frontiers in neuroscience*, 17, 1151478. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1151478>
- Tang, W. W. H., Bäckhed, F., Landmesser, U. L. F & Hazen, S. L. (2019). Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.*, 73(16), 2089–2105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>
- Terrier, M. C. Z., Simonet, Ml, B. P. & Frossard, J. L. (2014). Recurrent Clostridium difficile infections: the importance of the intestinal microbiota. *World J Gastroenterol.*, 20(23), 7416-23. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7416>
- The Integrative Hmp (iHMP). (2019). Research Network Consortium. The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*, 569, 641–648. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1238-8>

Tsukumo, D. M., Carvalho, B. M., Carvalho-Filho, M. A. & Saad, M. J. A. (2009). Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*, 53(2), 139-44. <https://doi.org/10.1590/2359-3997000000029>

Wachsmuth, H.R., Weninger, S.N. & Duca, F.A. (2022). Role of the gut–brain axis in energy and glucose metabolism. *Experimental & Molecular Medicine*, 54, 377–392. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00677-w>

Waclawiková, B., Codutti, A., Alim, K., & El Aidy, S. (2022). Gut microbiota-motility interregulation: insights from in vivo, ex vivo and in silico studies. *Gut microbes*, 14(1), 1997296. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1997296>

Wilson, I. D. & Nicholson, J. K. (2017). Gut microbiome interactions with drug metabolism, efficacy, and toxicity. *Transl. Res.*, 179, 204–22. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.08.002>

Zahran, S. A., Ali-Tammam, M., Hashem, A. M., Aziz, R. K. & Ali, A. E. (2019). Azoreductase activity of dye-decolorizing bacteria isolated from the human gut microbiota. *Scientific reports*, 9(1), 5508. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41894-8>

Zhou, X., Qiao, K., Wu, H., & Zhang, Y. (2023). The Impact of Food Additives on the Abundance and Composition of Gut Microbiota. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(2), 631. <https://doi.org/10.3390/molecules28020631>