

# **Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?**

Filipe de Carvalho Santos Julião

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Medicina  
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

Abril de 2021

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## **Agradecimentos**

Quero agradecer em primeiro lugar ao Professor Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata como orientador, por todo o apoio e disponibilidade durante a realização desta dissertação. Gostaria também de agradecer à faculdade e ao Professor Doutor Miguel Castelo-Branco pelo auxílio prestado para tornar possível a realização deste trabalho. Por último, mas não menos importante, quero agradecer à minha família, amigos e namorada por serem o suporte para tudo nas várias etapas da minha vida.

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## Resumo

A microbiota está presente virtualmente em todas as superfícies do corpo humano, de forma especialmente abundante no trato gastrointestinal, sendo composta principalmente por bactérias, mas também por vírus, *archaea* e eucariotas. A microbiota oferece inúmeros benefícios ao seu hospedeiro, ajudando na maturação do sistema imunológico e seu bom desempenho, na maximização da energia obtida a partir dos alimentos, na proteção contra agentes patogénicos e na síntese de vitaminas essenciais.

A estrutura microbiana individual mantém-se tendencialmente estável desde aproximadamente os três anos de idade, no entanto, é influenciada por diversos fatores externos e internos, como o tipo de parto, a idade gestacional ao nascimento, o tipo de aleitamento, o uso de antibióticos, o *stress* e principalmente a dieta e certas doenças.

Chama-se disbiose ao resultado de alterações na composição ou no normal funcionamento da microbiota, podendo ser considerada uma causa ou uma consequência de algumas patologias inflamatórias e metabólicas, doenças autoimunes, distúrbios gastrointestinais, doenças alérgicas e doenças oncológicas.

A dieta influencia fortemente a composição e funcionamento da microbiota, tendo um papel crucial a qualidade e quantidade dos nutrientes consumidos e os tipos de dietas adotados. É também pelos seus mecanismos sobre a microbiota intestinal que a ação determinante da alimentação ganhou outro nível de importância na prevenção de doenças e na promoção da saúde.

## Palavras-chave

Microbiota;Saúde;Nutrição;Dieta;Doenças

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## **Abstract**

Microbiota is virtually present on all surfaces of the human body, with a higher density in the gastrointestinal tract, being composed mainly of bacteria, but also viruses, archaea and eukaryotes. The microbiota offers innumerable benefits to its host, helping in the maturation of the immune system and its good performance, in the maximization of the energy obtained from food, in the protection against pathogens and in the synthesis of essential vitamins.

The individual microbial structure tends to remain stable since approximately three years of age, however it is influenced by several external and internal factors, such as the type of delivery, gestational age at birth, type of breastfeeding, use of antibiotics, stress and especially diet and certain diseases.

Dysbiosis is the term that encompasses changes in the composition or normal functioning of the microbiota and can be considered a cause or a consequence of some inflammatory and metabolic pathologies, autoimmune diseases, gastrointestinal disorders, allergic diseases and oncological diseases.

The diet strongly influences the composition and functioning of the microbiota, with a crucial role in the quality and quantity of the nutrients consumed and the types of diets adopted.

It is also due to its mechanisms on the intestinal microbiota that the determinant action of food has gained another level of importance in preventing diseases and promoting health.

## **Keywords**

Microbiota;Health;Nutrition;Diet;Diseases

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

# Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	v
Palavras-chave.....	v
Abstract.....	vii
Keywords.....	vii
Lista de Figuras.....	xii
Lista de Tabelas.....	xiv
Lista de Acrónimos.....	xvi
Introdução.....	1
Metodologia.....	3
Estrutura e composição da microbiota humana.....	5
Estrutura.....	5
Composição.....	6
Função da microbiota.....	11
Microbiota ao longo do desenvolvimento.....	15
Fatores que influenciam a microbiota.....	17
Variação da microbiota e sua influência na saúde.....	19
Acne.....	19
Autoimunidade.....	20
Diabetes.....	20
Doença celíaca.....	20
Artrite reumatoide, Lúpus eritematoso sistémico e Psoríase.....	21
Síndrome do intestino irritável.....	22
Doença inflamatória intestinal.....	23
Obesidade.....	23
Doença de <i>Alzheimer</i> , Esclerose múltipla e Perturbação do espectro do autismo.....	24
Doenças alérgicas, Asma e Dermatite atópica.....	25
Alergias alimentares.....	25
Neoplasias.....	26

Doenças cardiovasculares .....	27
Influência da alimentação na microbiota .....	29
Aleitamento materno e alimentação durante o crescimento .....	29
Nutrientes.....	30
Proteínas .....	30
Gorduras.....	31
Hidratos de carbono.....	31
Aditivos alimentares.....	32
Dietas específicas .....	34
Dieta ocidental .....	34
Dieta mediterrânea .....	34
Dieta vegetariana e vegan .....	34
Dieta sem glúten.....	35
Dieta cetogénica .....	35
Dieta paleolítica.....	35
Dieta <i>low</i> -FODMAP .....	36
Estratégias de prevenção de doenças e promoção da saúde ao nível da microbiota .....	37
Prebióticos.....	37
Probióticos .....	37
Simbióticos.....	38
Conclusões finais.....	41
Bibliografia.....	43

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## Lista de Figuras

**Figura 1** - Exemplos da composição da microbiota intestinal, com principal destaque para os filos Firmicutes e Bacteroides, por serem claramente os dominantes .....9

**Figura 2** - Efeitos das diferentes dietas na microbiota e nas células imunitárias. As variações das abundâncias das diferentes espécies bacterianas estão representadas nos quadros. Cada cor do quadro corresponde a um filo: amarelo para Actinobacteria, verde para Firmicutes, vermelho para Proteobacteria, azul para Bacteroides e roxo para Verrucomicrobia.....36

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> - Exemplos de alguns metabolitos derivados da microbiota e seus efeitos na saúde (adaptado de Durack <i>et al.</i> ).....	13
<b>Tabela 2</b> - Exemplos de bactérias, seus efeitos fisiológicos e a relação com estados patológicos (adaptado de Singh <i>et al.</i> ).....	28
<b>Tabela 3</b> - Efeitos dos nutrientes na microbiota (adaptado de Singh <i>et al.</i> ).....	33
<b>Tabela 4</b> - Interação entre a dieta, a microbiota e consequências na saúde. Os componentes dietéticos interagem com a microbiota do hospedeiro, alterando a abundância de certas bactérias, assim como dos metabolitos por estas produzidos (adaptado de Zmora <i>et al.</i> ).....	33
<b>Tabela 5</b> - Efeitos de componentes dietéticos nos parâmetros imunológicos e metabólicos (adaptado de Singh <i>et al.</i> ).....	39

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## Lista de Acrónimos

AGCC	Ácidos gordos de cadeia curta
AR	Artrite reumatoide
CCE	Carcinoma das células escamosas
CCR	Cancro colorretal
CU	Colite ulcerosa
DCV	Doenças cardiovasculares
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
DM1	Diabetes mellitus tipo 1
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
EM	Esclerose múltipla
GI	Gastrointestinal
LES	Lupus eritematoso sistémico
LPS	Lipopolissacárido
OMS	Organização Mundial da Saúde
PEA	Perturbação do espectro autista
SII	Síndrome do intestino irritável
SNC	Sistema nervoso central
VRS	Vias respiratórias superiores
VRI	Vias respiratórias inferiores

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## Introdução

A microbiota humana é composta por bactérias, archaea, vírus e eucariotas, que residem no nosso organismo e têm um potencial bastante considerável de influenciar a nossa fisiologia e possível fisiopatologia (1).

As comunidades microbianas habitam todas as superfícies do corpo humano, incluindo na mucosa do trato respiratório, com locais específicos de populações bacterianas que possuem um papel importante na manutenção da saúde, na pele, onde atuam como uma barreira física que protege contra agentes patogênicos invasores e principalmente no trato gastrointestinal (GI), onde se encontram cerca de  $10^{14}$  microrganismos comensais residentes, formando a microbiota humana intestinal (2, 3, 4).

A microbiota ajuda a moldar o desenvolvimento do sistema imunitário humano, assim como o seu correto funcionamento, reforça a barreira intestinal, metaboliza nutrientes e xenobióticos não digeríveis, modula a atividade do sistema nervoso central e entérico e protege contra agentes patogênicos (5).

Durante os primeiros anos de vida, cada microbiota individual única é formada, sendo a sua composição dependente de diversos fatores presentes na infância, tais como a idade gestacional ao nascimento, tipo de parto, método de amamentação, seu período de desmame e fatores externos, com principal destaque para o uso de antibióticos (6).

A microbiota é influenciada pelos diferentes enterotipos individuais, pelo índice de massa corporal, pelo estilo de vida com principal ênfase no stress, pela prática de atividade física, pelos hábitos culturais e fortemente pelo tipo de dieta (6).

Uma variação na microbiota, um fenômeno conhecido como disbiose, pode levar a que diversos microrganismos, sobretudo bactérias, se tornem patogênicos e contribuam para o aparecimento de doenças (7).

Os hábitos alimentares têm um impacto significativo na qualidade de vida, na promoção da saúde e na prevenção de doenças, sendo um fator determinante para uma maior longevidade. Estes são dependentes da localização geográfica, religião e etnia, assim como dos hábitos culturais (8).

Os nutrientes consumidos, como proteínas, gorduras, hidratos de carbono, assim como probióticos e prebióticos, induzem alterações na microbiota humana, com possíveis repercussões na saúde dos indivíduos (4).

É recente e em exponencial evolução o conhecimento sobre a microbiota humana, em termos da sua constituição e fatores que a determinam, bem como do impacto das suas variações na saúde e na doença. Por esta razão, entendeu-se pertinente proceder a uma introdução relativamente detalhada sobre o tema. Abordaremos sucessivamente o conceito de microbiota, a sua constituição nas diferentes zonas corporais e os fatores que determinam a sua constituição. Um dos fatores que mais a determina são os padrões alimentares, o fim último desta revisão. Então, estes serão desenvolvidos após terem sido posicionados dentro deste prévio enquadramento geral do tema.

## **Metodologia**

A pesquisa bibliográfica foi realizada na plataforma *PubMed* do NCBI na internet, sendo *keywords* utilizadas na pesquisa “microbiota”, “*health*”, “*diet*”, “*gut microbiota*”, “*nutrition*”, “*diseases*”, “*nutrients*”. Para os devidos efeitos, foi efetuada uma pesquisa filtrada para a língua portuguesa e inglesa a partir do ano 2015 em diante.

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## **Estrutura e composição da microbiota humana**

### **Estrutura**

As comunidades microbianas co-evoluíram com os humanos e os nossos antecessores desde há largos milhares de anos, habitando todas as superfícies do nosso corpo, equiparando-se por vezes os seres humanos a seres híbridos, com uma relação de mutualismo com a sua microbiota (7,9).

A diversidade, composição e função da comunidade microbiana varia ao longo do corpo, sendo influenciada por diversos fatores ambientais locais como o pH, oxigénio, teor de humidade, substrato disponível e presença de enzimas (5).

A microbiota das crianças é menos diversa e funcionalmente distinta da de adultos saudáveis e a complexidade da microbiota intestinal atinge os níveis de um adulto por volta dos 2-3 anos de idade, sendo que as comunidades bacterianas nesta idade ainda se encontram taxonomicamente e funcionalmente distintas das de um adulto (10).

A estrutura microbiana individual mantém-se tendencialmente estável ao longo de décadas ou mesmo durante toda a vida, mas difere entre indivíduos devido aos enterotipos, valores de índice de massa corporal, prática de atividade física, estilos de vida, hábitos culturais e dietéticos, entre outros fatores (6).

A cavidade oral contém uma variedade de habitats, incluindo dentes, sulco gengival, língua, palato duro e mole e as amígdalas, funcionando como uma ligação entre o exterior e os tratos GI e respiratório e servindo como um lugar ideal para a colonização por microrganismos, a microbiota oral (11). A cavidade oral tem dois tipos de superfície que podem ser colonizadas: tecidos duros dos dentes e tecidos moles da mucosa oral, ambos revestidos por um grande número de bactérias, o biofilme bacteriano (12).

Ao longo do trato respiratório, os seus diferentes locais contêm diferentes comunidades bacterianas, singularidade essa que desempenha papel importante na saúde a esses diferentes níveis, sendo as vias respiratórias superiores (VRS) que apresentam maior densidade bacteriana (2).

A pele é a primeira linha de defesa contra agentes patogénicos, abrigando simultaneamente uma comunidade diversa de microrganismos comensais, como bactérias, vírus e fungos (13).

As áreas da pele humana podem ser classificadas em sebáceas ou oleosas, húmidas e secas, de acordo com as suas características. Comparando o ambiente rico dos intestinos, na pele existe escassez de muitos nutrientes, pelo que a microbiota cutânea adaptou-se a usar os recursos existentes no suor, sebo e estrato córneo (3).

A composição da comunidade microbiana da pele de um adulto mantém-se estável pelo menos 2 anos, sendo que as comunidades bacterianas e de fungos das áreas sebáceas são as mais estáveis. As comunidades microbianas do pé são relativamente instáveis, devido principalmente à presença transitória de fungos no ambiente. Os vírus DNA são os que variam mais ao longo do tempo (13).

O trato GI fornece um ambiente único para manter um ecossistema denso e diverso, a microbiota intestinal (5). A concentração da microbiota intestinal aumenta de forma contínua ao longo do trato GI, com número reduzido no estômago e concentrações elevadas no cólon. O estômago e duodeno proximal são particularmente inóspitos devido ao ambiente ácido e às enzimas biliares e pancreáticas. O estômago alberga  $10^1$  bactérias por grama, aumentando tanto a densidade como a diversidade bacteriana no duodeno ( $10^3/g$ ), jejuno ( $10^4/g$ ), íleo ( $10^7/g$ ) e cólon ( $10^{12}/g$ ) (14). O cólon, com o seu ambiente ligeiramente ácido alberga a maior comunidade microbiana, dominada por bactérias anaeróbias obrigatórias (6). As comunidades bacterianas da mucosa do cólon ascendente, transversal e descendente apresentam apenas ligeiras variações, o que leva a querer que a alta estabilidade se deve à intensa interação entre o hospedeiro e a microbiota ligada à mucosa (15).

Em idades mais velhas, a microbiota torna-se menos diversa e composicionalmente mais instável, devido ao aumento da fragilidade e diminuição da função do sistema imunitário (16). Uma baixa abundância da microbiota, com a perda de certas espécies específicas parece ser um indicador de mortalidade, enquanto a quantidade elevada de certas bactérias, como *Akkermansia* e *Bifidobacterium* está associada a uma maior longevidade (16).

## **Composição**

A microbiota humana é composta por bactérias, archaea, vírus e eucariotas, cuja população aumenta progressivamente do ambiente acidificado do estômago para o ambiente ideal no cólon, um dos locais conhecidos mais densamente habitados por microrganismos no planeta (6).

A cavidade oral possui a segunda maior e mais diversa microbiota a seguir à microbiota intestinal, sendo colonizada por mais de 700 espécies de bactérias, mas também por fungos,

vírus e protozoários (11). A grande maioria da microbiota oral é dominada pelo *Streptococcus spp.*, mas também significativamente por *Haemophilus*, *Actinomyces* e *Prevotella* (11).

As cavidades nasais anteriores são mais próximas do ambiente exterior, tendo por isso epitélio escamoso queratinizado parecido com o da pele, com presença de glândulas serosas e sebáceas, o que contribui para um aumento de colonizadores da pele lipofílicos, como *Staphylococcus spp.*, *Propionibacterium spp.* e *Corynebacterium spp.* (2).

A composição da microbiota da nasofaringe é mais diversificada, existindo alguma sobreposição com a encontrada nas cavidades nasais anteriores, como *Moraxella spp.*, *Staphylococcus spp.* e *Corynebacterium spp.*, tendo também certas bactérias que tipicamente habitam a nasofaringe, como *Dolosigranulum spp.*, *Haemophilus spp.* e *Streptococcus spp.* (2).

Alguns estudos em crianças demonstram uma ligação entre a colonização por *Streptococcus spp.*, *Moraxella spp.* e *Haemophilus spp.* nos primeiros anos de vida e o desenvolvimento de infecções das VRS ou predisposição para doença atópica ou asma no futuro (2). A microbiota dos pulmões assemelha-se fortemente ao das VRS de indivíduos saudáveis, sendo que a orofaringe aparenta ser a principal fonte da microbiota dos pulmões de um adulto, enquanto nas crianças contribuem tanto a orofaringe como a nasofaringe (2). A microbiota dos pulmões é dominada pelos filos Firmicutes (incluindo *Streptococcus spp.* e *Veillonella spp.*) e Bacteroidetes (incluindo *Prevotella spp.*) e é colonizado por espécies também presentes nas VRS como *Moraxella spp.*, *Haemophilus spp.*, *Staphylococcus spp.* e *Streptococcus spp.*, mas sem determinadas espécies típicas das VRS como são o caso das *Corynebacterium spp.* e *Dolosigranulum spp.* (2).

A microbiota respiratória de crianças prematuras é dominada por *Staphylococcus spp.*, *Ureaplasma spp.* ou *Acinetobacter spp.* patogénicos, o que demonstra a falta de complexidade dessas comunidades bacterianas em desenvolvimento (2).

Na pele, as bactérias são o reino mais abundante e os fungos o menos comum. Os locais sebáceos são dominados por espécies lipofílicas de *Propionibacterium*, enquanto bactérias que proliferam em ambientes húmidos, como as espécies *Staphylococcus* e *Corynebacterium*, são mais abundantes em zonas hidratadas (13). Os níveis de sebo da face têm uma correlação positiva com a abundância de *Propionibacterium spp.* (3).

Ao longo do corpo, a pele dos indivíduos é colonizada por comunidades de estirpes de *Propionibacterium acnes* e *Staphylococcus epidermidis* e estirpes de *epidermidis* comensais apresentam um tropismo específico para os pés (3).

Ao contrário das bactérias, a composição da comunidade de fungos é semelhante ao longo do corpo independentemente da fisiologia. O género *Malassezia* é predominante no tronco e nos membros superiores, enquanto os membros inferiores são colonizados por uma combinação mais diversa de *Malassezia* spp., *Aspergillus* spp., *Cryptococcus* spp., *Rhodotorula* spp., *Epicoccum* spp., entre outros (3).

A flora vaginal alberga um dos ecossistemas microbióticos mais notáveis dominado por espécies de *Lactobacillus*, incluindo *L.crispatus*, *L.iners*, *L.jensenii* ou *L.gasseri* (9).

Cada adulto saudável contém tipicamente mais de 1000 espécies de bactérias no trato GI e encontramos num adulto  $10^{14}$  bactérias para  $10^{13}$  células humanas, o que equivale a 10 vezes mais células bacterianas, compreendendo os filos Bacteroidetes e Firmicutes cerca de 90% de toda a microbiota intestinal de um adulto saudável (1, 5).

O filo Firmicutes é composto por mais de 200 géneros, como *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Ruminococcus*, sendo que o género *Clostridium* representa cerca de 95% do filo Firmicutes. O filo Bacteroidetes consiste predominantemente nos géneros *Bacteroides* e *Prevotella* (6).

Estudos recentes identificaram 2172 espécies isoladas da microbiota humana, classificadas em 12 filos diferentes, pertencendo 93,5% aos filos Proteobacteria, Firmicutes, Actinobacteria e Bacteroidetes. 386 dessas espécies identificadas são anaeróbias estritas geralmente encontradas em zonas com mucosas, como a cavidade oral e o trato GI (17). Dentro da microbiota intestinal saudável também encontramos em percentagens inferiores a 1%, outros filos como *Verrumicrobia*, *Acidobacteria* ou *Fusobacteria* (14).

A flora intestinal pode ser classificada em três diferentes enterotipos: enterotipo 1, com prevalência de *Bacteroides*, enterotipo 2, com predomínio de *Prevotella* e enterotipo 3, dominado por *Ruminococcus* (7).

Dentro da microbiota intestinal encontram-se também inúmeras espécies de fungos, incluindo do género *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus* e *Penicillium*, que corresponde a 0,2-0,3% da microbiota (15). Um total de 23 bacteriófagos diferentes que são comuns em mais de metade das pessoas foram recentemente identificados e a sua redução está associada a queixas GI (14).

Uma microbiota intestinal mais diversa, tanto em composição como geneticamente, é considerada uma microbiota mais saudável (5).

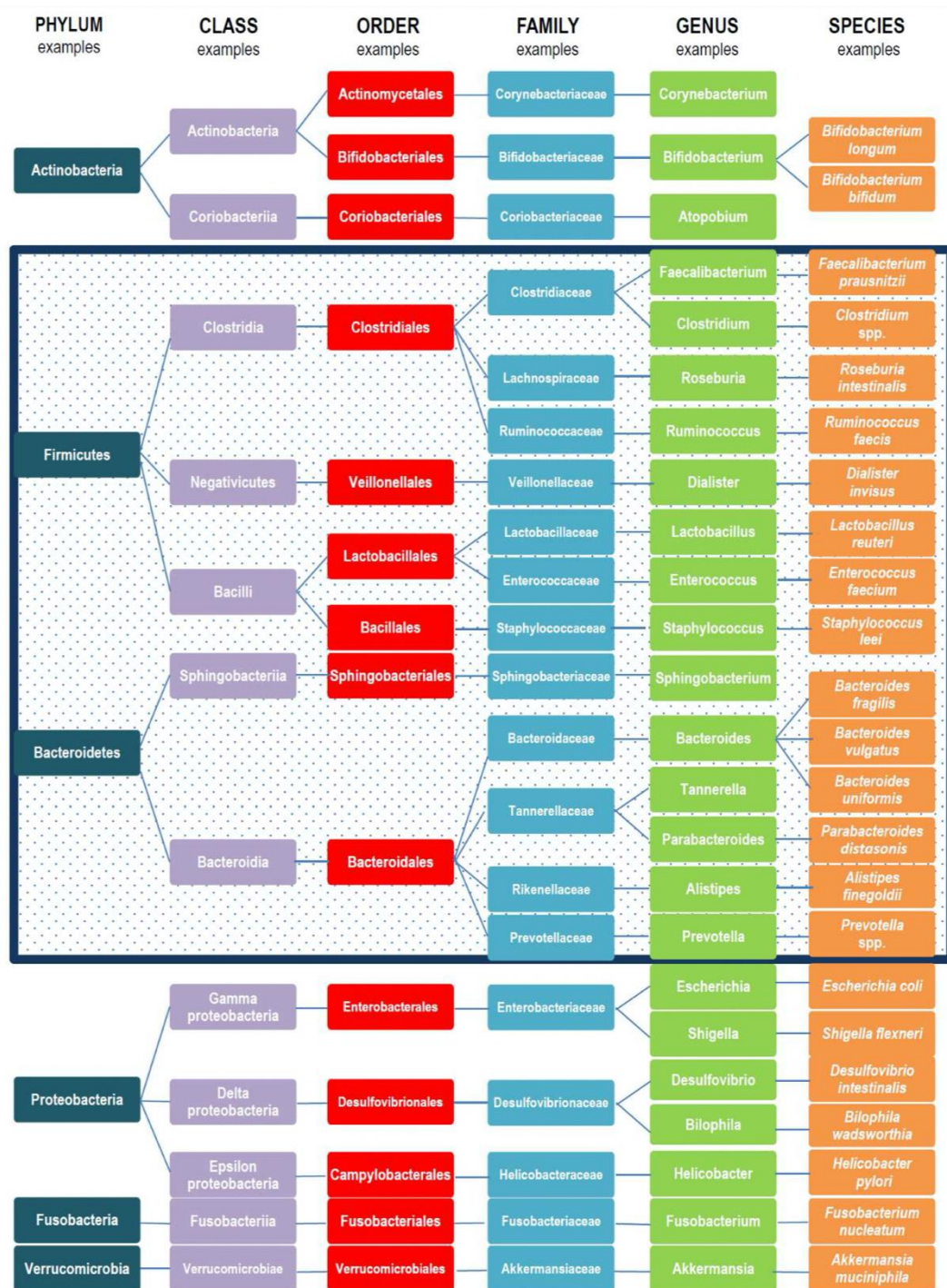


Figura 1 – Exemplos da composição da microbiota intestinal, com principal destaque para os filos Firmicutes e Bacteroidetes, por serem claramente os dominantes (6).

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## Função da microbiota

A microbiota oferece diversos benefícios ao hospedeiro, através de uma variedade de funções fisiológicas, como fortalecimento da integridade intestinal ou formação do epitélio intestinal, obtenção de energia, proteção contra agentes patológicos e regulação da imunidade do hospedeiro (18).

Uma das funções da microbiota é prevenir a colonização por agentes patogénicos, inibindo o seu crescimento ao consumir nutrientes disponíveis, ao modificar o pH, através de secreções peptídicas antimicrobianas ou por efeitos nas vias de sinalização celulares (6).

A microbiota maximiza as calorias disponíveis dos nutrientes ingeridos através da extração adicional de calorias de oligossacáridos não digeríveis, da modulação da capacidade de absorção do epitélio intestinal e do metabolismo dos nutrientes (7).

A microbiota oral contribui não só para o início da digestão, mas também é crucial para manter uma saúde oral e sistémica, através do biofilme bacteriano (11).

A microbiota respiratória parece estar envolvida na maturação e manutenção da homeostasia fisiológica e imunitária respiratória. As comunidades bacterianas nas VRS desempenham um papel de prevenção dos agentes patogénicos respiratórios originarem uma infeção na superfície da mucosa e disseminarem para as vias respiratórias inferiores (VRI) (2).

Existe uma relação de mutualismo bidirecional entre a microbiota intestinal e o hospedeiro. O hospedeiro fornece um ambiente acolhedor e nutrientes e, em contrapartida, a microbiota intestinal ajuda no desenvolvimento e função do sistema imunitário, fortalece a barreira intestinal, metaboliza nutrientes e xenobióticos não digeridos, modula a atividade do sistema nervoso autónomo e entérico e protege contra agentes patogénicos (5).

A microbiota intestinal é crucial para a síntese de novo de vitaminas, sobretudo vitamina B12, mas também intervém na produção de ácido fólico, vitamina K, riboflavina, biotina, ácido nicotínico, ácido pantoténico, piridoxina e tiamina (17).

As bactérias intestinais são reguladores chave na digestão ao longo do trato GI, na extração, síntese e absorção de muitos nutrientes e metabolitos, como ácidos biliares, lípidos, aminoácidos e vitaminas (6).

Algumas estirpes dos géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* são usadas nos chamados probióticos que, quando administrados em quantidades adequadas, trazem benefícios para a saúde do hospedeiro (5).

As bactérias associadas à mucosa estão em contacto próximo com as células epiteliais do hospedeiro e, como tal, a sua influência no sistema imunitário e na homeostasia intestinal é ainda maior, pese embora serem numericamente inferiores (15).

As bactérias colonizadoras expressam enzimas que têm a capacidade de fermentar anaerobiamente hidratos de carbono complexos gerando produtos metabólicos como ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), dos quais três são predominantes, o acetato, o propionato e o butirato (18). O acetato é produzido principalmente por anaeróbios, o propionato pelos Bacteroidetes e o butirato pelos Firmicutes (19).

Estes AGCC são rapidamente absorvidos pelas células epiteliais no trato GI, onde geram calorías e estão envolvidos na regulação de processos celulares como a expressão, quimiotaxia, proliferação e apoptose (19). Os AGCC parecem regular a homeostasia lipídica e glicémica hepática, o propionato ativa a gliconeogénese, enquanto o acetato e o butirato são lipogénicos e, por outro lado, acidificam o ambiente GI, impedindo o crescimento e proliferação de espécies patológicas, como *Escherichia coli* e *Salmonella spp.* (20). Os AGCC também desempenham um papel na resposta inflamatória, estimulando a produção de certas citocinas, como a IL-18, envolvida na manutenção e reparação da integridade epitelial, assim como na modulação da regulação do apetite e na absorção de energia (20).

As bactérias têm um papel de renovação celular e cicatrização de feridas, como é o caso da *Lactobacilli rhamnosus* e muitas espécies estão implicadas na promoção da integridade epitelial, como *A. muciniphila* e *Lactobacillus plantarum* (18).

As últimas evidências apontam para uma interação bidirecional importante entre a microbiota intestinal e o cérebro. A microbiota intestinal influencia o sistema nervoso central (SNC) através de mecanismos neuroendócrinos, neuronais e imunomediados podendo afetar comportamentos sociais, emocionais e nociceptivos, enquanto o SNC afeta a microbiota intestinal através do sistema nervoso autónomo (21). A microbiota intestinal é uma importante produtora de metabolitos, como os AGCC, que influenciam a função da barreira intestinal, a libertação de neurotransmissores, o sistema nervoso simpático, a modulação de neurotransmissores e do fator neurotrófico derivado do cérebro (19). O cérebro afeta a modulação da motilidade GI, a produção de muco, a alteração da permeabilidade intestinal e a função imunitária (21).

A microbiota estimula também a produção de IgA, que está envolvido na inativação do *rotavírus*, compete com a colonização do *Clostridium difficile* e neutraliza a toxina da cólera (22).

Tabela 1 – Exemplos de alguns metabolitos derivados da microbiota e seus efeitos na saúde (adaptado de Durack *et al.* (10)).

Metabolito	Agente da microbiota	Benefícios para a saúde
<b>Butirato</b>	Clostridia (clusters IV e XIVa)	Melhora o funcionamento da barreira intestinal
	<i>F. prausnitzii</i>	Regula a função dos macrófagos intestinais
	<i>Eubacterium spp.</i>	Modula a homeostasia das células T reguladoras
	<i>Roseburia spp.</i>	Induz a produção de IL-10
	<i>Coprococcus catus</i>	Suprime a inflamação no cólon
	<i>Anaerostipes hadrus</i>	Aumenta a sensibilidade à insulina
<b>Propionato</b>	<i>Bacteroides spp.</i>	Modula a homeostasia das células T reguladoras
	<i>Blaustia obeum</i>	Suprime a inflamação no cólon
	<i>C. catus</i>	Diminui a resposta imunitária inata à estimulação microbiana
	<i>Roseburia inulinivorans</i>	Protege as vias aéreas da inflamação
	<i>P. copri</i>	Aumenta a sensibilidade à insulina e ajuda no controlo do peso

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## Microbiota ao longo do desenvolvimento

Nas etapas iniciais de desenvolvimento, a microbiota geralmente tem pouca diversidade e é dominada por dois filos, Actinobacteria e Proteobacteria (23).

A maturação da microbiota é definida pelo grau de desenvolvimento da microbiota de uma criança, sendo esta medida pelo atingimento de certos estágios relacionados com a idade, isto é, uma microbiota madura contém certas espécies que são biomarcadores para essa faixa etária, enquanto uma microbiota imatura ou atrasada assemelha-se à de crianças mais novas (24).

Ao nascimento, o intestino é estéril e desprovido de bactérias. Depois do nascimento, um ecossistema rico e dinâmico desenvolve-se a partir da microbiota vaginal, fecal e da pele materna, assim como de contactos com microbiota do meio ambiente exterior (6).

Durante o primeiro mês de vida, as Enterobacteriaceae dominam a microbiota, levando a crer que estes anaeróbios facultativos conseguem explorar as condições em desenvolvimento de um intestino neonatal (24). Ao longo do primeiro ano de vida, a diversidade da microbiota aumenta e a composição converge para uma microbiota distinta do tipo adulta, com padrões temporais que são únicas de cada criança, tendo uma abundância característica de *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Clostridium coccoides* spp. e *Clostridium botulinum* spp. (23,24).

Durante os primeiros anos de vida, a microbiota intestinal altera-se sucessivamente, mas características únicas individuais são mantidas, o que sugere uma vantagem competitiva ao estabelecimento precoce de bactérias (14).

Crianças prematuras apresentam microbiota com baixa diversidade e um aumento de bactérias potencialmente patológicas da família Enterobacteriaceae, assim como níveis reduzidos de anaeróbios estritos, como *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, e *Atopobium*, podendo ser detetadas bactérias no mecónio ao nascimento (6,18).

Crianças que nasceram por partos vaginais adquirem microbiota muito semelhante à da flora vaginal materna que é dominada por *Lactobacillus*, *Prevotella*, e *Sneathia* spp., enquanto crianças que nascem por cesariana apresentam uma microbiota que maioritariamente se encontra na pele, como *Staphylococcus*, *Propionibacterium* spp. e *Corynebacterium* spp, que pode ou não assemelhar-se à microbiota da pele da mãe (14).

A microbiota fecal das crianças que nasceram por parto vaginal tem cerca de 70% de semelhança com a microbiota fecal materna, enquanto nas crianças que nasceram por cesariana essa percentagem baixa para os 40% (17).

Aos 2-3 anos de idade, a microbiota estabiliza e assemelha-se à composição, diversidade e capacidade funcional da microbiota de um adulto. A dieta da criança influencia fortemente a flora intestinal. O aleitamento materno favorece a diversidade e abundância bacteriana e a colonização intestinal por *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Megasphaera* e uma classe de Actinobacteria, enquanto o aleitamento artificial potencia o surgimento de Clostridiales e do filo Proteobacteria (24).

A diversidade da microbiota aumenta com a idade até se tornar relativamente estável por volta dos 3 anos, sendo dominada por 3 filos bacterianos que são o resultado da maturação por fatores genéticos, ambientais, dieta, estilo de vida e fisiologia GI: Firmicutes (Lachnospiraceae e Ruminococcaceae), Bacteroidetes (Bacteroidaceae, Prevotellaceae e Rikenellaceae) e Actinobacteria (Bifidobacteriaceae e Coriobacteriaceae) (23).

A abundância relativa da microbiota da pele é reestruturada durante a puberdade, uma vez que o aumento dos níveis hormonais estimula as glândulas sebáceas a produzir mais sebo, favorecendo o crescimento de espécies lipofílicas, como as bactérias *Propionibacterium* spp. e *Corynebacterium* spp. e o fungo *Malassezia* spp (25).

A microbiota de pessoas com mais de 65 anos apresenta uma maior variação interindividual quando comparado com a dos adultos (23).

## Fatores que influenciam a microbiota

A idade gestacional ao nascimento é um determinante major da colonização da microbiota intestinal. A composição da microbiota de crianças pré-termo está sujeita à imaturidade dos órgãos e fatores ambientais como uso de antibióticos, permanência hospitalar e nutrição entérica, sendo a maturação pós-natal do intestino e do sistema imunitário afetados fortemente pelo nascimento pré-termo (6).

Microbiota intestinal saudável e equilibrada durante a gravidez é um fator importante para influenciar a composição da microbiota do leite materno (6).

A microbiota intestinal é moldada no início da vida, sendo a sua composição dependente das grandes transições que ocorrem na criança, como a idade gestacional aquando do nascimento, o tipo de parto, o método de aleitamento e o período de desmame (6).

Após o nascimento, o trato GI é rapidamente colonizado, com eventos da vida da criança como doenças, tratamentos com antibióticos e mudanças na dieta a causarem variações caóticas na microbiota (24).

A utilização de antibióticos afeta a comunidade bacteriana durante a primeira infância, especialmente no primeiro ano de vida, causando um atraso ou uma alteração na colonização bacteriana intestinal, com diminuição dos níveis de Enterobacteriaceae, Lachnospiraceae e Erysipelotrichaceae (24). Antibióticos de largo espectro levam a um desequilíbrio entre Firmicutes e Bacteroidetes e a alteração da composição da microbiota depende da classe do antibiótico, da dose, do período de exposição, da ação farmacológica e da bactéria alvo (6).

O índice de massa corporal da infância influencia a composição da microbiota intestinal, sendo que as crianças com peso normal ou excesso de peso têm uma maior diversidade microbiana do que as crianças com peso abaixo do normal (6).

O *stress* tem múltiplos efeitos biológicos, incluindo a alteração da atividade dos organismos comensais na microbiota intestinal, podendo ser um fator causal da disbiose (5).

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## Variação da microbiota e sua influência na saúde

Em certos contextos, bactérias que normalmente são benéficas para os seus hospedeiros, podem-se tornar patológicas, surgindo uma disbiose e estando muitas doenças associadas a essas alterações na microbiota (7). A Disbiose pode ser considerada uma causa ou uma consequência de patologias, sendo muitas vezes difícil determinar se a mudança na microbiota é benéfica ou prejudicial (6).

O estabelecimento tardio ou alterado da microbiota durante a infância, denominado imaturidade microbiótica, pode contribuir para o surgimento de diarreia e fenómenos de má absorção (24). Alterações na composição da microbiota em desenvolvimento de um recém-nascido podem contribuir para o surgimento de doenças no futuro (23).

Crianças com menos de 5 anos que vivam em países desenvolvidos não são expostas à grande maioria dos microrganismos, substâncias e antígenos que se encontravam há um século. Esta falta de estimulação imunitária precoce pode impedir o normal funcionamento do sistema imunitário no futuro e levar a reações de hipersensibilidade, e doenças autoimunes ou inflamatórias (26).

A exposição aos antibióticos em criança está associada a um risco aumentado de obesidade, diabetes, doenças inflamatórias, asma e alergias. O parto por cesariana está associado à diabetes tipo 1, asma, alergias e obesidade, muito provavelmente pela exposição diminuída aos microrganismos maternos aquando do nascimento (24).

A principal consequência do tratamento com antibióticos de largo espectro é a perturbação do equilíbrio do ecossistema, levando às conhecidas diarreias associadas aos antibióticos. Estas devem-se à proliferação de agentes patológicos oportunistas, com principal destaque para o *Clostridium difficile* e o *Enterococcus* resistente à vancomicina (7).

A presença de alguns protozoários, como *Blastocystis*, está associado a um risco diminuído de desenvolvimento de doenças gastrointestinais (9).

### Acne

A doença juvenil prevalente acne *vulgaris* é uma patologia crónica inflamatória da pele associada com a bactéria *Propionibacterium acnes* ou *Cutibacterium acnes*, o organismo mais comum da microbiota de adultos saudáveis (3).

## Autoimunidade

A realização de mimetismo molecular de antígenos humanos por parte da microbiota é um dos potenciais mecanismos pelo qual o sistema imunitário é reprogramado, resultando em danos teciduais autoimunes (10).

Existe uma correlação positiva entre a abundância de *Bacteroides spp.*, particularmente *Bacteroides dorei* e os níveis de autoanticorpos para a insulina no soro, devido à estrutura única do Lipopolissacárido (LPS) do gênero *Bacteroides* que inibe a estimulação imunitária induzida pelo LPS da *E.coli*. Isto poderá interferir com a educação normal imunitária e aumentar a suscetibilidade à autoimunidade (10).

## Diabetes

A diabetes mellitus tipo 1 (DM1) resulta da destruição autoimune das células pancreáticas beta e está associada a uma microbiota com diversidade reduzida e a uma expansão de grupos distintos de bactérias (27). Variações na imunogenicidade da LPS microbiana podem contribuir para a patogênese da DM1 (10).

A microbiota de crianças dos 3 meses aos 3 anos predispostas geneticamente para a DM1 é caracterizada por um enriquecimento de Rikenellaceae, *Ruminococcus*, *Streptococcus* e *Blautia*, assim como uma diminuição da diversidade alfa (6). As crianças com DM1 apresentam níveis elevados de *Globicatella sanguinis*, *Dialister invisus*, *Bifidobacterium longum* e da família Bacteroidaceae e uma diminuição na população de *Bifidobacterium pseudocatenulatum* e *Bifidobacterium adolescentis* (26).

Em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) as populações dos filos Firmicutes e Clostridia encontram-se significativamente reduzidas, havendo uma diminuição nos rácios de Bacteroidetes:Firmicutes e de Bacteroides:Prevotella e as Betaproteobacteria estão significativamente aumentado (6). A microbiota de pacientes com DM2 é caracterizada por uma diminuição de bactérias produtoras de butirato, como é o caso da *Roseburia spp* e um aumento de diversos patogénicos oportunistas, como *Clostridium spp.* e *Bacteroides caccae* (6).

## Doença celíaca

A doença celíaca é uma doença autoimune causada pela inflamação intestinal induzida pelo consumo de glúten, em indivíduos geneticamente suscetíveis e com influências ambientais,

estando a disbiose relacionada com o ambiente inflamatório característico desta patologia (28).

A camada da mucosa de pacientes com doença celíaca tem dificuldades em estabilizar a microbiota intestinal e em impedir a invasão de agentes patológicos e potencialmente prejudiciais ao hospedeiro, dificuldades que se podem manter mesmo após adoção de uma dieta sem glúten (6).

Modificações na microbiota intestinal podem desempenhar um papel no desencadeamento e/ou progressão da doença, com um aumento no número de espécies de *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pasteurii* e *Klebsiella oxytoca* aquando da doença ativa e uma diminuição das populações de *Streptococcus mutans* e *Streptococcus anginosus* (29). Os pacientes com doença celíaca apresentam uma redução de espécies benéficas, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e um aumento de espécies potencialmente patogénicas, como *Bacteroides* e *E.coli* (6). Em doentes não tratados, existe uma redução das espécies *Bifidobacterium spp.*, *Bifidobacterium longum*, *Clostridium histolyticum*, *C. lituseburense* e *Faecalibacterium prausnitzii* (6).

#### Artrite reumatoide, Lúpus eritematoso sistémico e Psoríase

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune sistémica comum que se manifesta normalmente nas articulações e, quando não tratada, pode levar a deformidade e incapacidade crónica das articulações ou mesmo ao aumento da mortalidade por complicações sistémicas (15).

As bactérias intestinais como possível gatilho para o surgimento da AR são reconhecidas há décadas e a grande maioria dos doentes tem aumento da quantidade de *Clostridium perfringens* tipo A nas fezes e uma elevação considerável nas populações de *Prevotella copri* entérica (10, 15). A descoberta de anticorpos para antígenos comuns enterobacteriais no soro humano e em amostras do líquido sinovial mostram que as Enterobacteriaceae estão envolvidas na fisiopatologia da AR (14).

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença autoimune multissistémica com variados fenótipos clínicos, que envolve a pele, as articulações, os rins, o cérebro, as superfícies serosas, as células sanguíneas, os vasos sanguíneos, o coração e os pulmões (15).

Para além de fatores ambientais, a disbiose bacteriana parece ser considerada também um fator precipitante do LES e é caracterizada por um aumento do filo *Bacteroides* e uma diminuição de *Firmicutes* (14, 10). Importa esclarecer se a disbiose está envolvida na causa

da LES ou se por outro lado, se trata de uma resposta imunológica inapropriada que leva a essas alterações da microbiota (14).

A psoríase é uma doença autoimune inflamatória crónica que se manifesta principalmente e de forma patognomónica na pele, mas também com frequência nas articulações (15).

Pacientes com psoríase apresentam padrões de microbiota com uma diversidade e heterogeneidade superiores, mas com uma estabilidade mais reduzida e números aumentados de *Staphylococcus aureus* e reduzidos de *S. epidermidis* e *P.acnes* (14). A microbiota intestinal dos pacientes com psoríase e artrite psoriática apresenta uma diminuição da abundância relativa de *Ruminococcus*, *Pseudobutyrvibrio* e *Akkermansia* (26).

Certos fenótipos da doença estão associados clinicamente a amigdalites por *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A e as exacerbações da psoríase estão ligadas à colonização intestinal ou da pele por *Staphylococcus aureus* e pelos fungos *Candida albicans* e *Malassezia* (15).

### Síndrome do intestino irritável

O síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio GI heterogénico crónico com origem multifatorial (genética, fisiológica, psicossocial e ambiental) que afeta cerca de 1/10 da população mundial (30).

No SII encontramos uma redução significativa de bactérias aeróbias e o *stress* crónico influencia o início, a duração e a gravidade dos sintomas, devido à proliferação de bactérias da família Enterobacteriaceae (30).

Pacientes com SII possuem um rácio Firmicutes/Bacteroidetes aumentado, um aumento de algumas famílias de Firmicutes (*Veillonella*, *Streptococcus* e *Ruminococcus spp.*) e de Proteobacteria (*Enterobacteriaceae spp.*) e uma redução de outras famílias de Firmicutes (*Lactobacillus*, *Faecalibacterium*) e da população de Actinobacteria (*Bifidobacteria*, *Collinsella*) (6).

A perda de diversidade microbiótica essencial na síntese de aminoácidos, na integridade das junções celulares e na resposta inflamatória, contribui para um enfraquecimento no funcionamento da barreira epitelial, o que explica os sintomas provocados pelo SII (6).

## Doença inflamatória intestinal

Perturbações na composição e função da microbiota bacteriana e de fungos intestinais têm sido implicadas em várias formas de doença inflamatória intestinal (DII), incluindo na doença de *Crohn* (DC) e na colite ulcerativa (CU) (26).

Pacientes com DII muitas vezes mostram uma disbiose, com um aumento do rácio Firmicutes:Bacteroidetes, embora se desconheça se essa disbiose é a causa da inflamação ou se é uma adaptação dos intestinos à inflamação persistente (14). As bactérias não só ativam o sistema imunitário, como também a própria inflamação tem um impacto considerável na composição da microbiota intestinal (14). Esta inflamação crónica afeta a tolerância celular epitelial às bactérias intestinais, levando a mudanças na composição da microbiota intestinal, com um aumento das bactérias aeróbias acompanhado por uma diminuição significativa dos níveis de butirato e ácido propiónico (26).

Existe uma diminuição da população de Lachnospiraceae e Bacteroidetes e um aumento das famílias Proteobacteria e de bactérias anaeróbias facultativas como *E.coli*, que normalmente predominam em intestinos com inflamação (6,7). Quantidades reduzidas de *Faecalibacterium prausnitzii* estão associadas a diversas patologias, incluindo a DC (26). A ampliação de populações de Enterobacteriaceae está associada à DII, sendo que a expansão específica de *Bacteroides* e *Candida* está associada aos pacientes mais gravemente doentes (10).

Existem variações diferentes na microbiota dos pacientes com DC e CU. Na CU encontramos uma redução de bactérias produtoras de butirato *Roseburia hominis* e *Faecalibacterium prausnitzii*, enquanto na DC acontece o oposto, existindo um aumento dos níveis de *Faecalibacterium prausnitzii*, diminuição de *Dialister invisus*, uma espécie incaracterística de *Clostridium spp*, associado a uma redução da diversidade global (6).

## Obesidade

A obesidade está associada a alterações na composição da microbiota intestinal, incluindo uma redução na diversidade de espécies e mudanças na abundância de genes envolvidos no metabolismo, aumentando a capacidade de extrair energia da dieta (6).

Indivíduos obesos apresentam um aumento no rácio Bacteroides:Firmicutes e uma diminuição na abundância relativa de *Bacteroides spp*. (4,10). Bactérias que pertencem ao filo Firmicutes conseguem com frequência digerir hidratos de carbono de cadeia longa,

conseguindo fornecer nutrientes adicionais ao hospedeiro, levando a que exista uma maior assimilação de energia e a um aumento de peso inapropriado (31).

### Doença de *Alzheimer*, Esclerose múltipla e Perturbação do espectro do autismo

Um aumento da abundância de *Escherichia/Shigella* e uma redução de *E. rectale* podem estar possivelmente associados ao estado inflamatório periférico em pacientes com déficit cognitivo e amiloidose cerebral (32). Os pacientes com doença de *Alzheimer* apresentam uma microbiota com uma diversidade composicional reduzida, com diminuição da abundância de Firmicutes e *Bifidobacterium* e um aumento de Bacteroidetes (32).

A esclerose múltipla (EM) é uma patologia inflamatória crônica desmielinizante do SNC na qual existe uma disbiose moderada com redução significativa dos níveis de Clostridia clusters XIVa e IV e Bacteroidetes (14,15).

Em pacientes pediátricos com EM a abundância da microbiota bacteriana está associada positivamente a células pró-inflamatórias Th17 circulantes, enquanto a abundância de Bacteroidetes produtores de AGCC está correlacionada inversamente com marcadores inflamatórios sistêmicos (15).

Certos gêneros, como *Sutterella* (Proteobacteria) e *Prevotella* (Bacteroidetes) encontram-se em número reduzido em pacientes não tratados, voltando o seu número ao normal após a implementação do tratamento. Em pacientes tratados observa-se também diminuição da *Sarcina spp.* (10).

A perturbação do espectro do autismo (PEA) constitui um grupo de distúrbios do desenvolvimento cerebral e é definida por comportamentos estereotipados e défices na comunicação e interação social, assim como sintomas GI (33). Alterações no eixo intestino-cérebro podem estar na gênese de diferentes patologias psiquiátricas, incluindo a PEA (21).

O desenvolvimento da microbiota na infância está fortemente associado à saúde materna, sendo que a ativação imunitária materna e a obesidade durante a gravidez estão associados a características da PEA nos descendentes (10).

A microbiota de crianças com PEA é menos diversificada e apresenta níveis mais baixos de *Bifidobacterium* e Firmicutes e da bactéria mucolítica *Akkermansia muciniphila* e níveis mais elevados de *Lactobacillus*, *Clostridium*, Bacteroidetes, *Desulfovibrio*, *Caloramator* e *Sarcina*, com um aumento significativo de *Sutterella* (33).

## Doenças alérgicas, Asma e Dermatite atópica

Uma diversidade microbiana reduzida na infância está associada a um aumento do risco de alergias no futuro (26).

Uma prevalência mais baixa de bactérias como *Akkermansia*, *Faecalibacterium* e *Bifidobacterium* em conjunto com uma abundância mais elevada de fungos como *Rhodotorula* e *Candida* em neonatos pode aumentar a suscetibilidade a alergias (34).

A composição da microbiota das vias respiratórias está altamente correlacionada com o grau de hiperreatividade brônquica (35). Muitos estudos epidemiológicos demonstram a influência de exposições ambientais, tais como parto por cesariana, administração de antibióticos, aleitamento artificial, exposição a animais de estimação com pêlo e toxinas ambientais no início da vida ao risco de desenvolver asma pediátrica (10).

A disbiose costuma ser encontrada em crianças que se encontram em risco de desenvolver asma no futuro e a diminuição da população bacteriana e crescimento da comunidade de fungos costumam ser observados em crianças com 1 mês de idade, com um perfil fecal metabólico caracterizado por uma diminuição dos ácidos gordos ômega 3 e dos precursores da prostaglandina (35).

Vários estudos demonstraram uma depleção de bactérias simbióticas, como *Faecalibacterium*, *Akkermansia* e *Lachnospira* em crianças em risco de desenvolver atopia ou asma (10).

Os indivíduos com dermatite atópica encontram-se habitualmente colonizados por comunidades heterogêneas de *S.epidermidis* e existe uma correlação bem documentada de *S.aureus* com dermatite atópica durante exacerbações ativas graves da doença (3).

## Alergias alimentares

A maioria dos antígenos do trato GI provém da microbiota GI e da dieta, os quais podem afetar a tolerância imunitária. Alterações nos níveis bacterianos ou na diversidade da microbiota (disbiose) podem prejudicar essa mesma tolerância imunológica da mucosa e levar a doenças alérgicas (36). A diminuição do número de bactérias como *Bifidobacterium*, *Akkermansia* e *Faecalibacterium*, associada a uma abundância elevada de fungos particulares, como *Candida* e *Rhodotorula*, em neonatais pode predispor para suscetibilidade a alergias (34).

## Neoplasias

Os microrganismos estão implicados em cerca de 1/5 das doenças oncológicas humanas, sendo que estes podem contribuir para a carcinogénese de diversas formas: alterando o equilíbrio entre a proliferação e a morte das células hospedeiras, alterando a função do sistema imunitário e/ou influenciando o metabolismo dos fatores produzidos pelo hospedeiro, dos alimentos ingeridos e do tipo de fármacos administrados (37).

Mediante lesão epitelial e inflamação, infeções crónicas por *Helicobacter pylori* e outros *Helicobacter spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Escherichia coli*, *Citrobacter rodentium*, *Citrobacter freundii*, vírus e protozoários estão relacionadas com a carcinogénese em aproximadamente 18% dos casos mundiais de cancro (26).

A disbiose intestinal leva a um aumento nas populações bacterianas que estimulam a carcinogénese e a perda de comunidades protetoras. A inflamação pode levar a alterações nas comunidades da microbiota e auxiliar a translocação bacteriana para o tecido neoplásico, o que por sua vez promove a expressão de citocinas inflamatórias e o consequente crescimento tumoral (26).

O cancro oral, particularmente o carcinoma das células escamosas (CCE) oral, é uma doença multifatorial causada por fatores ambientais (tabaco, vírus do papiloma humano e consumo de álcool) e fatores genéticos. Níveis significativamente mais elevados de *Fusobacterium spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Streptococcus mitis* e *Prevotella melaninogenica* são encontrados no CCE oral (26).

Fatores ambientais e genéticos, assim como infeção por *Helicobacter pylori*, estão envolvidos na fisiopatologia do cancro gástrico, sendo que este último fator desempenha um papel crucial nas etapas iniciais da carcinogénese, ao causar inflamação aumentada e degradação progressiva da arquitetura e função do epitélio gástrico (26).

O carcinoma gástrico está também associado a um aumento das populações de *Lactobacillus*, *Citrobacter*, *Achromobacter*, *Clostridium* e *Rhodococcus*, assim como de *Phyllobacterium* (38).

A microbiota intestinal de pacientes com cancro colorretal (CCR) é enriquecida em *Bacteroides fragilis*, *Enterococcus*, *Escherichia/Shigella*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, e *Peptostreptococcus* e pobre em *Roseburia* e em outras bactérias produtoras de butirato, incluindo da família Lachnospiraceae (6).

Certas espécies anaeróbias como *Clostridium orbiscindens* e *Eubacterium ramulus* estão envolvidas no processo de carcinogênese do CCR através da degradação dos glicosídeos e flavonoides que têm efeito protetor antineoplásico (26).

## Doenças cardiovasculares

O metabolismo microbiano da colina e carnitina da dieta, que compreende grande parte da dieta ocidental, origina N-óxido de trimetilamina (TMAO) que está associado ao desenvolvimento de aterosclerose e foi demonstrado que aumenta o risco de doenças cardiovasculares (DCV) (1).

Tabela 2 – Exemplos de bactérias, seus efeitos fisiológicos e a relação com estados patológicos (Adaptado de Singh *et al.* (4)).

Bactéria	Mudanças fisiológicas associadas	Associação com estados patológicos
<i>Bifidobacterium spp.</i>	Produção de AGCC; Reforço da barreira mucosa intestinal; Redução dos níveis de LPS intestinal	Abundância reduzida na obesidade
<i>Lactobacillus spp.</i>	Produção de AGCC; Atividade anti-inflamatória e anticancerígena	Atenua os sintomas relacionados com a DII
<i>Bacteroides spp.</i>	Ativação das células T CD4+	Abundância aumentada na DII
<i>Bilophila spp.</i>	Promoção da imunidade pró-inflamatória T <sub>H</sub> 1	<i>Bilophila wadsworthia</i> observada na colite, apendicite, abscessos hepáticos, colecistite
<i>Clostridium spp.</i>	Promoção a produção de células T <sub>H</sub> 17	Várias espécies são patológicas e causam tétano, botulismo ou colite pseudomembranosa
<i>Roseburia spp.</i>	Produção de AGCC	Abundância reduzida na DII
<i>Eubacterium spp.</i>	Produção de AGCC; Formação de ácidos fenólicos benéficos	Abundância reduzida na DII
<i>Enterococcus spp.</i>		Várias espécies são patológicas, causando infecções do trato urinário, endocardite ou bacteriemia
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	Produção de AGCC; Efeitos anti-inflamatórios	Abundância reduzida na DII e na obesidade
<i>Akkermansia muciniphila</i>	Efeitos anti-inflamatórios	Abundância reduzida na DII, na obesidade e artrite psoriática
<i>Escherichia coli</i>	Ativação do TRL	Abundância aumentada nas infecções do trato urinário, na DII e nas meningites
<i>Helicobacter pylori</i>		Associado a gastrite, úlceras e cancro gástrico
<i>Streptococcus spp.</i>		Algumas espécies são patológicas e causam pneumonia, meningite e endocardite

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## **Influência da alimentação na microbiota**

A dieta influencia marcadamente a composição da microbiota intestinal, o que por sua vez interfere com a homeostasia e processos biológicos do hospedeiro, principalmente pela ação de metabolitos derivados da fermentação microbiana dos nutrientes (39,40). Devido a esse potencial para alterar a microbiota, as intervenções dietéticas podem ser vistas como uma possível estratégia para manipular a composição, diversidade e estabilidade microbiótica (41). As populações bacterianas fundamentais são resistentes à grande maioria das influências externas, no entanto existe uma enorme variação interindividual de dia para dia na comunidade bacteriana como um todo (42).

Alterações radicais na dieta podem modificar em 24-48h a composição e diversidade microbiana, mas estas alterações são por norma transitórias e não persistem mais do que alguns dias, mantendo a microbiota de cada indivíduo as suas características únicas (41). A comida ingerida, antes de ser digerida e absorvida para a corrente sanguínea, entra em contacto com a microbiota do hospedeiro, a qual ajuda na sua digestão, produzindo metabolitos benéficos para o hospedeiro e eliminando moléculas potencialmente prejudiciais (43). As alterações das intervenções dietéticas diferem de pessoa para pessoa, estando dependentes de três sistemas complexos biológicos: a dieta em si, que pode variar não só na composição, mas também na hora e regularidade do consumo, a microbiota individual específica de cada um que forma ecossistemas mais ou menos favoráveis e, por último, a fisiologia e o metabolismo do hospedeiro, que engloba a secreção de enzimas para o trato GI e a regulação imunitária como resposta à colonização bacteriana (43).

Os indivíduos podem ser classificados em responsivos e não responsivos tendo como base os efeitos da dieta, sendo a resposta determinada mais por fatores não genéticos, como o microbioma, o metabolismo do hospedeiro, a hora da refeição e a composição nutricional, do que por fatores genéticos (43).

### **Aleitamento materno e alimentação durante o crescimento**

O perfil microbiótico de cada criança está intimamente ligado a diversos aspetos nutricionais como o aleitamento materno ou artificial, a dieta da mãe durante a gestação, a altura da introdução dos alimentos sólidos e o tipo de alimentos aquando do desmame (44).

A organização mundial da saúde (OMS) recomenda o aleitamento materno exclusivo nos primeiros 6 meses de vida, uma vez que este desempenha um papel crucial no

desenvolvimento metabólico e imunológico da criança, assim como contribui para uma microbiota mais diversa e saudável (45). O aleitamento materno está associado a alterações mais favoráveis na microbiota infantil, com um aumento do número de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Staphylococcus* e *Bacteroides* e diminuição de possíveis agentes patológicos como *Escherichia coli*, *Helicobacter jejuni*, *Shigella*, *Vibrio cholera* e *Salmonella* (45). Os oligossacáridos do leite humano ajudam na maturação da microbiota durante a primeira infância (46). Uma microbiota saudável e equilibrada da mãe durante a gravidez é considerado um fator importante que influencia a composição da microbiota do leite (6).

O leite artificial é enriquecido em microbiota mais típica de adultos como Clostridia (*C. paraputrificum*, *C. perfringens*, *C. clostridiiforme*, *C. difficile* e *C. tertium*), *Streptococcus* (*S. bovis*, *S. faecalis*, e *S. faecium*) e Proteobacteria (*Enterobacter cloacae*, *Citrobacter spp.* e *Bilophila wadsworthia*), assim como um atraso na colonização por *Bifidobacterium* (44). O aleitamento artificial também altera a diversidade beta e diminui a maturação da microbiota nos 2 primeiros anos de vida (24).

A introdução dos alimentos sólidos coincide com as maiores alterações da microbiota intestinal, levando a que a microbiota de crianças previamente amamentadas e com leite artificial se torne semelhante (6).

## Nutrientes

Os nutrientes podem interagir diretamente com os microrganismos, promovendo ou inibindo o seu crescimento e a capacidade de extrair energia de determinados componentes dietéticos e podem oferecer uma vantagem competitiva para membros específicos da microbiota intestinal, podendo estes proliferar (46).

### Proteínas

As proteínas são componentes essenciais da dieta humana, contribuindo para cerca de 10-20% dos requisitos energéticos diários e os produtos resultantes da degradação proteica pela microbiota incluem os AGCC, indóis, aminas, fenóis, tióis, sulfato de hidrogénio, CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub> (45). A maioria dos estudos demonstram uma correlação positiva entre o consumo de proteína e o aumento da diversidade microbiótica global, sendo que dietas ricas em proteína, mas baixas em hidratos de carbono, podem levar a números diminuídos de *Roseburia* e *Eubacterium rectale* e de butirato nas fezes (4). O consumo de proteína animal, particularmente de carne vermelha e produtos lácteos, está associada a um aumento de bactérias anaeróbias como *Bacteroides*, *Alistipes*, *Bilophila* e *Clostridium* (41). O consumo

elevado de proteína animal está também ligado ao aumento dos níveis IGF-1, com um potencial risco aumentado de diabetes, cancro e da própria mortalidade, assim como uma probabilidade aumentada de DII, devido à produção de sulfato de hidrogénio e à redução da abundância de *Bifidobacterium* e da produção de AGCC (4,41). A carne vermelha é especialmente rica em L-carnitina, que é metabolizada pela microbiota intestinal em trimetilamina, que por sua vez é convertida no fígado em TMAO, o qual está associado à promoção da aterosclerose e ao desenvolvimento de DCV (46). O consumo de proteína vegetal, como proteína de ervilha, eleva os níveis das bactérias comensais *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e reduz a quantidade das bactérias patológicas *Bacteroides fragilis* e *Clostridium perfringens*, contribuindo também para um acréscimo nos valores de AGCC, essenciais na manutenção da barreira da mucosa intestinal (47).

### Gorduras

As gorduras podem ser divididas em saturadas, monoinsaturadas e polinsaturadas e nos seus derivados triglicéridos, fosfolípidos e esteroides, como o colesterol (42). A alta ingestão de gorduras na dieta, principalmente saturadas, está associada a uma redução da abundância e diversidade da microbiota e a um aumento do número de bactérias que expressam LPS, conduzindo a um estado pro-inflamatório (43,46). O consumo elevado de gorduras saturadas promove o crescimento de *Bilophila* e *Faecalibacterium prausnitzii* e a diminuição dos números de *Bifidobacterium*, Bacteroidetes, *Bacteroides*, *Prevotella* e *Lactobacillus ssp.* e contribui para um risco aumentado de DCV (4). Uma dieta enriquecida com gorduras monoinsaturadas e polinsaturadas eleva o rácio Bacteroidetes:Firmicutes e estimula o aumento da população das bactérias *Bifidobacteria* e *Akkermansia muciniphila*, assim como dos géneros *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Turicibacter* e da família Enterobacteriaceae (40,47). O consumo elevado de ácidos gordos polinsaturados ómega-3 leva a um aumento das bactérias produtoras de butirato, contribuindo para efeitos anti-inflamatórios e anticancerígenos (43).

### Hidratos de carbono

De todos os macronutrientes, os hidratos de carbono desempenham o papel mais importante na modulação da microbiota intestinal, sendo que os hidratos de carbono digeríveis causam rápida desregulação na composição da microbiota do hospedeiro e disfunção metabólica, enquanto os hidratos de carbono não digeríveis são tendencialmente benéficos (45).

Hidratos de carbono digeríveis como glucose, galactose e frutose são degradados enzimaticamente no intestino delgado e rapidamente libertados na corrente sanguínea

como glicose e inibem a colonização comensal de *Bifidobacterium thetaiotaomicron*, contribuindo para o surgimento da obesidade (40,43). O consumo excessivo de açúcares refinados causa um fenômeno denominado “carbotoxicidade”, que estimula a proliferação das bactérias patológicas *Clostridium difficile* e *Clostridium perfringens*, para além de uma diminuição da diversidade da microbiota intestinal (8). O consumo elevado de frutose, glicose e sacarose leva a um aumento da abundância relativa de *Bifidobacteria* e a uma diminuição de *Bacteroides* e a suplementação com lactose contribui para um incremento na concentração fecal de AGCC benéficos (4). Os hidratos de carbono não digeríveis, tipificados pelas fibras alimentares, são resistentes à digestão no intestino delgado, atingindo o cólon, onde a microbiota ajuda a digeri-los, tornando-os assim acessíveis ao hospedeiro (40,43). Na designação de fibra alimentar estão incluídos polissacáridos não amiláceos, a lignina, o amido resistente e os oligossacáridos não digeríveis. As fibras podem ser utilizadas pelos microrganismos para fornecer energia e carbono ao hospedeiro (4,41).

Dietas personalizadas em relação às fibras necessitam de um conhecimento das capacidades metabólicas do microbioma de cada pessoa, uma vez que certos hidratos de carbono podem ser digeríveis e benéficos para uma pessoa e não digeríveis e inertes para outra (43). Dietas ricas em hidratos de carbono não digeríveis aumentam os níveis de *Bifidobacteria* benéficos, como as subespécies *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* e *Bifidobacterium thetaiotaomicron* e reduzem a quantidade de espécies oportunistas como *Mycobacterium avium* e Enterobacteriaceae (8). O consumo a longo prazo de hidratos de carbono não digeríveis promove a proliferação do género *Prevotella* (43).

## **Aditivos alimentares**

Algumas destas substâncias são moléculas sintéticas não encontradas na natureza, não sendo por isso reconhecidas pela microbiota ou pelo hospedeiro e, antes dos aditivos serem aprovados, não existe uma regulamentação para testar os efeitos que estes podem exercer na microbiota intestinal (48). Apesar de alguns aditivos poderem ser potencialmente benéficos, outros podem alterar de tal forma a composição da microbiota, levando a uma inflamação intestinal generalizada, que por sua vez pode promover diversas formas de doenças inflamatórias (49). A maltodextrina promove a virulência da *Escherichia coli* e prejudica a microbiota e os edulcorantes não só têm um efeito nocivo na microbiota, como também levam a uma desregulação dos níveis de glicémia (48). Os adoçantes artificiais não calóricos aumentam os níveis de *Bacteroides spp.* e *Lactobacillus spp.* e diminuem os de *Clostridiales spp.*, enquanto o glicosídeo de esteviol aparenta não causar mudanças consistentes na microbiota (50). O consumo de adoçantes artificiais está associado à

indução de intolerância à glicose, através de alterações na composição e funcionamento da microbiota intestinal (43). Quantidades reduzidas de dois emulsionantes comuns, o carboximetilcelulose de sódio e o polisorbato-80 promovem a disbiose, a qual induz inflamação de baixo grau, síndrome metabólico e colite (46).

Tabela 3 – Efeitos dos nutrientes na microbiota (Adaptado de Singh *et al.* (4)).

	Diversidade bacteriana	<i>Bifidobacterium</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>Bacteroides</i>	Clostridia
<b>Proteína Animal</b>	↑	↓		↑	↑
<b>Proteína Vegetal</b>	↑	↑	↑	↓	↓
<b>Gorduras saturadas</b>		↓		↓	
<b>Gorduras insaturadas</b>		↑	↑		
<b>Hidratos de carbono digeríveis</b>	↓	↑		↓	↑
<b>Hidratos de carbono não digeríveis</b>	↑	↑	↑		↓
<b>Aditivos alimentares</b>		↓	↑	↑	↓

Tabela 4 – Interação entre a dieta, a microbiota e consequências na saúde. Os componentes dietéticos interagem com a microbiota do hospedeiro, alterando a abundância de certas bactérias, assim como dos metabolitos por estas produzidos (Adaptado de Zmora *et al.* (46)).

Componentes dietéticos	Bactéria	Metabolitos	Risco de doença
<b>Carne vermelha (l-carnitina)</b>	↑ <i>Bacteroides</i>	↑ TMAO	↑ DCV
<b>Emulsionantes</b>	↑ Proteobacteria ↑ <i>Akkermansia</i>	↑ LPS	↑ Colite ↑ Síndrome metabólico
<b>Adoçantes artificiais não calóricos</b>	↑ <i>Bacteroides</i> ↓ <i>Akkermansia</i>	↑ LPS	↑ Síndrome metabólico
<b>Gordura saturada</b>	↑ <i>Bilophila</i>	↑ LPS	↑ DII Síndrome metabólico
<b>Gordura insaturada</b>	↑ <i>Akkermansia</i> ↑ <i>Lactobacillus</i>	↓ LPS	↓ Síndrome metabólico
<b>Fibras</b>	↑ Actinobacteria ↑ Bacteroidetes	↑ Propionato ↑ Butirato	↓ Cancro colorretal ↓ Síndrome metabólico
<b>Inulina</b>	↑ <i>Bifidobacterium</i>	↑ Acetato ↑ IL-22	↓ DII ↓ Síndrome metabólico
<b>Polifenóis</b>	↑ <i>Akkermansia</i> ↓ <i>Prevotella</i>	↓ TMAO	↓ DCV ↓ DII

## **Dietas específicas**

Os hábitos alimentares a longo prazo têm um papel determinante nas diferenças encontradas na composição da microbiota de cada indivíduo, existindo mudanças rápidas nessa mesma composição aquando da alteração no tipo de dieta (48).

### **Dieta ocidental**

A dieta ocidental típica é rica em gorduras saturadas e proteína animal e pobre em gorduras mono e polinsaturadas e fibras, o que contribui para o surgimento de inúmeros problemas de saúde crónicos, como a obesidade, a diabetes, as DCV e as doenças oncológicas (4,49). Todas estas características deste tipo de dieta leva a uma diminuição marcada do número de bactérias comensais e benéficas tais como as espécies *Bifidobacterium* e *Eubacterium* (4). A abundância de *Fusobacterium nucleatum*, intimamente relacionada com o desenvolvimento do cancro colorretal, aumenta significativamente após a adoção de uma dieta tipicamente ocidental durante 2 semanas (8).

### **Dieta mediterrânea**

A dieta mediterrânea tem como características um elevado consumo de vegetais, frutas, cereais e legumes, consumo reduzido de gorduras saturadas, açúcares e carne, alta ingestão de gorduras insaturadas (com principal destaque para o azeite), consumo médio-elevado de peixe, moderado de vinho e moderado-baixo de produtos lácteos (4). Esta dieta é baseada no consumo regular de gorduras mono e polinsaturadas, níveis elevados de polifenóis e outros antioxidantes, a ingestão elevada de fibra prebiótica, hidratos de carbono de baixo índice glicémico e de proteína vegetal, existindo uma correlação positiva entre este tipo de dieta e o aumento total de bactérias, do rácio *Bifidobacteria:E.coli*, das bactérias *Prevotella* e outros Firmicutes, assim como dos níveis de AGCC (40).

### **Dieta vegetariana e vegan**

As dietas vegetariana e vegan são ricas em alimentos fermentados à base de plantas, sendo que a dieta vegan não inclui qualquer produto derivado de animais, ou seja, a grande maioria dos nutrientes são derivados dos níveis mais baixos da pirâmide alimentar, existindo um consumo elevado de frutos e vegetais e um consumo muito reduzido de gordura saturada (4,51).

Tanto na dieta vegetariana como vegan, encontram-se quantidades mais reduzidas das espécies benéficas *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Clostridium* cluster XIVa e da espécie nociva *Bilophila wadsworthia*, os níveis de AGCC mantêm-se iguais e por outro lado, encontramos um maior número de espécies de *Clostridium clostridioforme*, *Klebsiella pneumoniae*, com capacidade de se tornarem patogénicas, e de *Faecalibacterium prausnitzii*, a qual se trata de uma bactéria comensal da flora intestinal (4,40). A microbiota de pessoas com dietas baseadas em plantas tem um predomínio de *Prevotella*, a qual pode ser potencialmente prejudicial quando em abundância (51).

### Dieta sem glúten

Pessoas que façam uma dieta sem glúten apresentam uma diminuição do número de bactérias consideradas saudáveis, como *Bifidobacterium*, *Clostridium lituseburense*, *Lactobacillus* e *Faecalibacterium prausnitzii*, assim como um aumento de espécies potencialmente patogénicas, como Enterobacteriaceae e *Escherichia coli* (52). Mesmo alterações na dieta a curto prazo que não incluam glúten pode levar a redução da quantidade de bactérias prejudiciais da família Veillonellaceae (classe Clostridia) (45). A dieta sem glúten está também associada à redução da quantidade de *Ruminococcus bromii* e *Roseburia* nas fezes (40).

### Dieta cetogénica

Na dieta cetogénica existe uma redução na quantidade de hidratos de carbono ingeridos o suficiente para que os níveis de insulina baixem e seja induzida a produção de corpos cetónicos no fígado (8). A microbiota de indivíduos que têm como base da sua alimentação uma dieta cetogénica apresentam quantidades elevadas de *Desulfovibrio spp*, que está envolvido na exacerbação da inflamação intestinal, e uma redução do género benéfico *Bifidobacteria* e das espécies com potencial patogénico *E. rectale* e *Dialister* (40). A dieta cetogénica pode contribuir para um efeito potencialmente nocivo na barreira intestinal, devido aos níveis aumentados de *E.coli* e *Akkermansia* (40).

### Dieta paleolítica

A dieta paleolítica moderna consiste no consumo elevado de frutas, plantas, especiarias e vegetais, consumo moderado-elevado de carnes magras, peixe e ovos, consumo moderado de frutos secos e sementes e exclusão de comidas processadas, legumes, cereais, produtos lácteos e de óleos vegetais (8). Os estudos realizados demonstram uma elevada diversidade microbiótica devido à elevada quantidade de hidratos de carbono acessíveis à microbiota, sendo dominada por *Bacteroides*, *Prevotella* e *Faecalibacterium* (8).

## Dieta low-FODMAP

A dieta low-FODMAP (“fermentable oligo-, di-, mono-saccharides and polyols”) consiste na redução do consumo de hidratos de carbono (mono, oligo e polissacáridos) e polióis altamente fermentáveis, mas mal absorvidos, cuja aplicação tem efeitos demonstrados na redução dos sintomas da SII (53). Vários estudos demonstram reduções das quantidades de *Clostridium* cluster IV Propionibacteriaceae, *Akkermansia muciniphila*, *Ruminococcus gnavus* e *Bifidobacteria* (40). Indivíduos com DII que respondem a uma dieta low-FODMAP têm maiores proporções de Bacteroidaceae, Erysipilotríchaceae e Clostridiales (43).

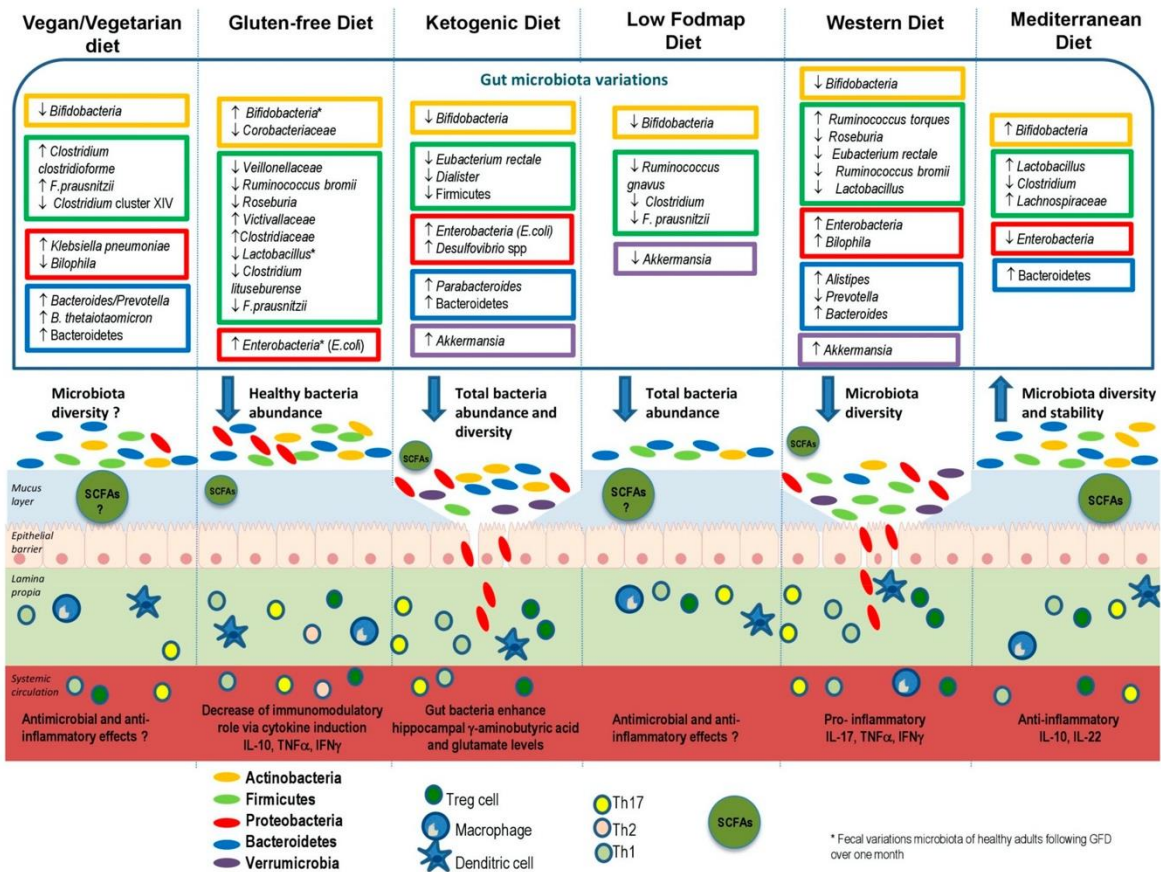


Figura 2 – Efeitos das diferentes dietas na microbiota e nas células imunitárias. As variações das abundâncias das diferentes espécies bacterianas estão representadas nos quadros. Cada cor do quadro corresponde a um filo: amarelo para Actinobacteria, verde para Firmicutes, vermelho para Proteobacteria, azul para Bacteroidetes e roxo para Verrumicrobia (40).

## **Estratégias de prevenção de doenças e promoção da saúde ao nível da microbiota**

### **Prebióticos**

Os prebióticos são compostos nutricionais não digeríveis pelo hospedeiro que, através do seu metabolismo seletivo no trato GI, modulam o crescimento e a atividade da microbiota intestinal, principalmente de bactérias comensais, contribuindo assim para a saúde do hospedeiro (40).

Algumas fontes naturais de prebióticos incluem leite materno, soja, espargos, beterraba, alho, cebola, banana, mel, cevada e trigo não refinados, tomate e fontes de inulina como alcachofra de Jerusalém e raízes de chicória (54,55). Hidratos de carbono acessíveis para a microbiota são hidratos de carbono resistentes à digestão pelo hospedeiro, que se tornam disponíveis para a microbiota intestinal como prebióticos, para serem metabolizados em AGCC (40). O consumo de prebióticos, sobre a forma de inulina, oligofrutose ou galacto-oligossacáridos, induz o crescimento de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* e outras bactérias produtoras de ácido láctico, estando por isso associado ao aumento de produção de AGCC (41,46). A inulina e a pectina apresentam diversos efeitos benéficos, como redução da prevalência e duração da diarreia, alívio dos sintomas e da inflamação provocados pela DII e SII e efeitos protetores contra o cancro colorretal, aumento da biodisponibilidade e assimilação de minerais, diminuição de riscos cardiovasculares e prevenção da obesidade (54).

Indivíduos previamente saudáveis com ingestão elevada habitual de fibras exibem uma resposta maior da microbiota intestinal aos prebióticos, sendo que essa mesma resposta é específica para cada pessoa e dependente da composição inicial da microbiota (43,46).

### **Probióticos**

Segundo a definição da OMS, probióticos são microrganismos vivos, que quando administrados ou consumidos em quantidades adequadas, conferem benefícios para a saúde do hospedeiro (54).

Bactérias produtoras de ácido láctico como *Enterococcus spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, mas também diversos *Bacillus spp.*, *E.coli* e estirpes de *Streptococcus spp.* são consideradas as espécies mais benéficas isoladas da microbiota humana, sendo considerados probióticos (26). Estão presentes em alimentos fermentados que contenham bactérias produtoras de ácido láctico, como leite fermentado e iogurte (45). Os efeitos dos

probióticos estão muito dependentes da estirpe e não podem ser generalizados, sendo que cada estirpe pode ter efeitos diferentes se usada individualmente ou em combinação com outro tipo (54). Os principais efeitos benéficos documentados associados ao consumo de probióticos são a prevenção de alterações no trânsito intestinal, de alterações na conjugação dos sais biliares, o reforço da atividade antibacteriana e anti-inflamatória do hospedeiro, assim como síntese e aumento da biodisponibilidade de nutrientes (54).

O uso de culturas de probióticos pode ajudar a restabelecer a microbiota intestinal em pessoas com DII e com disbiose induzida por antibióticos (26). Os mecanismos propostos pelos quais os probióticos exercem efeitos anti-tumorais são: por alterarem a resposta imunitária, por possuírem efeitos anti-proliferativos, através da regulação da apoptose e da diferenciação celular e pela supressão da produção de enzimas como a Beta-glucuronidase, urease, azoreductase e nitroreductase, por bactérias patogénicas como *E.coli* e *Clostridium perfringens* (54). Outros benefícios para a saúde associados ao consumo de probióticos são a atenuação dos sintomas de intolerância GI a certos alimentos, o aumento da velocidade do trânsito intestinal, o aumento dos valores séricos de IgA que potenciam a resposta imunológica humoral, inibição da adesão de agentes patogénicos à mucosa intestinal, diminuição da distensão abdominal e da ascite em pacientes com doença hepática crónica (4).

## **Simbióticos**

Consiste na combinação entre prebióticos e probióticos, em que o composto prebiótico favorece seletivamente o organismo probiótico (54). Um produto simbiótico afeta beneficemente o hospedeiro ao proporcionar melhores condições de sobrevivência dos suplementos dietéticos microbianos vivos (54).

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

Tabela 5 – Efeitos de componentes dietéticos nos parâmetros imunológicos e metabólicos (Adaptado de Singh *et al.* (4)).

	AGCC	Colesterol total	LDL	HDL	Triglicéridos	Sensibilidade à insulina	Produção de IGF-1
<b>Proteína Animal</b>	↓						↑
<b>Proteína Vegetal</b>	↑						
<b>Gorduras saturadas</b>						↓	
<b>Gorduras insaturadas</b>		↓	↓				
<b>Prebióticos</b>	↑	↓	↓		↓	↑	
<b>Probióticos</b>	↑	↓	↓	↑	↓	↑	

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## Conclusões finais

Cada ser humano dispõe de uma microbiota única, que é moldada nos primeiros anos de vida até atingir uma estabilidade relativa na sua composição por volta dos 3 anos de idade (6). A nossa microbiota evolui conosco e desempenha um papel crucial na manutenção da saúde e na prevenção de doenças, ao influenciar o metabolismo do hospedeiro, assim como moldando a maturação e o funcionamento do seu sistema imunitário, entre outras importantes funções (7). Apesar de uma certa estabilidade da microbiota, esse equilíbrio é por vezes posto em causa por alguns fatores externos como a dieta, o stress, o uso de antibióticos e mesmo certas doenças, acabando assim por se tratar de um ecossistema dinâmico (6).

Tem se tornado evidente que uma microbiota alterada está associada a doenças metabólicas, autoimunes, inflamatórias e oncológicas, mas devem ser realizados estudos futuros para se tentar perceber se a disbiose é uma causa ou uma consequência dessas doenças, para assim se poder implementar estratégias preventivas ou de tratamento adequadas (17). Em casos específicos, as perturbações na microbiota são evidentes anos antes do desenvolvimento da doença, podendo servir como biomarcadores de deteção precoce da mesma e uma oportunidade para intervenções preventivas antecipadas (10).

Devido à complexidade e às diferenças interindividuais da microbiota humana, a identificação de padrões de colonização específicos associados a certas doenças permanece um desafio (26).

Embora amplamente compreendido o impacto da dieta na microbiota intestinal a curto prazo, importa ainda saber o efeito específico de determinados componentes da alimentação, assim como a duração do efeito da dieta a longo prazo nas mudanças na microbiota (41). A ligação clara entre a dieta, a microbiota e a saúde sugere que se possa eventualmente melhorar a nossa saúde adaptando a nossa dieta e o facto desta poder influenciar as interações entre a microbiota e o hospedeiro, torna-a uma abordagem terapêutica futura prometedora (4). A dieta personalizada, de acordo com a microbiota e microbioma específicos de cada indivíduo e o seu metabolismo e fisiologia, aparenta ser uma ferramenta terapêutica e profilática promissora em doenças metabólicas, autoimunes, inflamatórias e oncológicas (43).

Como pode a alimentação influenciar a saúde através da microbiota?

## Bibliografia

1. Shreiner AB, Kao JY, Young VB. The gut microbiome in health and disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015;31(1):69–75.
2. Man WH, De Steenhuijsen P, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: Gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15(5):259–70.
3. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(3):143–55.
4. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15(1):1–17.
5. Karl PJ, Hatch AM, Arcidiacono SM, Pearce SC, Pantoja-Feliciano IG, Doherty LA, et al. Effects of psychological, environmental and physical stressors on the gut microbiota. *Front Microbiol*. 2018;9(9):1–32.
6. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Migliani GAD, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):1–22.
7. Iebba V, Totino V, Gagliardi A, Santangelo F, Cacciotti F, Trancassini M, et al. Eubiosis and dysbiosis: the two sides of the microbiota. *New Microbiol*. 2016;39:1–12.
8. Klement RJ, Paziienza V. Impact of different types of diet on gut microbiota profiles and cancer prevention and treatment. *Medicina (B Aires)*. 2019;55(4):1–10.
9. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016;8(1):1–11.
10. Durack J, Lynch S V. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med*. 2018;216(1):20–40.
11. Gao L, Xu T, Huang G, Jiang S, GU Y, Chen F. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein Cell*. 2018;9(5):488–500.
12. Deo PN, Deshmukh R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *J oral Maxillofac Pathol*. 2019;23:122–8.
13. Oh J, Byrd AL, Park M, Kong HH, Segre JA. Temporal Stability of the Human Skin Microbiome. *Cell*. 2016;165(4):854–66.
14. Dieterich W, Schink M, Zopf Y. Microbiota in the Gastrointestinal Tract. *Med Sci*. 2018;6(4):1–15.
15. Forbes JD, Domselaar G Van, Bernstein CN. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol*. 2016;7:1–18.
16. Odamki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao J, et al. Age-related

- changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2016;16:1–12.
17. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017;474(11):1823–36.
  18. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. 2016;352:1–16.
  19. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environ Microbiol.* 2017;19(1):29–41.
  20. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016;7(3):189–200.
  21. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cellular Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6(2):133–48.
  22. Rolhion N, Chassaing B. When pathogenic bacteria meet the intestinal microbiota. *Philos Trans R Soc B.* 2016;371(1707):1–9.
  23. Rodríguez JMi, Murphy K, Stanton C, Ross RP, Kober OI, Juge N, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:1–17.
  24. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. 2016;8(343):1–25.
  25. Jo J-H, Kennedy EA, Kong HH. Topographical and physiological differences of the skin mycobiome in health and disease. *Virulence.* 2017;8(3):324–33.
  26. Lazar V, Ditu LM, Pircalabioru GG, Gheorghe I, Curutiu C, Holban AM, et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Front Immunol.* 2018;9:1–18.
  27. Alkanani AK, Hara N, Gottlieb PA, Ir D, E. RC, Wagner BD, et al. Alterations in intestinal microbiota correlate with susceptibility to type 1 diabetes. *Notes Queries.* 2015;64:3510–20.
  28. Chandler AM, Yadav H, Jain S, Bhadada SK, Dhawan DK. Cross-talk between gluten, intestinal microbiota and intestinal mucosa in celiac disease: Recent advances and basis of autoimmunity. *Front Microbiol.* 2018;9:1–16.
  29. Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Peter K, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intest Res.* 2016;14(2):127–38.
  30. Bhattarai Y, Pedrogo DAM, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: A gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2017;312(1):52–62.
  31. Sanmiguel C, Gupta A, Mayer EA. Gut Microbiome and Obesity: A Plausible Explanation for Obesity. *Curr Obes Rep.* 2015;4(2):250–61.
  32. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA, Harding SJ, Merluzzi A, Johnson SC, et al.

- Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017;7:0–1.
33. Li Q, Han Y, Dy ABC, Hagerman RJ. The gut microbiota and autism spectrum disorders. *Front Cell Neurosci.* 2017;11(120):1–14.
  34. Van den Elsen LW, Poyntz HC, Weyrich L, Young W, Forbes-Bloom EE. Embracing the gut microbiota: the new frontier for inflammatory and infectious diseases. *Clin Transl Immunol.* 2017;6(1):1–9.
  35. Fujimura KE, Lynch S V. Microbiota in allergy and asthma and the emerging relationship with the gut microbiome. *Cell Host Microbe.* 2015;17(5):592–602.
  36. Pascal M, Perez-Gordo M, Caballero T, Escribese MM, Lopez Longo MN, Luengo O, et al. Microbiome and allergic diseases. *Front Immunol.* 2018;9:1–9.
  37. Garrett WS. Cancer and Microbiota. *Science.* 2015;348(6230):80–6.
  38. Ferreira RM, Joana P-M, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, Machado JC, et al. Gastric microbial community profiling reveals dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut.* 2018;67:226–36.
  39. Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision nutrition and the microbiome, part I: Current state of the science. *Nutrients.* 2019;11(4):1–45.
  40. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, et al. Food components and dietary habits: Keys for a healthy gut microbiota composition. *Nutrients.* 2019;11(10):1–23.
  41. Leeming ER, Johnson AJ, Spector TD, Roy CIL. Effect of diet on the gut microbiota: Rethinking intervention duration. *Nutrients.* 2019;11(12):1–28.
  42. Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature.* 2016;535(7610):54–64.
  43. Kolodziejczyk AA, Zheng D, Elinav E. Diet–microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(12):742–53.
  44. Laursen MF, Bahl, Martin I, Michaelsen KF, Licht TR. First foods and gut microbes. *Front Microbiol.* 2017;8(356):1–8.
  45. Moszak M, Szulinska M, Bgdanski P. You Are What You Eat — The Relationship between. *Nutrients.* 2020;12(4):1–30.
  46. Zmora N, Suez J, Elinav E. You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(1):35–56.
  47. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut.* 2016;65:1812–21.
  48. Chassaing B, Vijay-Kumar M, Gewirtz AT. How diet can impact gut microbiota to promote or endanger health. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(6):417–21.
  49. Shi Z. Gut microbiota: An important link between western diet and chronic diseases.

- Nutrients. 2019;11(10):10–2.
50. Spencer M, Gupta A, Van Dam L, Shannon C, Menees S, Chey WD. Artificial Sweeteners: A Systematic Review and Primer for Gastroenterologists. *J Chem Inf Model.* 2016;22(2):168–80.
  51. Sakkas H, Bozidis P, Touzios C, Kolios D, Thanasiou G, Thanasopoulou E, et al. Nutritional Status and the Influence of the Vegan Diet On the Gut Microbiota and Human Health. *Medicina (B Aires).* 2020;56:1–15.
  52. Bonder MJ, Tigchelaar EF, Cai X, Trynka G, Cenit MC, Hrdlickova B, et al. The influence of a short-term gluten-free diet on the human gut microbiome. *Genome Med.* 2016;8(1):1–11.
  53. Catassi G, Lionetti E, Gatti S, Catassi C. The Low FODMAP Diet: Many Question Marks for a Catchy Acronym. *Nutrients.* 2017;9:1–9.
  54. Pandey KR, Naik SR, Vakil B V. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol.* 2015;52(12):7577–87.
  55. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, et al. Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods.* 2019;8(3):1–27.