



## ***O papel dos micronutrientes na microbiota intestinal***

Amanda Viana Hortêncio<sup>1\*</sup>, Brenda de Souza Marques<sup>1\*</sup>, Denise Von Dolinger de Brito Röder<sup>2</sup>, Ralciane de Paula Menezes<sup>3</sup>

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **Resumo**

A microbiota intestinal é composta principalmente por microrganismos procariontes, sendo de extrema importância para o organismo por influenciar no metabolismo de nutrientes do hospedeiro, atuar na regulação do sistema imunológico e de sua defesa contra agentes infecciosos e no sistema nervoso. Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (PUFAs ômega-3) a influenciam, modulando o tipo e a abundância de microrganismos intestinais, alterando os níveis de mediadores pró-inflamatórios, como também na regulação dos níveis de ácidos graxos de cadeia curta ou sais de ácidos graxos de cadeia curta. A vitamina D é sintetizada através da exposição da pele aos raios ultravioleta B; foram observadas mudanças na microbiota intestinal após sua suplementação (aumento de *Enterobacteriaceae*, por exemplo) como também inalteração em indivíduos soropositivos. A vitamina C apresenta grande influência na modulação da microbiota uma vez que é absorvida no intestino delgado proximal, apresentando através de sua suplementação o aumento de bactérias importantes como *Lachnospiraceae* e *Blautia*. A vitamina A está envolvida em vários processos fisiológicos e mostrou-se como um micronutriente regulador da microbiota intestinal pela sua suplementação, aumentando bactérias como *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes* e *Prevotella*. A suplementação da vitamina B12, obtida somente através do consumo de alimentos de origem animal, também modificou a microbiota, aumentando a abundância de *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Com base nos estudos analisados, observa-se que há vários fatores que influenciam no papel dos micronutrientes na microbiota intestinal, como os hábitos de vida, a dieta, a região e o país, o estado nutricional e a ocorrência de doenças crônicas.

**Palavras-chave:** microbiota intestinal, vitamina D, vitamina B12, ômega 3, vitamina A e vitamina C.

## The Role of Micronutrients in the Gut Microbiota

### Abstract:

The gut microbiota primarily consists of prokaryotic microorganisms, playing a pivotal role in influencing the host's nutrient metabolism, regulating the immune system against infectious agents, and affecting the nervous system. So, we propose a narrative literature review aiming to discuss the importance of gut microbiota supplementation with micronutrients. Omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) modulate it by influencing the type and abundance of intestinal microorganisms, altering levels of pro-inflammatory mediators, and regulating short-chain fatty acid levels or their salts. Vitamin D, synthesized through skin exposure to ultraviolet B rays, has shown changes in the gut microbiota after supplementation (e.g., increased Enterobacteriaceae) and remained unchanged in HIV positive individuals. Vitamin C significantly influences the microbiota, being absorbed in the proximal small intestine, and its supplementation increases essential bacteria like *Lachnospiraceae* and *Blautia*. Vitamin A, involved in multiple physiological processes, regulated the gut microbiota upon supplementation by increasing bacteria like *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes*, and *Prevotella*. Vitamin B12 supplementation, solely sourced from animal-derived foods, also shifted the microbiota, raising the abundance of Bacteroidetes and Firmicutes. Based on the analyzed studies, various factors influence the role of micronutrients in the gut microbiota, including lifestyle habits, diet, region and country, nutritional status, and the presence of chronic diseases.

**Keywords:** gut microbiota, vitamin D, vitamin B12, omega-3, vitamin A, and vitamin C.

**Instituição afiliada – 1-** Discente do curso de graduação em Enfermagem. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Uberlândia – MG. **2-** Docente do Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG. **3-** Escola Técnica em Saúde. Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia – MG.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 29 de Setembro e publicado em 08 de Novembro de 2023.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p2498-2513>

**Autor correspondente:** Saul A. Antezana-Vera [aav.saul@gmail.com](mailto:aav.saul@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## **Introdução**

A barreira intestinal é composta por duas principais camadas de proteção. As células caliciformes produzem uma camada de muco que impede as bactérias de entrarem em contato com o hospedeiro. Abaixo desta camada, um conjunto de células epiteliais especializadas entram em ação, composta por enterócitos, células de Paneth, células caliciformes e células microfold (Rinninella et al., 2019)<sup>1</sup>. Essas camadas são responsáveis por manter as junções intestinais firmes e intactas a fim de proteger contra toxinas e patógenos. Caso essas barreiras sejam rompidas, os microrganismos invasores podem entrar em contato com o sistema imunológico do hospedeiro. Ou seja, a barreira intestinal (ou mucosa intestinal) é formada por duas partes, a camada externa, ou barreira anatômica, e a camada interna, conhecida como tecido linfóide associado ao intestino (GALT). A função da barreira intestinal consiste em permitir a absorção de nutrientes e defender o organismo contra a penetração de macromoléculas prejudiciais. A barreira anatômica é composta pela microbiota intestinal comensal, a camada mucosa e a monocamada epitelial intestinal; a camada GALT é responsável pela defesa imunológica do organismo, por possuir uma rede complexa de células imunes especializadas (Rinninella et al., 2019)<sup>1</sup>.

A diversidade da microbiota intestinal (MI) é grande, podendo ser encontrado em um indivíduo cerca de 3,3 milhões de genes. Ao comparar esse valor com os aproximados 23 mil genes do genoma humano evidencia-se o efeito potencial dessas espécies microbianas na saúde do homem. Ademais, no corpo do ser humano tem-se quase a mesma quantidade de células bacterianas e células humanas (Al Banderet al., 2020)<sup>2</sup>.

A MI humana é um ecossistema diversificado e particular de cada indivíduo e, fatores como idade, localização geográfica, dieta e medicações durante a vida influenciam significativamente essa composição. O papel dessa comunidade de microrganismos na saúde consiste no fato de atuarem na maturação e homeostase intestinal afetando o trato digestivo, sistema imunológico e sistema nervoso (Cuffaro et al., 2021)<sup>3</sup>.

A MI é composta, em sua maioria, por microrganismos dos seguintes filos procariontes: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria e Verrucomicrobia, com predomínio de aproximadamente 90% dos filos Firmicutes e Bacteroidetes (Mascarenhas et al., 2021)<sup>4</sup>. Essa comunidade de bactérias diversificada influencia no metabolismo de nutrientes do hospedeiro, atua na regulação do sistema imunológico e de sua defesa contra

agentes infecciosos. São também constituintes da microbiota intestinal os fungos (com o Filo *Ascomycota*), vírus, parasitas e archaea (Al Banderet al, 2020)<sup>2</sup>.

No trato digestório humano estão presentes cerca de  $10^{14}$  espécies de microrganismos, em que, 90% deles são anaeróbios obrigatórios dos gêneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroidaceae* e *Eubacterium*. Existe também a microbiota auxiliar que engloba o gênero *Enterococcus*, representando menos de 1%. Apenas 0,01% da microbiota intestinal é composta pelos gêneros *Clostridium* (Filo *Firmicutes*), *Proteuse* *Pseudomonas* (Filo *Proteobactéria*), *Staphylococcus* (Filo *Firmicutes*). Além do Reino Fungi, com os gêneros *Candida*, *Saccharomyces*, *Aspergillus* *Penicillium* (pertencentes ao Filo *Ascomycota*) (Skrypniket al., 2018)<sup>5</sup>.

A MI possui um importante papel no sistema imunológico do organismo com a capacidade de inibir inflamações, vedar a barreira intestinal e auxiliar na detecção de substâncias patogênicas. A fermentação de carboidratos não digeridos, ácidos biliares e esteroides, a produção de vitamina K e biotina, bem como produzir hormônios responsáveis por regular o armazenamento de gordura no corpo, a produção de bacteriocinas e a inibição da proliferação de patógenos são funções desempenhadas pela microbiota intestinal. Doenças do sistema nervoso como a esquizofrenia também podem estar relacionadas com uma composição anormal dessa microbiota (Skrypniket al., 2018)<sup>5</sup>.

A dieta é um dos principais fatores que modulam a microbiota intestinal. Essa influência está diretamente relacionada a homeostase do hospedeiro e seus processos biológicos. A troca que ocorre entre a microbiota humana e os simbiontes bacterianos pode ser alterada de acordo com os hábitos alimentares. Por consequência, a alimentação impacta as funções da barreira intestinal e no sistema imunológico (Rinninella et. al., 2019)<sup>1</sup>.

Diante do exposto, faz-se importante associar a relação benéfica que a microbiota intestinal estabelece com o hospedeiro humano, através da alimentação e da suplementação com micronutrientes ao longo da vida, desde o nascimento, até na fase adulta, estimulando o seu sistema imunológico para proteção do organismo. E, por fim, o desequilíbrio na composição destes pode estar relacionado com o aparecimento de doenças ao hospedeiro humano.

Para um bom funcionamento do organismo é ideal uma dieta equilibrada, como também um sistema imunológico saudável. Um estado nutricional adequado é importante no desenvolvimento do índice dietético anti-inflamatório, incluindo níveis de ácidos graxos ômega-3, vitamina A, vitamina C, bem como os carotenoides (Iddir M. et. Al, 2020)<sup>6</sup>. Os micronutrientes que merecem destaque por possuírem funções no sistema imunológico

mantendo a imunocompetência são: as vitaminas A, C, D, E, B2, B6 e B12, ácido fólico, betacaroteno, ferro, selênio e zinco. Uma nutrição deficiente compromete a resposta imune do ser humano, predispondo-o, desse modo, a infecções (Maggini et. al., 2018)<sup>7</sup>.

Diante do exposto, propomos a realização de uma revisão narrativa da literatura com o objetivo discutir a importância da suplementação da microbiota intestinal com micronutrientes.

### **Metodologia**

Este estudo é uma revisão bibliográfica que utilizou como método a revisão narrativa da literatura. O levantamento e leitura dos artigos foi realizado de novembro de 2021 a dezembro de 2022, e foram utilizados artigos de pesquisa publicados entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021. A temática foi analisada em literatura de artigos publicados em revistas eletrônicas utilizando como principal busca: O papel dos micronutrientes na microbiota intestinal. Durante a pesquisa, o foco consistiu em artigos publicados em inglês. A busca por materiais sobre a temática acerca do papel dos micronutrientes na microbiota intestinal teve como base de dados: Pubmed, Google acadêmico, Scielo e periódicos CAPES.

A realização deste estudo ocorreu em 5 etapas: A) Estabelecimento do tema e dos objetivos; B) Buscar artigos sobre o tema em questão; C) Estabelecer tópicos; D) Coleta de dados; E) Definição de critérios de inclusão e exclusão. As palavras-chave utilizadas foram: microbiota intestinal e suplementação (gut microbiota and supplementation), vitamina D (vitamin D), vitamina B12 (vitamin B12), ômega 3, vitamina A (vitamin A) e vitamina C (vitamin C).

Foram incluídos no estudo artigos de pesquisa e revisão publicados entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021, na língua inglesa e disponíveis na íntegra para consulta. Foram excluídos aqueles trabalhos que trataram de pesquisas em animais, pois o foco desta revisão é a microbiota intestinal humana. A questão norteadora do estudo foi: Qual o papel dos micronutrientes na microbiota intestinal?

### **Papel do Ômega 3 na microbiota intestinal**

Os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (PUFAs ômega-3) têm importância significativa na saúde do ser humano, principalmente em sua microbiota intestinal. Os PUFAs ômega-3 influenciam na microbiota intestinal modulando o tipo e a abundância de microrganismos intestinais, alterando os níveis de mediadores pró-inflamatórios, como também na regulação dos níveis de ácidos graxos de cadeia curta ou sais de ácidos graxos de cadeia curta (Fu et al., 2021)<sup>8</sup>.

O ser humano apresenta duas principais moléculas orgânicas de ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 ativas em seu organismo, o ácido eicosapentaenoico (EPA, C20:5) e o ácido docosahexaenóico (DHA, C22:6). Entretanto, é mais eficiente se obter estes componentes através do consumo de alimentos, ou suplementos nutricionais, quando comparado a síntese por meio de reações químicas do próprio corpo (Constantini et al., 2017)<sup>9</sup>. Os PUFA's ômega-3 não são sintetizados pelo organismo humano e, com isso, devem ser obtidos por meio da dieta, visto que somente uma pequena parte do ácido graxo  $\alpha$ -linolênico (ALA) ingerido pode ser convertido em EPA, ácido docosapentaenóico (DPA) ou DHA. Assim, a ingestão de PUFA's ômega-3 é essencial para o desenvolvimento do cérebro enquanto ainda criança, no alívio da inflamação, diminuição do colesterol LDL, prevenção de infarto do miocárdio e redução da morbidade e mortalidade por doenças cardiovasculares (Fu et al., 2021)<sup>8</sup>.

Nesse contexto, no Reino Unido, foi realizado um estudo randomizado, aberto e cruzado com 20 indivíduos saudáveis de meia-idade. Aos indivíduos foi administrada uma dose diária de 4g de um suplemento de DHA/ EPA durante oito semanas. Esse suplemento foi utilizado de duas formas, uma como cápsula e outra em forma líquida. Utilizando a tecnologia de sequenciamento de próxima geração (NGS), foi revelado um aumento do gênero *Bifidobacterium* e uma redução de *Faecalibacterium*. Entretanto, os gêneros *Lachnospira* e *Roseburia* só sofreram um aumento após a ingestão de líquido rico em ômega-3. Logo, o estudo percebeu que a bebida funcional influenciou de forma mais significativa a microbiota intestinal permitindo o aumento de gêneros bacterianos produtores de butirato quando comparado a suplementação pelo nutracêutico (Watson et al, 2017)<sup>10</sup>.

Em Winston-Salem- Carolina do Norte, nos Estados Unidos, um estudo realizado em uma população de 32 neonatos prematuros com enterostomia baseou-se em uma dieta de terapia nutricional usual e suplementação enteral com ômega 3. Uma mistura de óleo de peixe e cártamo foi utilizada por um período máximo de 10 semanas. O método de sequenciamento por NGS (Illumina) do gene 16S rRNA, região V4 apresentou como principal resultado uma menor abundância de algumas bactérias patogênicas dos gêneros *Streptococcus*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Pantoea*, *Serratia* e *Citrobacter* (Younge et al., 2017)<sup>11</sup>.

#### Papel da Vitamina D na microbiota intestinal

A vitamina D é um micronutriente solúvel em gordura sintetizada, de forma endógena, através da exposição da pele aos raios UVB (ultravioleta B). Ademais, pode também ser



obtida através da alimentação, pelo consumo de peixes, gema de ovo, carnes e cogumelos como shimeji. Desse modo, essa vitamina apresenta vários papéis importantes, sendo o mais conhecido o relacionado à saúde óssea, uma vez que garante a absorção do cálcio. No entanto, seus benefícios vão além, uma vez que ela está intimamente relacionada à saúde da microbiota intestinal devido à presença da enzima CYP27B1 e de seus receptores nucleares, os receptores de vitamina D (VDRs). Tais receptores são muito presentes no intestino, logo, apresentam grande importância na regulação do sistema imunológico e no equilíbrio intestinal. Ademais, eles mediam a produção de catelicidina e defensina que desempenham papel importante na manutenção da homeostase microbiana. Por fim, sabe-se que esses receptores, suprimindo a beta-catenina, promove a proliferação celular, regulando e preservando a integridade intestinal (BELLERBA et al., 2021).<sup>12</sup>

Logo, devido a esse importante papel na regulação da microbiota intestinal, pesquisas têm se voltado para os efeitos da suplementação da vitamina D. Um estudo de Garget al (2018)<sup>13</sup> realizado no Reino Unido com pacientes com colite ulcerativa ativa, colite ulcerativa inativa e pacientes sem nenhuma doença inflamatória intestinal, suplementou nesses indivíduos durante 8 semanas com 40.000 unidades de colecalciferol. Como resultado, observou-se aumento do grupo de Enterobacteriaceae e uma redução da inflamação intestinal nos pacientes com colite ulcerativa ativa.

Já em pacientes com doença de Crohn (DC), segundo estudo de Schaffler et al (2018)<sup>14</sup> realizado na Alemanha envolvendo sete pacientes com doença de Crohn em remissão clínica e 10 pacientes saudáveis, observou-se, após uma semana de suplementação da vitamina D, o aumento de várias bactérias como as *Alistipes*, *Roseburia*, *Barnesiella*, *Subdoligranulum* e *Ruminococcaceae* nos indivíduos com DC e nenhuma mudança significativa nos saudáveis.

Quanto a pacientes com fibrose cística, Kanhere et al (2018)<sup>15</sup>, em um estudo realizado nos Estados Unidos, investigaram os efeitos da suplementação da vitamina D em suas microbiotas, sendo divididos em um grupo com níveis suficientes e outro insuficientes. Esse último recebeu 50.000 UI de vitamina D3 oral ou placebo semanalmente durante 12 semanas. Assim, percebeu-se um aumento de *Lactococcus*, gênero que têm sido positivamente associados à saúde intestinal, nos que de fato receberam a suplementação e um aumento de *Veillonellae* e *Erysipelotrichaceae* nos tratados com placebo. Essas bactérias são potencialmente patogênicas; as espécies de *Veillonellae*, por sua vez, estão associadas a infecções graves

Ademais, outro grupo em destaque são as gestantes. Assim, em um estudo desenvolvido por Drall et al (2020)<sup>16</sup>, lactantes e recém-nascidos receberam suplementação com vitamina D e na microbiota de todos os recém-nascidos houve a diminuição do gênero *Megamonas* ( $q = 0,01$ ); já nos grupos que as mães receberam vitamina D durante o pré-natal e os bebês foram exclusivamente amamentados, ocorreu a diminuição de *Bilophila* ( $q = 0,01$ ), gênero esse produtor de ácidos biliares secundários ligantes para VDRs. Esses receptores, por sua vez, são expressos no cólon proximal e estão envolvidos na produção de substâncias importantes para a manutenção da integridade da barreira intestinal, elucidando a importância da diminuição da *Bilophila*. Além disso, um benefício observado foi em relação ao consumo de leite materno fortificado com a vitamina D, que reduziu a probabilidade de colonização intestinal por *Clostridioides difficile* (bactéria essa causadora de inflamação no intestino grosso) em bebês que fizeram a ingestão desse tipo de leite. No entanto, algumas pesquisas demonstraram que a suplementação com vitamina D mostrou-se indiferente na composição da microbiota intestinal. Exemplo disso é o estudo de Missailidis (2019)<sup>17</sup> realizado na Etiópia, na cidade de Adis Abeba, em pacientes soropositivos para o HIV, ocorreu a suplementação por 16 semanas de 5000 UI, não levando a nenhuma alteração na microbiota intestinal comparado ao grupo que recebeu placebo.

#### Papel da Vitamina C na microbiota intestinal

A vitamina C (ácido ascórbico) é um micronutriente solúvel em água, encontrado em frutas e vegetais, sendo obtido exclusivamente através da alimentação. Possui propriedades antioxidantes pois atua como agente redutor e também na resposta inflamatória, já que aumenta a fagocitose de micro-organismos pelos neutrófilos (WONG; CHIN; IMANIRWANA, 2020)<sup>18</sup>. Além disso, essa vitamina é absorvida no intestino delgado proximal, o que permite sua entrega à microbiota intestinal e a torna importante na sua modulação (OTTEN et al., 2021).<sup>19</sup>

Nesse sentido, o estudo de Otten et al (2021)<sup>19</sup> desenvolvido na Holanda, realizou a suplementação de indivíduos saudáveis com 1000 mg de vitamina C diariamente por duas semanas. Os autores relataram o aumento da abundância de bactérias da família *Lachnospiraceae*, predominante na microbiota de indivíduos saudáveis; sendo consideradas um dos principais produtores de ácidos graxos de cadeia curta, tendo esses metabólitos efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Também se observou aumento do gênero *Blautia*, que se



destaca pela atividade antibacteriana contra micro-organismos específicos e por contribuir no alívio de doenças inflamatórias e metabólicas (LIU et al., 2021).<sup>20</sup>

Ademais, o estudo de Li et al., (2017)<sup>21</sup> realizado na Austrália, investigou as associações entre a ingestão de micronutrientes e as variações na microbiota intestinal em um grupo de 16 adultos com fibrose cística de vida livre. Como resultado, em relação à vitamina C, especificamente, foi observada uma correlação negativa desse micronutriente com Bacteroidetes e positiva com Firmicutes.

#### Papel da Vitamina A na microbiota intestinal

A vitamina A é um micronutriente solúvel em gordura obtido através da alimentação ou por fontes suplementares. Dietas em que há o consumo de frutas como mamão, manga e damasco, vegetais como abóbora, cenoura e batata-doce, além de produtos de origem animal como fígado, ovos e produtos lácteos, apresentam grande quantidade desse micronutriente (DEBELO; NOVOTNY; FERRUZZI, 2017).<sup>23</sup>

Além disso, a vitamina A apresenta papel importante em vários processos fisiológicos como, por exemplo, no funcionamento do sistema imunológico, formação do sistema nervoso central, desenvolvimento ósseo e da córnea (CARAZO et al., 2021).<sup>24</sup>

Um estudo de Liu et al (2017)<sup>25</sup> realizado na China, incluiu sessenta e quatro crianças com transtorno do espectro autista e buscou relacionar a vitamina A e as alterações da microbiota intestinal nesses indivíduos. Elas receberam doses diárias de vitamina A com concentração de 200.000 UI. Como consequência disso, observou-se aumento significativo do filo Bacteroidetes e gênero *Prevotella* na microbiota intestinal, bem como a redução do gênero *Bifidobacterium*.

O filo Bacteroidetes contribui para a limitação da colonização de bactérias potencialmente patogênicas no trato gastrointestinal. Esse filo interage com o sistema imunológico para a ativação de respostas mediadas por células T, além de colaborar para a degradação de polissacarídeos (THOMAS et al., 2011).<sup>26</sup>

Sabe-se que uma relação Bacteroidetes/Firmicutes aumentada está associada à obesidade, enquanto essa relação diminuída está impacta na ocorrência de doenças inflamatórias intestinais (STOJANOV; BERLEC; STRUKELJ, 2020).<sup>22</sup>

Assim, o estudo de Koliada (2017)<sup>27</sup>, realizado na Ucrânia, acompanhou a relação Bacteroidetes/Firmicutes de sessenta e um indivíduos adultos saudáveis, sendo esses considerados abaixo do peso, com peso normal, com sobrepeso e obesos. Como resultado, foi

observado que, quanto maior o IMC (índice de massa corporal), maior a quantidade de Firmicutes e menor a de Bacteroidetes (KOLIADA et., al 2017).<sup>27</sup> As *Bifidobacterium*, por sua vez, são consideradas potencialmente benéficas e sua redução já foi associada a algumas doenças como, por exemplo, a síndrome do intestino irritável (KERCKHOFFS et al., 2009).<sup>28</sup>

Em uma pesquisa de Huda (2019)<sup>29</sup> envolvendo 306 bebês em Dhaka, Bangladesh, foi realizada suplementação de uma dose de 50.000 UI de vitamina A ou placebo a partir de 48 horas após o nascimento até completarem 15 semanas e avaliou, principalmente, a abundância do gênero *Bifidobacterium* e de *Proteobacteria*. Como resultado, observou-se que aqueles bebês que foram apenas amamentados, por exemplo, apresentaram maior abundância relativa de *Bifidobacterium* em comparação com aqueles que receberam alimentação suplementar; já em relação ao sexo, essa abundância foi menor nos indivíduos do sexo masculino em comparação com aqueles do sexo feminino. Em relação a *Proteobacteria*, a suplementação não influenciou na sua quantidade na microbiota intestinal.

#### Papel da vitamina B12 na microbiota intestinal

A vitamina B12, ou cobalamina, é hidrossolúvel e não sintetizada em seres humanos, logo, somente é obtida através da ingestão de alimentos de origem animal (PUTNAM; GOODMAN, 2020)<sup>30</sup> (HASBAOUI et al., 2021).<sup>31</sup> Ela é extremamente importante para o desenvolvimento do sistema nervoso central, sendo sua deficiência associada a vários distúrbios neurológicos (HASBAOUI et al., 2021)<sup>31</sup> (ARENDT et al., 2021).<sup>32</sup> Essa vitamina existe como cianocobalamina e metilcobalamina e são sintetizadas apenas por organismos como bactérias, arqueobactérias e algumas algas (XU et al., 2018).<sup>33</sup>

Estudo de Zheng et al (2021)<sup>34</sup> avaliou o resultado da ingestão de espinafre enriquecido com cobalamina através da adição da cianocobalamina (CNCBL) ao caldo de cultura, com intuito de verificar se a vitamina B12 poderia ser obtida através do consumo de outros alimentos que não são de origem animal. Assim, amostras fecais de indivíduos saudáveis que ingeriram o espinafre enriquecido foram avaliadas e verificou-se que o espinafre tem a capacidade de proteger a cianocobalamina contra a deposição do ácido gástrico, dessa forma, exerce funções na microbiota intestinal. Obteve-se como resultado no grupo de suplementação com baixo teor de CNCBL-espinafre a diminuição de *Proteobacteria*, *Escherichia*, *Shigella* e *Klebsiella* e o aumento três vezes de *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, principais componentes de uma microbiota intestinal saudável, uma vez que as *Bacteroidetes* indicaram a produção de propionato e butirato, enquanto *Firmicutes* promoveu a produção de

acetato. Ademais, outros benefícios foram observados: a combinação de CNCBL e espinafre estimularam a digestão, o metabolismo lipídico e a biodegradação de xenobióticos.

Já no estudo de Xu et al (2018)<sup>33</sup> foi analisado a ocorrência de mudanças na composição da microbiota intestinal e na atividade metabólica após a suplementação de cobalamina através de uma simulação de cólon *in vitro*. Assim, cinco pacientes que apresentavam deficiência de vitamina B12 doaram voluntariamente amostras fecais para a pesquisa, as quais foram cultivadas durante sete dias foi onde parte do caldo de fermentação foi distribuída de maneira uniforme na reação designada como A no grupo controle; reação B, suplementada com metilcobalamina e reação C, suplementada com cianocobalamina. Nos grupos de cobalamina, bactérias benéficas foram reduzidas como *FaecalibacteriumPrausnitzii* e *Roseburiaspp*, produtoras de butirato e que aliviam a inflamação no trato gastrointestinal. No grupo com suplementação de metilcobalamina chegou-se à conclusão que ela é um fator de crescimento para o gênero *Acinetobacter*, frequentemente associado a ocorrência de infecções relacionadas à assistência à saúde. No entanto, sua presença também foi associada ao crescimento de bactérias produtoras de butirato podendo, assim, aliviar a inflamação intestinal. Concluiu-se, portanto, que a metilcobalamina trouxe benefícios, enquanto a cianocobalamina e o tratamento controle não causaram mudanças significativas na microbiota intestinal.

## **Conclusão**

Diante do exposto, é possível concluir que os micronutrientes impactam de forma significativa na composição da microbiota intestinal. Além disso, a maioria dos estudos incluídos nesta revisão demonstraram que o desequilíbrio na quantidade de bactérias dos filos *Lachnospiraceae*, *Bifidobacterium*, *Bacteroidetes* e *Firmicutes* influenciam na saúde da microbiota. Tendo em vista tamanha importância, fazem-se necessárias mais pesquisas, uma vez que grande parte dos artigos encontrados ao longo da construção dessa revisão data mais de seis anos. Ademais, as novas pesquisas devem incluir um número maior de indivíduos pesquisados visto que algumas das encontradas abrangeram um pequeno número, o que pode limitar os resultados.

## **Agradecimentos:**

À CAPES e à Universidade Federal de Uberlândia pela disponibilização das bases de dados para as pesquisas de artigos.

## **Referências**

<sup>1</sup>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: 2392.

<sup>2</sup>Al Bander Z, NitertM,Mousa A, NaderpoorN.The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *International journal of environmental research and public health*. 2020; 17(20): 7618.

<sup>3</sup>Cuffato B, Assohoun A, Boutillier D, Peucelle V, Desramaut J, Boudebbouze S, et al. Identification of New Potential Biotherapeutics from Human Gut Microbiota-Derived Bacteria. *Microorganisms*. 2021; 9(3):565.

<sup>4</sup>Mascarenhas G, Salles P, Do Amaral MM. The impact of gut microbiota on sleep quality: An integrative review. *Brazilian Journal of Development*. 2021; 7(7):70985-70998.

<sup>5</sup>Skrypnik K, Suliburska J. Association between the gut microbiota and mineral metabolism. *Journal of the science of food and agriculture*.2018; 98: 2449-2460.

<sup>6</sup>Iddir M, Brito A, Dingeo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, et al. Bohn T. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*.2020;12:1562.

<sup>7</sup>Maggini S, Pierre A, Calder PC.Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*.2018; 10(10): 1531.

<sup>8</sup>Fu Y, Wang Y, Gao H, Li D, Jiang R, Ge L, et al. Associations among Dietary Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, the Gut Microbiota, and Intestinal Immunity. *Mediators Inflamm*.2021; 2021.

<sup>9</sup>Constantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *International Journal of Molecular Sciences*.2017; 18: 2645.

<sup>10</sup>Watson H, Mitra S, Croden FC, Taylor M, Wood HM, Perry SL, et al. A randomised trial of the effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplements on the human intestinal microbiota. *Gut*.2018; 67:1974-1983

<sup>11</sup>Younge N, Yang Q, Seed PC. Enteral High Fat-Polyunsaturated Fatty Acid Blend Alters the Pathogen Composition of the Intestinal Microbiome in Premature Infants with an Enterostomy. *J Pediatr*.2017; 181:93-101.

<sup>12</sup>Bellerba F, Muzio V, Gnagnarella P, Facciotti F, Chiocca S, Bossi P, et al. The Association between Vitamin D and Gut Microbiota: A Systematic Review of Human Studies. *Nutrients*. 2021; 13(10): 3378.

<sup>13</sup>Garg M, Hendy P, NikDing J, Shaw S, Hold G, Hart A, et al. The Effect of Vitamin D on Intestinal Inflammation and Faecal Microbiota in Patients with Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2018; 12(8): 963–972

<sup>14</sup>Schäffler H, Herlemann D.P, Klinitzke P, Berlin P, Kreikemeyer B, Jaster R, et al. Vitamin D administration leads to a shift of the intestinal bacterial composition in Crohn's disease patients, but not in healthy controls. *Journal of Digestive Diseases*.2018; 19(9): 225-234

<sup>15</sup>Kanhere M, He J, Chassaing B, Ziegler T, Alvarez J, Ivie E, et al. Bolus Weekly Vitamin D<sub>3</sub> Supplementation Impacts Gut and Airway Microbiota in Adults With Cystic Fibrosis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018; 103(2):564-574

<sup>16</sup>Drall K M, Field C J, Haqq A M, de Souza R J, Tun H M, Morales-Lizcano N P, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy and early infancy in relation to gut microbiota composition and *C. difficile* colonization: implications for viral respiratory infections. *Gut Microbes*. 2020; 12(1)

<sup>17</sup>Missailidis C, Sorensen N, Ashenafi S, Amogne W, Kassa E, Bekele A, et al. Vitamin D and Phenylbutyrate Supplementation Does Not Modulate Gut-Derived Immune Activation in HIV-1. *Nutrients*. 2019; 11(7): 1675

- <sup>18</sup>Wong S K, Chin K Y, Ima-Nirwana S. Vitamin C: A Review on its Role in the Management of Metabolic Syndrome. *Int J Med Sci.* 2020; 17(11): 1625-1638
- <sup>19</sup>Otten A T, Bourgonje A R, Peters V, Alizadeh B Z, Dijkstra G, Harmsen H. Vitamin C Supplementation in Healthy Individuals Leads to Shifts of Bacterial Populations in the Gut—A Pilot Study. *Antioxidants.* 2021; 10(8): 1278
- <sup>20</sup>Liu X, Mao B, Gu J, Wu J, Cui S, Wang G, et al. *Blautia*—a new functional genus with potential probiotic properties? *Gut Microbes.* 2021; 13(1): 1-21
- <sup>21</sup>Li L, Krause L, Somerset S. Associations between micronutrient intakes and gut microbiota in a group of adults with cystic fibrosis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).* 2017; 36(4): 1097-1104
- <sup>22</sup>Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel Disease. *Microorganisms.* 2020; 8(11): 1715
- <sup>23</sup>Debelo H, Novotny J A, Ferruzzi M G. Vitamin A. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.).* 2017; 8(6): 992-994
- <sup>24</sup>Carazo A, Macáková K, Matoušová K, Krčmová L K, Protti M, Mladěnka P. Vitamin A Update: Forms, Sources, Kinetics, Detection, Function, Deficiency, Therapeutic Use and Toxicity. *Nutrients.* 2021; 13(5): 1703
- <sup>25</sup>Liu J, Liu X, Xiong X Q, Yang T, Cui T, Hou N L, et al. Effect of vitamin A supplementation on gut microbiota in children with autism spectrum disorders - a pilot study. *BMC microbiology.* 2017; 17(1): 204
- <sup>26</sup>Thomas F, Hehemann J H, Rebuffet E, Czejek M, Michel G. Environmental and gut bacteroidetes: the food connection. *Frontiers in microbiology.* 2011; 2:93
- <sup>27</sup>Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, Budovska L, Puchkov K, Perederiy V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC microbiology.* 2017; 17(1): 120



- <sup>28</sup>Kerckhoffs A P, Samsom M, van der Rest M E, de Vogel J, Knol J, Ben-Amor K, et al. Lower Bifidobacteriacounts in both duodenal mucosa-associatedand fecal microbiotain irritablebowelsyndromepatients. *World journalofgastroenterology*. 2009; 15(23): 2887-2892
- <sup>29</sup>Huda M N, Ahmad S M, Kalanetra K M, Taft D H, Alam M J, Khanam A, et al. Neonatal Vitamin A SupplementationandVitamin A Status Are Associated withGutMicrobiomeComposition in BangladeshiInfants in Early Infancyandat 2 Years of Age. *The Journalofnutrition*. 2019; 149(6): 1075-1088
- <sup>30</sup>Putnam E E, Goodman A L. B vitaminacquisitionbygutcommensalbacteria. *PLoSpathogens*. 2020; 16(1): e1008208
- <sup>31</sup>Hasbaoui B E, Mebrouk N, Saghir S, Yajouri A E, Abilkassem R, Agadr A. Vitamin B12 deficiency: case reportand review ofliterature.*The Pan African medical journal*. 2021; 38: 237.
- <sup>32</sup>Arendt J, Horváth-Puhó E, Sorensen H T, Nexø E, Pedersen L, Ording A G, et al. Plasma Vitamin B12 Levels, High-Dose Vitamin B12 Treatment, and Risk ofDementia. *JournalofAlzheimer'sdisease : JAD*. 2021; 79(4): 1601–1612.
- <sup>33</sup>Xu Y, Xiang S, Ye K, Zheng Y, Feng X, Zhu X, et al. Cobalamin (Vitamin B12) Induced a Shift in Microbial CompositionandMetabolicActivity in an*invitro*ColonSimulation. *Frontiers in microbiology*. 2018; 9:2780
- <sup>34</sup>Zheng Y, Xiang S, Zhang H, Ye K, Zhang Y, Ge Y, et al. Vitamin B12 Enriched in Spinachand its EffectsonGutMicrobiota. *Journalofagriculturaland food chemistry*. 2021; 69(7): 2204–2212.