

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
INSTITUTO DE BIOLOGIA
GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

MICROBIOTA, METABÓLITOS E COMUNICAÇÃO INTESTINO-CÉREBRO:
MECANISMOS, DIETA E DISBIOSE- UMA REVISÃO

Henrique Douglas Soares

Orientadora: Profa.Dra. Vanessa Beatriz Monteiro Galassi Spini
Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM)

Uberlândia-MG

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA
GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

MICROBIOTA, METABÓLITOS E COMUNICAÇÃO INTESTINO-CÉREBRO:
MECANISMOS, DIETA E DISBIOSE- UMA REVISÃO

Henrique Douglas Soares

Orientadora: Profa.Dra. Vanessa Beatriz Monteiro Galassi Spini

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Instituto de Biologia da Universidade Federal de
Uberlândia como requisito parcial para obtenção de
título de bacharel em biologia.

Uberlândia-MG

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA
GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

MICROBIOTA, METABÓLITOS E COMUNICAÇÃO INTESTINO-CÉREBRO:
MECANISMOS, DIETA E DISBIOSE- UMA REVISÃO

Henrique Douglas Soares

Orientadora: Profa.Dra. Vanessa Beatriz Monteiro Galassi Spini

Instituto de Ciências Biomédicas (ICBIM)

Homologado pela coordenação
do Curso de Ciências Biológicas em ____/____/____

Uberlândia-MG

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

INSTITUTO DE BIOLOGIA
GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

**MICROBIOTA, METABÓLITOS E COMUNICAÇÃO INTESTINO-CÉREBRO:
MECANISMOS, DIETA E DISBIOSE- UMA REVISÃO**

Henrique Douglas Soares

Aprovado pela Banca Examinadora em: / / Nota: _____

Nome e assinatura do Presidente da Banca Examinadora

Uberlândia-MG

2025

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, sem o qual nada seria possível. Aos meus pais e familiares, pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida. Aos meus colegas e amigos, que sempre torceram por mim. A minha orientadora Vanessa Beatriz Monteiro Galassi Spini, pela paciência, dedicação, apoio e pelas valiosas orientações que foram

essenciais na realização do presente trabalho .Aos professores do curso, que contribuíram tanto para a minha formação pessoal e profissional. Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte desta jornada e contribuíram para esse projeto.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Exemplos da composição bacteriana do intestino, representando os mais abundantes.....	14
Figura 2: Esquematização dos múltiplos mecanismos de comunicação no eixo intestino-microbiota-cérebro..	15
Figura 3: Comparação da barreira intestinal com e sem inflamação.....	16

Figura4: Metabolismo do triptofano e sua relação com o sistema nervoso central.....	18
Figura 5: Interação entre Microbiota Intestinal, Metabolismo do Triptofano e Produção de Serotonina.....	19
Figura 6: Representação da via entero-mamária de contaminação do leite materno.....	21
Figura 7: Composição bacteriana do leite materno.....	22
Figura 8: Uma visão geral dos principais componentes nutricionais que modulam a microbiota intestinal e o sistema imunológico.....	23
Figura 9: Interação entre lipídeos dietéticos e microbiota intestinal.....	24
Figura 10: Alterações na microbiota de camundongos e humanos provenientes da progesterona.....	26
Figura 11: O eixo Microbiota Intestinal–Músculo Esquelético.....	30

RESUMO

A microbiota humana que habita o intestino humano é muito numerosa e de complexo entendimento. No entanto ela tem sido alvo de diversos estudos e sua importância em diversos aspectos da saúde tem ficado cada vez mais evidente. Portanto, uma análise crítica dos dados mais relevantes e principais descobertas a respeito desse assunto se faz necessário. Com isso essa revisão teve o objetivo principal de definir o que se entende por eixo microbiota-intestino-cérebro e as vias pelas quais essa comunicação ocorre. Para isso, foi feito uma revisão

integrativa da literatura, em bases de dados científicos como SciELO e PubMed, utilizando-se de descritores específicos para o tema. A partir da análise dos estudos ficou evidente que metabólitos da microbiota, especialmente os derivados do triptofano e ácidos graxos de cadeia curta, tem um papel importante na manutenção da barreira intestinal, influencia o sistema imune e regula respostas neuroendócrinas. Alguns fatores como dieta, idade, a prática de exercícios e os hormônios sexuais também influenciam a microbiota intestinal de maneira significativa. Ao mesmo tempo, alterações no equilíbrio da microbiota, chamada de disbiose tem sido associada a diversas doenças, como a síndrome do intestino irritável e a doença de Chron. Conclui-se que a compreensão desses mecanismos é de suma importância para tratamentos terapêuticos que incluem probióticos, prebióticos e alterações na dieta, visando a prevenção dessas enfermidades e promoção da saúde.

Palavras-chave: Microbiota, Eixo intestino-cérebro, Metabólitos, Probióticos, Prebióticos, disbiose

ABSTRACT

The human microbiota that inhabits the human gut is numerous and complex to understand. However, it has been the subject of numerous studies, and its importance in various aspects of health has become increasingly evident. Therefore, a critical analysis of the most relevant data and key findings on this subject is necessary. Therefore, this review's main objective was to define what is understood as the microbiota-gut-brain axis and the pathways

through which this communication occurs. To this end, an integrative literature review was conducted in scientific databases such as SciELO and PubMed, using specific descriptors for the topic. Based on the analysis of the studies, it became clear that microbiota metabolites, especially those derived from tryptophan and short-chain fatty acids, play an important role in maintaining the intestinal barrier, influencing the immune system, and regulating neuroendocrine responses. Factors such as diet, age, exercise, and sex hormones also significantly influence the gut microbiota. At the same time, changes in the balance of the microbiota, known as dysbiosis, have been associated with several diseases. It follows that understanding these mechanisms is crucial for therapeutic treatments that include probiotics, prebiotics, and dietary changes, aimed at preventing these diseases and promoting health.

Keywords: Microbiota, Gut-brain axis, Metabolites, Probiotics, Prebiotics.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico

ATD - Deterioração Aguda do Triptofano

BBB – Barreira hematoencefálica (do inglês Blood-Brain Barrier)

CLA – Clostridium cluster IV (conforme estudos sobre microbiota e envelhecimento)

EECs – Células enteroendócrinas

ENS / SNE – Sistema nervoso entérico

GC – Glicocorticoides

GLP-1 – Peptídeo semelhante ao glucagon tipo 1 (Glucagon-like peptide 1)

HHA – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

HMO – Oligossacarídeos do leite humano (Human Milk Oligosaccharides)

IL-1 α / IL-1 β / IL-6 – Interleucinas (citocinas inflamatórias)

LM – Leite materno

NC X – Décimo nervo craniano (Nervo vago)

RN – Recém-nascido

SCFAs – Ácidos graxos de cadeia curta (Short Chain Fatty Acids)

SNC – Sistema nervoso central

TLRs – Receptores do tipo Toll (Toll-like receptors)

TMA – trimetilamina

TMAO – Trimetilamina-N-Óxido

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

TRP – Triptofano

KYN – Quinurenina

KYNA – Ácido Quinurênico

QUIN – Ácido Quinolínico

5-HT – Serotonina (5-hidroxitriptamina)

SUMÁRIO

1- INTRODUÇÃO	10
2- JUSTIFICATIVA.....	11
3- OBJETIVOS.....	11
3.1- Objetivo geral.....	11
3.2- Objetivos específicos	11

4- METODOLOGIA	11
5- REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
5.1- A microbiota humana	12
5.2 O eixo-intestino-cérebro e vias de comunicação.....	12
5.2.1 Nervo vago	12
5.2.2 O Sistema Imunológico.	14
5.2.3- Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal.....	15
5.3 Os metabólitos da microbiota intestinal.	17
5.4 Formação da microbiota e fatores que influenciam na sua composição	19
5.5 Microbiota saudável x disbiose	25
5.6 Como melhorar a microbiota?	27
6- CONCLUSÃO	29

1- INTRODUÇÃO

O corpo humano é habitado por diversos micro-organismos. De fato, o número desses agentes microscópicos excede o de células humanas em cerca de 10 vezes (LUCKEY, 1972). Essa microbiota que nos habita não é composto somente de organismos virulentos, mas principalmente de comensais de suma importância, que realizam funções como metabolizar alimentos, combater infecções dentre outras, sem os quais a vida como conhecemos não seria possível (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2016).

Nos últimos anos, avanços nos estudos da microbiota tem demonstrado cada vez mais sua participação no chamado eixo intestino-cérebro, uma comunicação bidirecional entre esses dois órgãos. Essa comunicação pode se dar por diversas vias, sejam elas neurais, endócrinas

imunológicas entre outras, e os microrganismos têm um papel importante na modulação dessas vias (CARABOTTI et al., 2015).

Dito isso, entender os fatores que podem influenciar na microbiota é de fundamental importância para o melhor entendimento desse eixo, bem como as possíveis doenças associadas, sejam elas gastrointestinais, neuropsiquiátricas e metabólicas. Também se faz importante para o estudo de possíveis alternativas para melhorar a composição da microbiota, bem como para ajudar no tratamento dessas doenças. Assim, este trabalho tem como objetivo revisar os principais aspectos da microbiota intestinal, destacando os mecanismos de comunicação com o cérebro, o papel dos metabólitos microbianos e a influência de fatores dietéticos e fisiológicos na manutenção da saúde e no desenvolvimento de doenças.

2- JUSTIFICATIVA

Estudos sobre a microbiota intestinal humana tem se destacado cada vez mais no campo da ciência. Conforme os estudos avançam, cada vez mais se destaca sua importância na saúde humana. Pesquisas tem revelado sua influência no eixo intestino cérebro, afetando bem-estar e doenças até mesmo neurológicas. Nesse contexto, uma revisão bibliográfica se justifica pela necessidade de reunir e analisar criticamente os achados mais relevantes, com um foco no eixo intestino-cérebro permitindo compreender as principais descobertas, lacunas do conhecimento e perspectivas futuras sobre o papel da microbiota na fisiologia humana.

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo geral

Definir o que se entende por eixo intestino-cérebro e as vias pelas quais essa comunicação ocorre.

3.2- Objetivos específicos

- Buscar entender a composição geral da microbiota humana.
- Compreender o eixo intestino-cérebro e as diferentes vias de comunicação que ele tem.
- Compreender o papel dos metabólitos produzidos pela microbiota sobre o eixo intestino-cérebro.
- Compreender o papel dos principais fatores que atuam na modulação da microbiota e possíveis correlações.
- Compreender o papel da microbiota em diversos tipos de doenças.
- Compreender os principais mecanismos que ajudam a ter uma microbiota mais saudável.

4- METODOLOGIA

Este trabalho parte de uma revisão bibliográfica integrativa conforme proposto por Mendes, Silveira, Galvão (2008). A primeira etapa que consistiu na: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa. Para isso, o tema escolhido foi: “Microbiota, metabólitos e comunicação intestino-cérebro, mecanismos dieta e disbiose” o que preparou para perguntas norteadoras como: O que é o eixo intestino-

cérebro? Como a microbiota influencia nele? O que pode influenciar na composição da microbiota? Quais as doenças relacionadas?

A segunda etapa que consistiu no: estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/ amostragem ou busca na literatura. A internet foi o principal meio utilizado para a pesquisa de artigos. Foi utilizado principalmente o buscador Google Scholar, em bases de dados científicos, principalmente SciELO e PubMed. A partir da leitura dos resumos e abstracts foi possível filtrar os estudos. Descritores específicos como “gut-brain axis” “dysbiosis” “microbiome” foram utilizados.

A próxima etapa incluiu a avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa, que foi feito observando a consistência nos resultados e examinando a forma metodológica. Em seguida foi feita uma análise crítica dos resultados, buscando compará-los com outros estudos, e por fim, foi feito uma síntese do conhecimento obtido.

5- REFERENCIAL TEÓRICO

5.1- A microbiota humana

Diversos ecossistemas de microrganismos podem ser encontrados em diferentes partes do corpo, como pele, boca e órgãos sexuais, mas de acordo com dados do Projeto Micro Bioma Humano (NIH) que busca entender melhor a microbiota, a maior diversidade desses organismos se encontra no intestino (VOTH; KHANNA, 2020).

Dentre as diversas espécies de bactérias que habitam o intestino humano, alguns filos se sobressaem como os predominantes: Firmicutes e Bacteroidetes dominam, compondo cerca de 90% dessa diversidade, mas Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, e Verrucomicrobia, também estão presentes (Fig 1.). No entanto, a composição da microbiota no indivíduo varia, e depende de diversos fatores, como: idade, tipo de parto, métodos de aleitamento materno e uso de antibióticos. Essa variação também pode ocorrer entre indivíduos, com a diferença de dieta, hábitos culturais, etnicidade entre outros. Alterações na microbiota que sejam a causa ou a consequência de distúrbios, normalmente são definidos como disbiose, e isso tem sido relacionado a diversos transtornos como a Síndrome do intestino irritável, a doença celíaca, obesidade e até mesmo doenças ligadas ao SNC, através do chamado eixo intestino-cérebro (RINNINELLA et al., 2019).

5.2 O eixo-intestino-cérebro e vias de comunicação.

O eixo intestino-cérebro é uma comunicação que ocorre entre o SNC e SNE de forma bidirecional (CARABOTTI et al., 2015). Essa comunicação se dá através de vários meios (Fig 2.) que incluem: O nervo vago, o sistema imunológico, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o metabolismo do triptofano, em vias que se dão por meios tanto anatômicos, quanto humorais, imunológicos e endócrinos. Esse fluxo de informações permite que o intestino influencie no SNC ao alterar o humor, saúde mental e cognição (APPLETON, 2018).

5.2.1 Nervo vago

O nervo vago é o décimo nervo craniano (NC X), tem origem no bulbo e se estende desde o pescoço até o abdome, com fibras distribuídas para diversos órgãos (NASCIMENTO JÚNIOR, 2023). Faz a transmissão de informações entre o intestino e o cérebro, sendo ele

constituído de 80% de fibras aferentes e 20% de eferentes (BONAZ; SINNIGER; PELLISSIER, 2021). As fibras aferentes, capazes de mandar informações ao SNC, não estão em contato direto com o lúmen intestinal, e portanto, nem com a microbiota. A intermediação da comunicação acontece indiretamente, através da liberação de neuropeptídeos do sistema nervoso entérico, que são capazes de detectar nutrientes e metabólitos do lúmen, ou diretamente pela mediação das EECs. (AHLAWAT; ASHA; SHARMA, 2020). As EECs são células secretórias raras, compondo menos de 1% das células epiteliais intestinais. Substâncias químicas advindas tanto da microbiota (como SCFAs, indóis ou LPS que são componentes de membrana) quanto da alimentação são capazes de ativar receptores apicais das EECs, que por sua vez secretam hormônios (como o GLP-1) (FURNESS et al., 2013). Esses hormônios podem ser direcionados a diversos órgãos, incluindo o encéfalo, o que pode desencadear respostas que regulam diversos processos importantes como a ingestão de alimento e liberação de insulina (SHARMA et al., 2018).

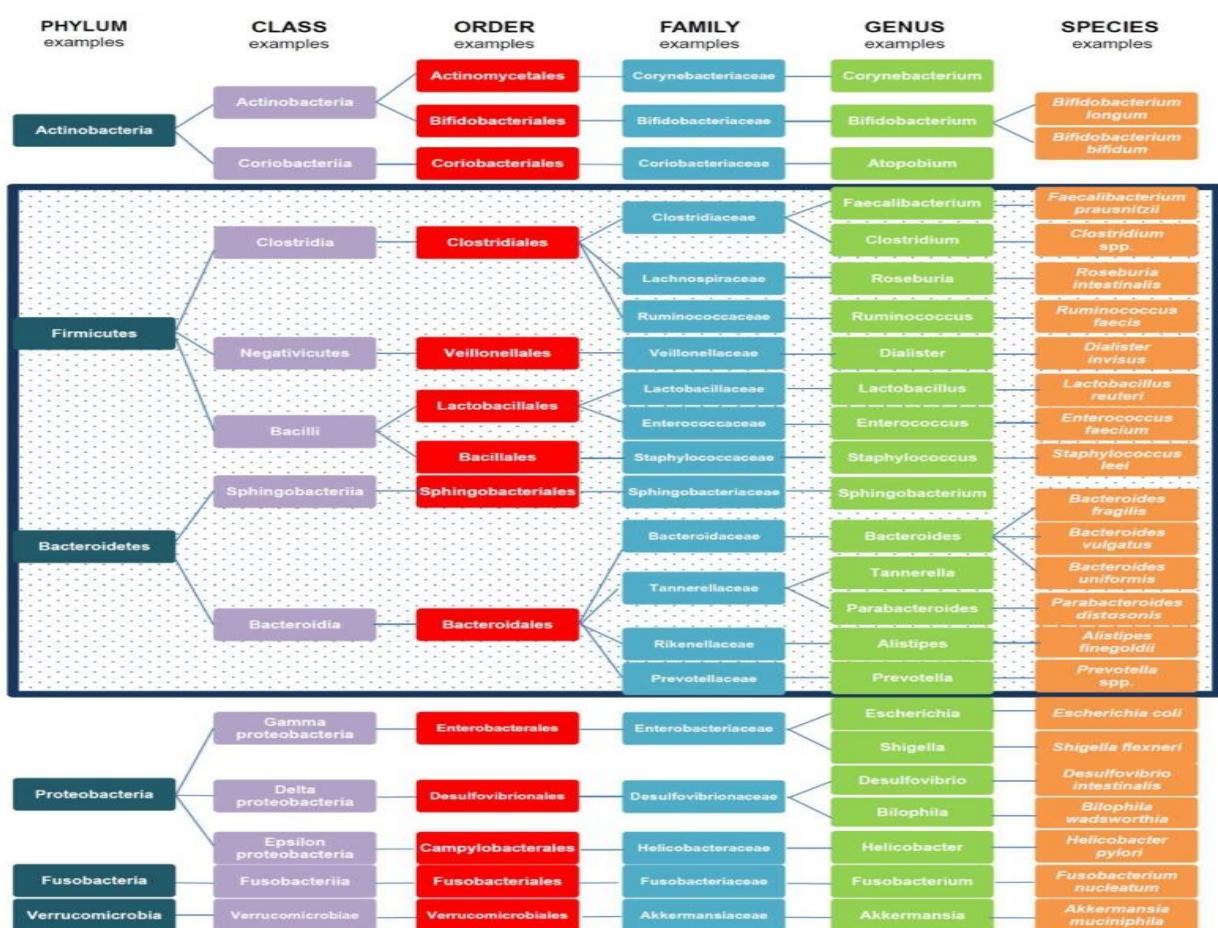


Figura 1: Exemplos da composição bacteriana do intestino, representando os mais abundantes.

Fonte: (RINNINELLA et al., 2019)

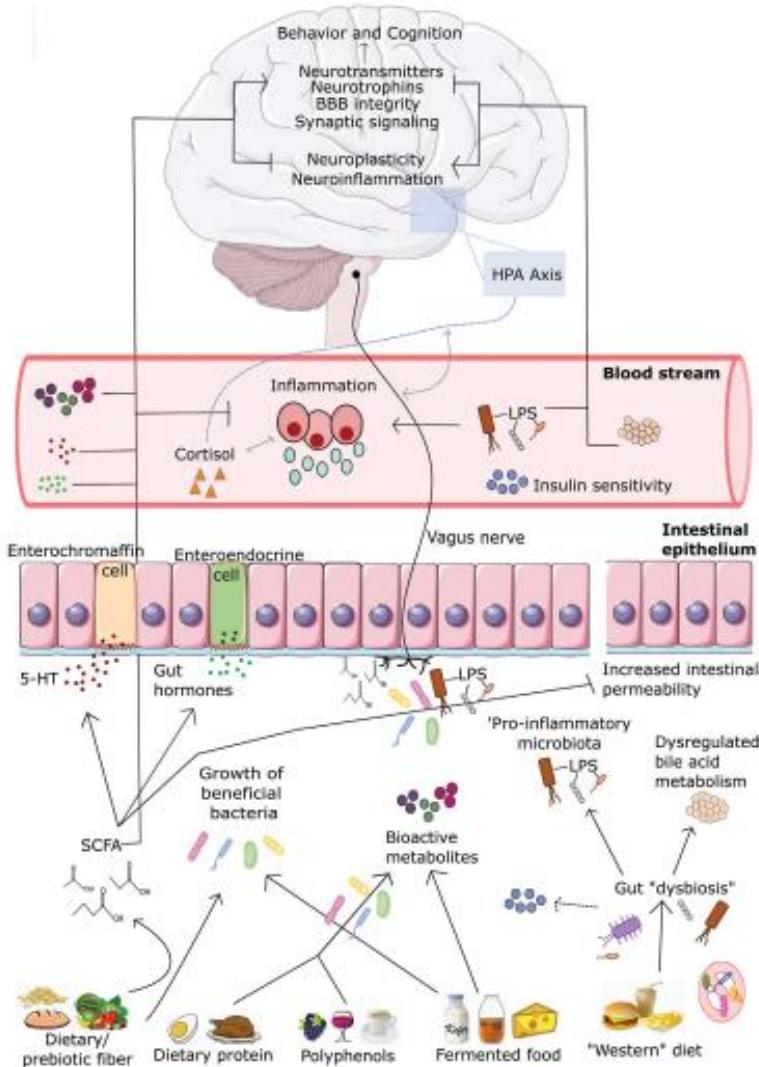


Figura 2: Esquematização dos múltiplos mecanismos de comunicação no eixo intestino-microbiota-cérebro, com relação à alimentação. **Fonte:** (BERDING et al., 2021).

Essa via de comunicação vagal, por ser bidirecional, também comprehende as informações vindas do SNC ao intestino, e se dá através das fibras eferentes do nervo. Essas por sua vez, são responsáveis por controlar os músculos lisos do intestino e assim ajudam na regulação de sua motilidade. Essa regulação se dá através da liberação da acetilcolina, que ajuda a conduzir o alimento no intestino, ou por outras vias que relaxam esses músculos (TRAVAGLI et al., 2006). Mas além da comunicação via nervo vago, moléculas liberadas no sangue também fazem parte dessa ligação, como ocorre através da ativação do sistema imunológico (MAYER; NANCE; CHEN, 2022).

5.2.2 O Sistema Imunológico.

Assim como outras bactérias, as que fazem parte da microbiota intestinal também estão sujeitas a ação do sistema imunológico de diversas maneiras (ZHENG; LIWINSKI; ELINAV, 2020). Para que uma reação inflamatória contra elas não aconteça, a barreira intestinal separa as células do sistema imune daquelas que compõem a microbiota intestinal. Essa barreira é composta principalmente de duas camadas: a epitelial, formada por células unidas

por zonas de oclusão, sendo a segunda camada composta por um muco, produzido pelas células caliciformes, sendo que a parte interna do muco é voltada para as células epiteliais, e a parte externa é voltada para o lúmen, onde habitam os microrganismos comensais (MAYER; NANCE; CHEN, 2022). Algumas vezes alterações fisiológicas podem "romper" essa barreira, levando ao aumento da permeabilidade (Fig 3). Por exemplo, a falta de fibra dietária e o estresse crônico podem impactar na camada mucosa e os componentes da parede microbiana podem entrar em contato com receptores TLRs (receptores capazes de detectar agentes estranhos) de células dendríticas que são células mensageiras do sistema imune (levam informações de um possível patógeno para outras células de defesa) (RODRIGUES, 2022) que liberam citocinas pró inflamatórias como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF α (DANTZER et al., 2008).

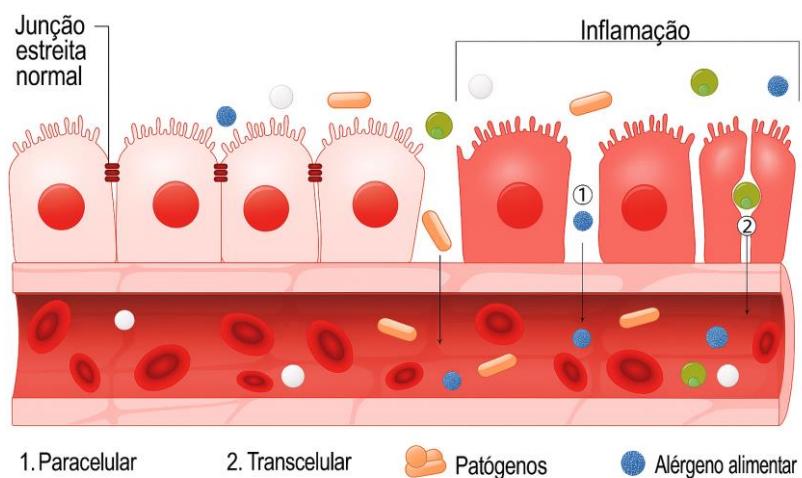


Figura 3: Comparação da barreira intestinal na saúde e com inflamação.

Fonte: (KNUDSEN; LEUTSCHER; SØRENSEN, 2021).

Existem consequências locais pela liberação dessas moléculas, pois elas podem se ligar a receptores nos xônios aferentes vagais, afetando diretamente o eixo intestino-cérebro (MAYER; NANCE; CHEN, 2022). Essas citocinas, nome pelo qual são conhecidas as proteínas mensageiras, também são capazes de passar a barreira hematoencefálica (BBB) e estão associadas ao aumento dos chamados comportamentos de doenças ou “sickness behaviors”, possivelmente como uma forma do corpo conservar energia para combater uma suposta ameaça. Esses comportamentos incluem falta de apetite (reduz o gasto energético com a digestão), fadiga e sonolência. Essas moléculas também estão associadas a alterações no cérebro, onde podem afetar o hipocampo e comprometer a memória e o aprendizado. (DANTZER et al., 2008). Algumas também são capazes de influenciar a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (TURNBULL; RIVIER, 1999).

5.2.3- Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

O eixo HHA consiste em um sistema de comunicação neuroendócrino, entre o hipotálamo, a glândula hipófise (antiga pituitária) e a glândula adrenal. Juntos produzem uma cascata hormonal que irá regular a resposta ao estresse e homeostase corporal (NESTLER;

HYMAN; MALENKA, 2008). Estudos demonstraram que algumas citocinas como a IL-1 α , IL-1 β e TNF α , sejam capazes de ativar o eixo HHA, no hipotálamo, pois a administração de algumas dessas proteínas a camundongos demonstrou maior secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e glicocorticoides (GC), que são secreções características dos órgãos desse eixo (TURNBULL; RIVIER, 1999).

Além disso, os chamados ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs, Short chain fatty acids), importantes metabólitos produzidos pela fermentação de fibras alimentares pelas bactérias benéficas do intestino, tem potencial de atuar no eixo HHA de forma benéfica. VAN DE WOUW e colaboradores (2018) administraram SCFA's em camundongos em resposta ao estresse e demonstrou que algumas alterações corporais como a temperatura foram normalizados. Os SCFAs também interferiram na expressão de alguns genes, como o fator liberador de corticotrofina, que é importante na ativação do eixo HHA, atuando no hipotálamo e também no hipocampo. A microbiota pode interagir com esse eixo por diversas formas diferentes, seja através de lipopolissacarídeos, estimulando a produção de citocinas pró inflamatórias que agem no hipotálamo promovendo liberação de CRH (VAKHARIA; HINSON, 2005), seja pela produção de ClpB por *E. Coli* (mimética da α -MSH um hormônio responsável pela saciedade) (BRETON et al., 2016), além de uma ação antimicrobiana e uma possível interação indireta com o nervo vago, através do SNE.

Assim como o eixo intestino-cérebro, a comunicação do eixo HHA com a microbiota intestinal, também é bidirecional. Estudos indicam que o estresse pré-natal e pós-natal, pode influenciar na colonização da microbiota intestinal (O'MAHONY et al., 2017). Em situações de estresse ocorre liberação do hormônio CRF (fator liberador de corticotrofina) pelo hipotálamo que, além de causar a liberação do ACTH, atua também no intestino, aumentando a permeabilidade do epitélio intestinal, permitindo um contato de células imunológicas com a microbiota, o que pode acarretar inflamações, desenvolvimento de doenças gastrointestinais (como a síndrome do intestino irritável) entre outras perturbações (VICARIO et al., 2012).

5.3.4- Metabolismo do triptofano

Outra via que também desempenha um papel importante no eixo intestino-cérebro é o metabolismo do triptofano. Se trata de uma molécula essencial, adquirida somente pela dieta, e serve como precursor para diversos compostos bioativos como serotonina e melatonina, que podem inclusive afetar diretamente o SNC. Boa parte desses compostos dependem da microbiota intestinal para serem formados, e, no caso do triptofano, a microbiota ajuda a metabolizá-lo, transformando em diferentes substâncias. (FRIEDMAN, 2018).

Ao chegar no intestino ele é transportado para células enterocromafins onde é transformado em serotonina, esse processo é responsável pela produção de mais de 90% do neurotransmissor no corpo (VIALLI apud. GERSHON; TACK, 2007). No entanto, estudos revelam que no caso de estresse, o triptofano pode ser convertido em quinurenina por enzimas no intestino, levando à produção tanto de ácido Quinolínico (neurotóxico) quanto em ácido Quinurenico (neuroprotetor) (KENNEDY et al., 2017). Embora nenhum desses ácidos consiga passar a BHE, a quinurenina consegue, e pode ser convertida nos dois ácidos pelas células do SNC, micróglia e astrócito respectivamente (Fig 4).

O triptofano influencia a microbiota e vice-versa de diversas maneiras. Um estudo demonstrou que o sistema serotoninérgico de camundongos *Germ Free* (GF) está mais suscetível a deterioração aguda do triptofano (ATD), o que pode causar sintomas de depressão e ansiedade, sendo que o tratamento com prebióticos (composto não digerível, que serve de alimento para microbiota) diminui esses efeitos (BUROKAS et al., 2017). A microbiota também é capaz de produzir o ácido desoxicólico (Fig. 5), que alguns estudos tem relacionado com uma maior expressão do gene TPH1, responsável por uma maior produção da serotonina (5-HT) (SUN et al., 2018). Estudos também demonstraram que a microbiota tem importância na liberação de 5-HT (DE VADDER et al., 2018), na expressão do receptor 5-HT3, na secreção de serotonina no cólon do intestino (SCFAs tem uma grande importância nisso) entre outros (BHATTARAI et al., 2017).

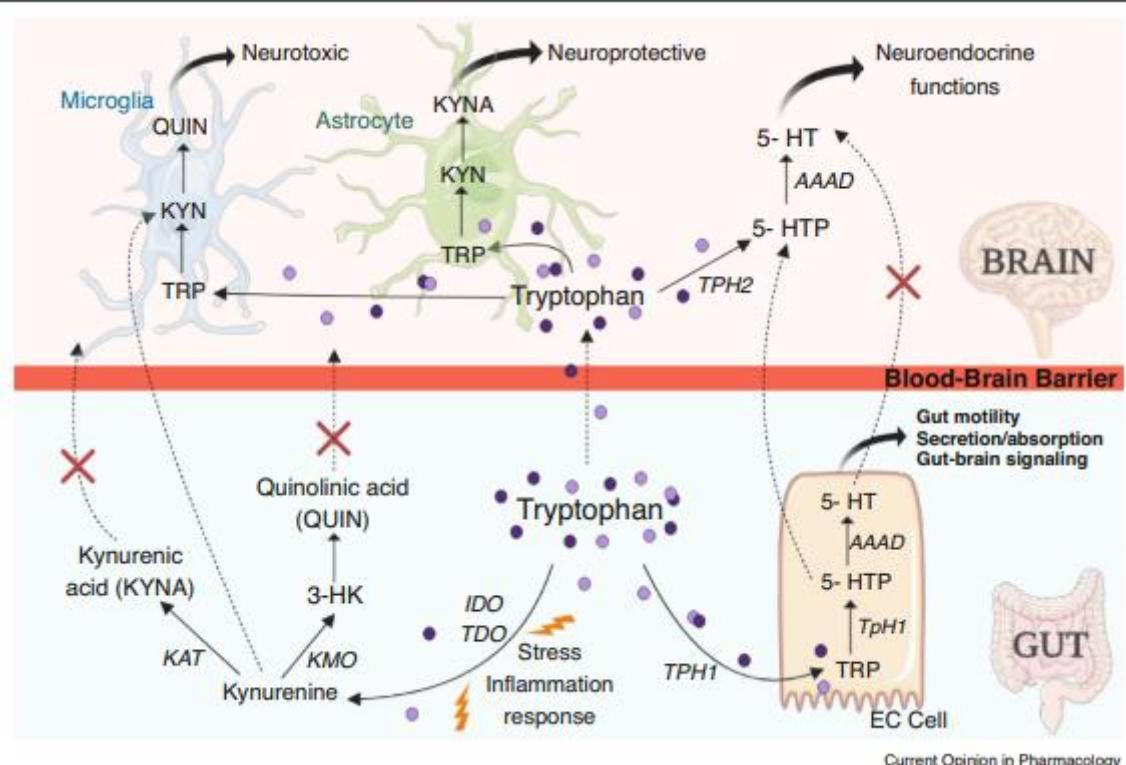
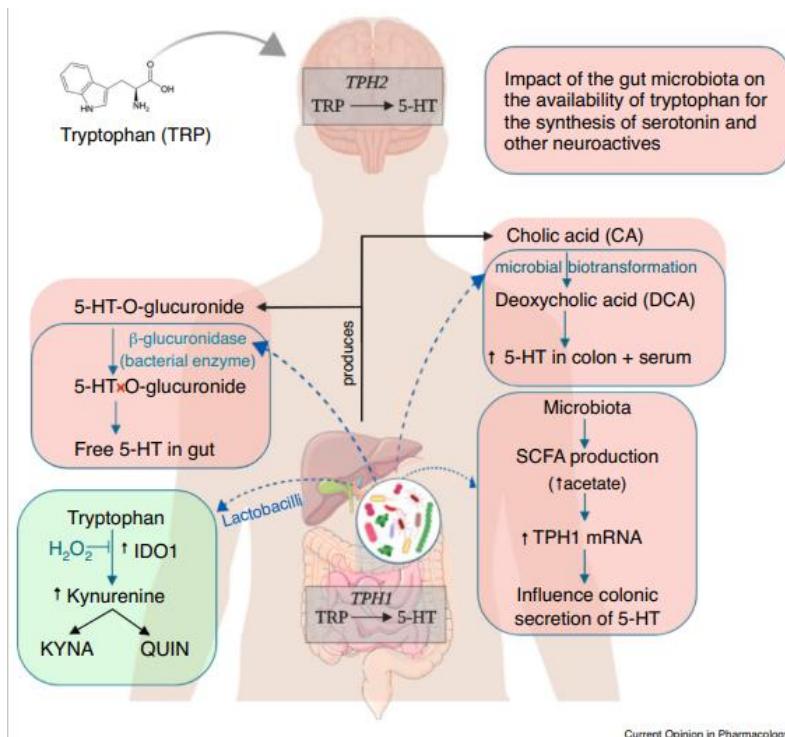


Figura 4: Metabolismo do triptofano e sua relação com o sistema nervoso central.

Fonte: GHEORGHE et al., 2019.

5.3 Os metabólitos da microbiota intestinal.

Como já foi demonstrado, os metabólitos produzidos pela microbiota têm grande importância na regulação do eixo intestino-cérebro, e merecem ser explicados com mais detalhes. Os SCFAs são compostos orgânicos produzidos pelos microrganismos intestinais, e suas cadeias não ultrapassam seis carbonos. Trata-se de diversos compostos, mas os três principais são acetato, butirato e propionato, sendo o primeiro o mais abundante e mais produzido pela microbiota (MORTENSEN; CLAUSEN, 1996).



Current Opinion in Pharmacology

Figura 5: Interação entre Microbiota Intestinal, Metabolismo do Triptofano e Produção de Serotoninina.

Fonte: GHEORGHE et al., 2019.

Os SCFAs desempenham diversas funções no organismo. Um estudo realizado com camundongos verificou que o butirato apresenta uma função importante na manutenção da permeabilidade da membrana intestinal ao regular os genes que codificam as proteínas que ajudam a formar as junções intercelulares. Também foi observado um potencial anti-inflamatório ao ativar receptores GPR109A (um receptor de butirato, que ajuda a reduzir inflamações, através da liberação de citocinas anti-inflamatórias) e inibição das vias de sinalização pró inflamatórias, como NF- κ B p65 e AKT. (CHEN et al., 2018). Outro papel importante é na regulação de vias fisiológicas como por exemplo a gliconeogênese. Embora o butirato também seja capaz de regular esse processo, o propionato ativa a expressão do gene da gliconeogênese intestinal (IGN) através de um circuito neural usando o receptor FFAR3 (presentes em células do intestino e no SNE) no eixo intestino cérebro (DE VADDER et al., 2014). Também estão envolvidos na regulação da ingestão de comida, principalmente o acetato. Um estudo verificou que o SCFA é capaz de atravessar a BHE e ser absorvido pelo cérebro, causando uma supressão do apetite (FROST et al., 2014). Esses são alguns exemplos dos benefícios dos SCFAs, que advém da degradação de fibras e carboidratos pela microbiota, além de outros metabólitos derivados de aminoácidos que também são importantes.

O ácido indol-3-propionico é um indol derivado do triptofano que é metabolizado pela microbiota intestinal. Suas funções são diversas, e incluem entre outras, a manutenção da barreira intestinal (LI et al., 2020). Outros indóis são produzidos pela microbiota também, como o ácido indol-3-acético (IAA), indol-3-aldeído (IAld), indolacrílico e o indol-3-acetaldeído (IAAld) (AGUS; PLANCHAIS; SOKOL, 2018). Também inclui a triptamina, produto da descarboxilação do triptofano e suas funções são ajudar na motilidade

gastrointestinal e na liberação de serotonina por células enterocromafins (TAKAKI et al., 1985 apud WILLIAMS et al., 2014).

Outro metabólito importante é a trimetilamina (TMA). Trata-se de um composto derivado da colina, um nutriente obtido através da dieta, à partir de alimentos como carne vermelha e ovos. Esses alimentos podem modular a microbiota intestinal, que por sua vez pode aumentar a produção do TMA. Este composto por sua vez é absorvido pelo epitélio intestinal e levado até o fígado, onde é transformado em trimetilamina-N-óxido (TMAO), que tem o potencial de se acumular em diversos órgãos, e causar doenças cardiovasculares e metabólicas (CHAN et al., 2019).

5.4 Formação da microbiota e fatores que influenciam na sua composição

Acredita-se que o intestino dos recém-nascidos é estéril, mas rapidamente é colonizado pelos micro-organismos com os quais tem contato durante o parto, sendo que o tipo de parto influência nas espécies que primeiro se estabelecerão no trato gastrointestinal. O canal vaginal humano é colonizado por bactérias, e é possível que tenha evoluído para fornecer os organismos que primeiro colonizarão o recém-nascido (PAIXÃO; CASTRO, 2016). Estudos revelam que os neonatos nascidos de parto normal adquiriram os microrganismos que estavam no canal vaginal de suas mães na hora do parto sendo que a maioria dessas bactérias são *Prevotella spp.* ou *Sneathia spp* e *Lactobacillus*, distribuídas homogeneamente em diversas partes do corpo, incluindo o intestino. Bebês nascidos por cesárea contudo, apresentaram outra comunidade bacteriana (DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010). Por outro lado, um estudo de 2008 mostra que fezes de recém-nascidos já tinham alguma bactéria, mostrando uma possível colonização pré-natal (JIMÉNEZ et al., 2008).

Estudos com recém-nascidos à partir de procedimentos de cesariana mostraram uma colonização com uma microbiota heterogênea, porém mais parecido com a presente na pele das mães, principalmente *Staphylococcus spp*, com o ambiente hospitalar também contribuindo para isso (DOMINGUEZ-BELLO et al., 2010). Isso pode levar a uma disbiose, e culminar em diversas doenças como obesidade, doenças mentais e doenças autoimunes (INCHINGOLO et al., 2024).

O leite materno (LM) também desempenha um papel muito importante para a microbiota dos recém-nascidos. Sua composição nutricional é muito rica, contendo lipídeos, proteínas (entre elas, caseínas, e mucinas), nitrogênio não proteico, compostos bioativos como hormônios e enzimas, anticorpos e oligossacarídeos do leite humano (HMO). É importante ressaltar que essa composição varia muito ao longo do tempo da lactação (ANDREAS; KAMPMANN; MEHRING LE-DOARE, 2015). Os HMO são de suma importância, pois são prebióticos, fortalecem a barreira intestinal, dão suporte ao sistema imunológico e auxiliam o desenvolvimento cognitivo (DINLEYICI et al., 2023).

O LM por si só já contém uma diversa gama de bactérias, pertencentes aos filos *Firmicutes*, *Actinobacteria* e *Proteobactéria* (Figura 7). Muitas hipóteses têm sido propostas de como essa microbiota chegou ao LM, uma delas sugere a contaminação pela pele, mas ao se isolar essas bactérias e compará-las, percebeu-se que se trata de espécies diferentes (HUNT et al., 2011). Outra hipótese sugeriu que essas bactérias teriam advindo da cavidade oral do recém-nascido (RN), já que algumas bactérias presentes na boca, como *streptococcus*, estão

presentes no LM. Contudo essas bactérias também foram encontradas no leite mesmo antes do nascimento, sugerindo uma possível origem endógena (FERNÁNDEZ et al., 2013). A teoria sugerida por vários autores é de que células dendríticas sejam capazes de transportar a microbiota intestinal até as glândulas mamárias usando o sistema linfoide que está associado a mucosa (Fig. 6) (JEURINK et al., 2013 apud BARBOSA, 2014).

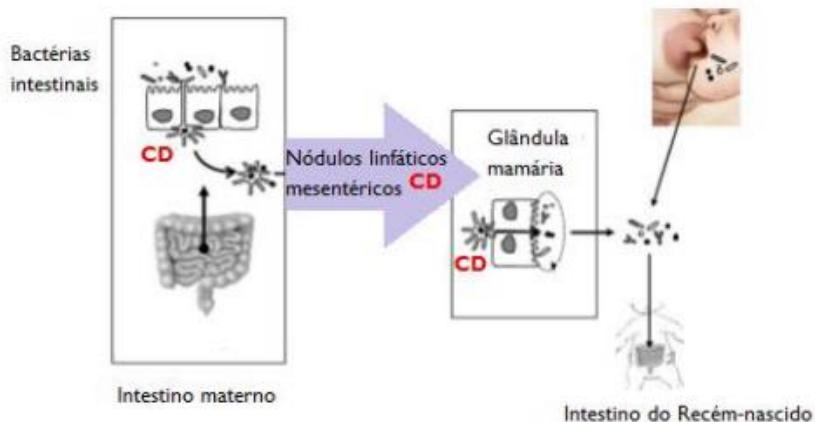


Figura 6: Representação da via entero-mamária de contaminação do leite materno.

Fonte: BARBOSA 2014, Adaptado de (Fernández et al., 2013).

Outro fator que influencia na microbiota intestinal é a idade. Estudos utilizando pessoas de diferentes idades, mostraram que a proporção dos principais filos da microbiota varia ao longo dos anos. O filo *Bacteroidota* por exemplo, foi显著mente maior nos idosos em comparação com os mais jovens, além de uma proporção maior de *Clostridium cluster IV* (CLAESSON et al., 2010). Outro estudo realizado no Japão com uma amostra mais ampla em termo de idades, permitiu ter uma melhor noção das mudanças na microbiota com o envelhecimento. Os resultados indicaram que a microbiota muda de forma contínua ao longo da vida, e que juvenis possuem uma microbiota composta predominantemente por *actinobacteria*, adultos possuem *Clostridia*, e os mais velhos possuíam *Bacteroidetes*, *Betaproteobacteria* e *Deltaproteobacteria*, embora não foram capazes de dizer o motivo dessa variação (ODAMAKI et al., 2016).

A resposta definitiva do porquê dessa variação ainda é desconhecida, mas há alguns fatores que podem ser considerados, sendo a solução provavelmente uma combinação de fatores. Uma probabilidade é que o maior consumo de remédios por pessoas idosas possa modificar a composição micobiana, já que alguns medicamentos já tem comprovação de tal efeito, como antibióticos. Também é frequentemente sugerido que as inflamações em pessoas idosas podem influenciar a composição da microbiota intestinal, um estudo de SHINTOUO et al., (2020) comprovou que a disbiose ajuda a aumentar esse quadro. Alterações fisiológicas com a idade podem influenciar a composição da microbiota intestinal com a idade, como diminuição do apetite e da percepção de sabores, uma menor eficiência do sistema digestório, e uma diminuição no número de dentes. Esse último principalmente, podendo mudar a alimentação do indivíduo, e dieta é um fator que também contribui para a composição micobiana no intestino (JEFFERY; O'TOOLE, 2013).

Filo	Género	Espécie
Firmicutes	<i>Enterococcus</i>	<i>E. faecium</i>
	<i>Lactobacillus</i>	<i>L. fermentum, L. Gasseri, L. reuteri, L. salivarius</i>
	<i>Staphylococcus</i>	<i>S. epidermidis</i>
	<i>Streptococcus</i>	<i>S. lactarius, S. salivarius, S. thermophilus</i>
	<i>Leuconostoc</i>	
	<i>Lactococcus</i>	
Actinobacteria	<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. breve, B. bifidum B. longum</i>
	<i>Corynebacterium</i>	
	<i>Propionibacterium</i>	
Proteobacteria	<i>Ralstonia</i>	
	<i>Serratia</i>	
	<i>Sphingomonas</i>	

Figura 7: Composição bacteriana do leite materno

Fonte: BARBOSA, 2014.

5.6 Microbiota e dieta

A microbiota intestinal é influenciada pela dieta de forma complexa (Fig 8). Isso foi demonstrado em um estudo realizado com os Hazda, um povo caçador-coletor na Tanzânia, onde sua microbiota intestinal durante o período chuvoso, em que consomem mais frutas e mel, tem uma baixa quantidade de *Bacteroidetes*, (consideradas bactérias benéficas), isso provavelmente se deve aos alimentos específicos terem mais açúcares simples, como o mel e poucas fibras. Esse grupo aumenta muito na estação seca, quando eles passam a se alimentar mais da carne da caça (SMITS et al., 2017). Com isso em mente, essa relação fica mais clara ao compararmos a microbiota de diferentes tipos de dieta. Utilizaremos dois tipos de dieta para a comparação: a primeira chamada dieta ocidental, rica em calorias, alimentos processados, açúcar refinado e baixa em frutas e vegetais, e a segunda a dieta mediterrânea, que por sua vez se concentra mais em alimentos naturais, frutas, vegetais, grãos, pouca carne vermelha e processados (MDPI, 2017).

Devido aos nutrientes mencionados anteriormente, pesquisas demonstram que a microbiota de pessoas que se alimentam na dieta mediterrânea possui uma maior variedade de micro-organismos intestinais, um fato que está positivamente associado a boa saúde. (MERRA et al., 2021). Quando se trata da dieta ocidental, um estudo foi realizado analisando a microbiota de pessoas obesas, especialmente *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Foi proposto por Grigor'eva (2020), que se utilizasse a proporção *Firmicutes/Bacteroidetes*, já que esses filos são a grande maioria da microbiota intestinal, essa proporção tem sido utilizada em diversos artigos sobre disbiose. Os resultados confirmaram que pessoas acima do peso tem menos

Bacteroidetes e mais *Firmicutes*, sendo que quando perdiam peso essa proporção era invertida (LEY et al., 2006). Outro estudo realizado com camundongos demonstrou que a microbiota característica de pessoas obesas estava mais eficiente em extrair calorias dos alimentos para o hospedeiro, mostrando que isso também pode ser um fator que contribui para a obesidade (TURNBAUGH et al., 2006).

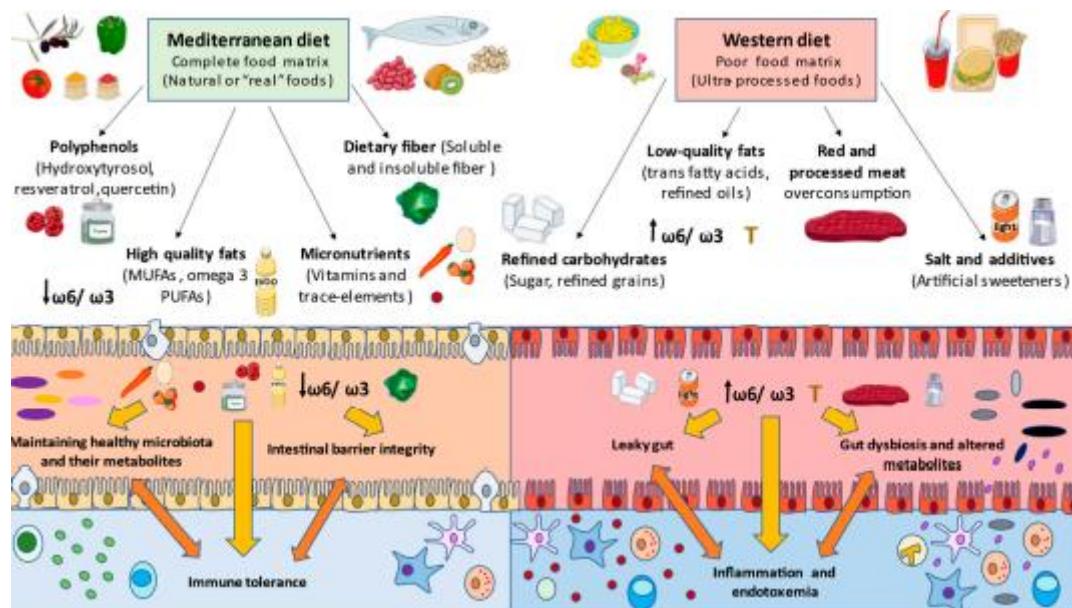


Figura 8: Uma visão geral dos principais componentes nutricionais que modulam a microbiota intestinal e o sistema imunológico.

Fonte: GARCÍA-MONTERO et al., 2021

Estudos demonstraram que uma alta ingestão de gorduras está associado a uma baixa relação de *bacteroidetes/firmicutes* (ZHANG et al., 2012). Gorduras saturadas parecem ser mais prejudiciais quando comparadas com as insaturadas, pois essas estão associadas a uma maior resistência à insulina, que inibe a fome, a permeabilidade intestinal e inflamações (LAM et al., 2015). Embora a interação da microbiota com os lipídeos não esteja tão clara sabe-se que os lipídeos sofrem ação das lipases, onde viram ácidos graxos que podem chegar ao intestino grosso e interagir com as bactérias de lá, onde tem um efeito antibacteriano para algumas enquanto outras podem metabolizá-los, formando novos compostos (fig 9) (HALLDOR THORMAR, 2011) (SCHOELER; CAESAR, 2019). Estudos também indicam uma participação da microbiota no metabolismo de gorduras no corpo, uma vez que em experimento com camundongos GF, estes eram显著mente mais resistentes a obesidade, mesmo sendo alimentados com grandes quantidades de gordura (FREDRIK BÄCKHED et al., 2007).

Quanto aos carboidratos, a literatura demonstra que certas bactérias crescem em tipos específicos de açúcares, podendo eliminar alguns e selecionar outros. Como foi demonstrado em outro estudo com os Hazda, carboidratos complexos, mais especificamente as fibras alimentares, estão associados a uma maior diversidade de bactérias intestinais associadas a uma maior produção de SCFAs (*bacteroidetes*) (SCHNORR et al., 2014) (CHEN et al., 2020). Por outro lado, estudos em camundongos demonstraram que a falta de fibras pode levar a degradação do muco intestinal, já que sem alimentos, a microbiota tende a se alimentar do mesmo, aumentando a susceptibilidade infecções (DESAI et al., 2016). Açúcares simples, por

outro lado, tendem a favorecer a obesidade e inibir a colonização de *Bacteroides thetaiotaomicron* que fazem parte da microbiota comensal (TOWNSEND et al., 2019) predispondo a disbiose.

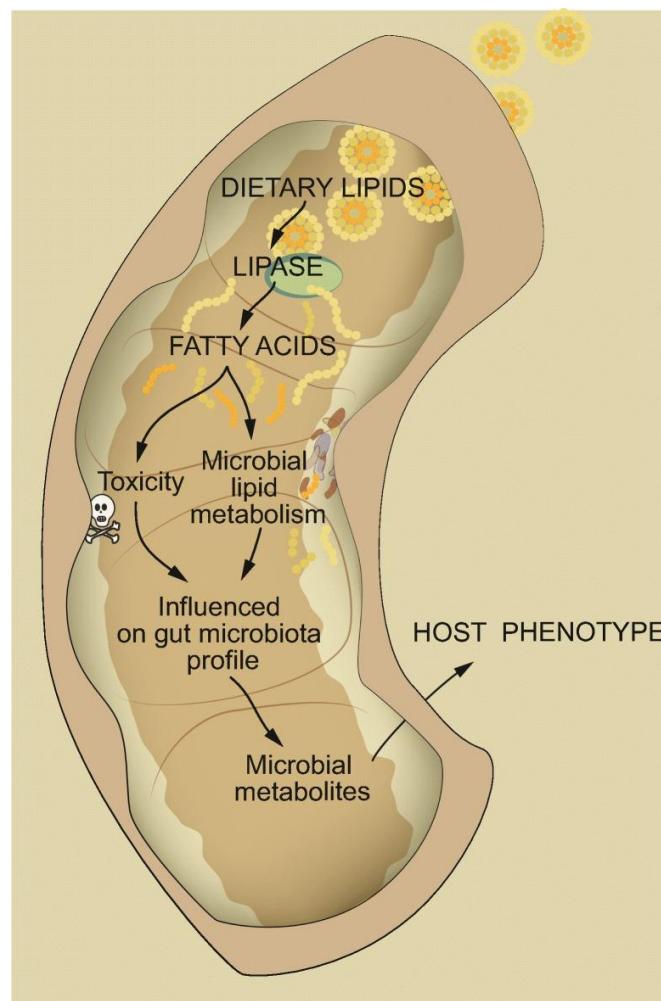


Figura 9: Interação entre lipídeos dietéticos e microbiota intestinal.

Fonte: SCHOELER; CAESAR, 2019

Diferenças nos sexos também influenciam a composição da microbiota de maneira complexa como demonstrado na revisão de VALERI; ENDRES, 2021. Diversos estudos já demonstraram uma diferença significativa na microbiota de homens e mulheres e essa diferença contudo se torna acentuada após a puberdade, indicando uma possível atuação dos hormônios nesse processo (SISK-HACKWORTH; KELLEY; THACKRAY, 2023). Estudos realizados com camundongos indicam que a interação hormônios-microbiota é bidirecional.

Diversos estudos demonstraram uma importante relação da microbiota com os estrogênios, indicando sua atuação no metabolismo do hormônio. O mecanismo sugerido, é que os microrganismos que podem produzir as enzimas β -glicuronidases e β -glicuronídeos (enzimas importantes da desconjugação de compostos conjugados do fígado) são capazes de desconjugar estrogênios, para que possam ser reabsorvidos. Um estudo que indica isso foi o de

MARTIN et al. (1975), que demonstrou que após a administração oral de um antibiótico, a quantidade de estriol (um hormônio estrogênio) na sua forma conjugada nas fezes de mulheres aumentaram显著mente. Além disso, foi observada uma relação positiva entre espécies da família *Ruminococcaceae* (frequentemente associada às enzimas citadas) com os níveis de estrogênio, fortalecendo ainda mais a tese de que estão correlacionados (FLORES et al., 2012) (D'AFFLITTO et al., 2022).

Com relação a progesterona, de modo semelhante Martin e colaboradores (1975) que demonstrou que a administração do antibiótico mudou os metabólitos de progesterona que foram encontrados nas fezes, mostrando que a microbiota tem um papel significativo nas transformações químicas desses hormônios. É conhecido que há uma grande mudança na microbiota durante a gestação, tanto em humanos quanto em camundongos, e o aumento da progesterona nesse período tem relação com isso, como mostra o estudo de NURIEL-OHAYON et al (2019). Ao administrar progesterona em camundongos *in vivo* e em fezes, produziu a mesma alteração na microbiota com aumento de *Bifidobacterium*, assim como em mulheres e camundongos gestantes (Fig. 10).

Quanto a testosterona, um estudo buscou analisar o impacto do tratamento com a testosterona na microbiota de homens transgêneros. O resultado foi que houve mudanças sutis na estrutura da comunidade bacteriana, porém mudanças significativas no microbioma. Isso mostrou que os genes ligados ao metabolismo de lipídeos e outras biomoléculas como glutamato aumentaram, enquanto genes ligados ao uso de glutamato e glutamina diminuíram. Tratamentos com estradiol, diminuíram os níveis de arginina no sangue (glutamato é o precursor da arginina) (HARRIS et al., 2024) (AUER et al., 2016). Outro estudo realizado com camundongos corroborou com isso, ao administrar testosterona em camundongos fêmeas e observar uma mudança no microbioma (LELYAN MOADI et al., 2024). Esse mesmo estudo também demonstrou a importância dos hormônios nos microrganismos. Os resultados mostraram uma alteração na microbiota (aumentou *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, e reduziu *Proteobacteria*) pela testosterona antes da puberdade, com alterações pequenas após, pois a quantidade desses hormônios já estava naturalmente aumentada (LELYAN MOADI et al., 2024).

É importante ressaltar que essa interação microbiota-andrógenos também é bidirecional. Além do já mencionado papel da microbiota na desconjugação de hormônios evitando sua excreção, alguns microrganismos do intestino humano como *Clostridium scindens* podem sintetizar esse hormônio a partir de glicocorticoides (RIDLON et al., 2013).

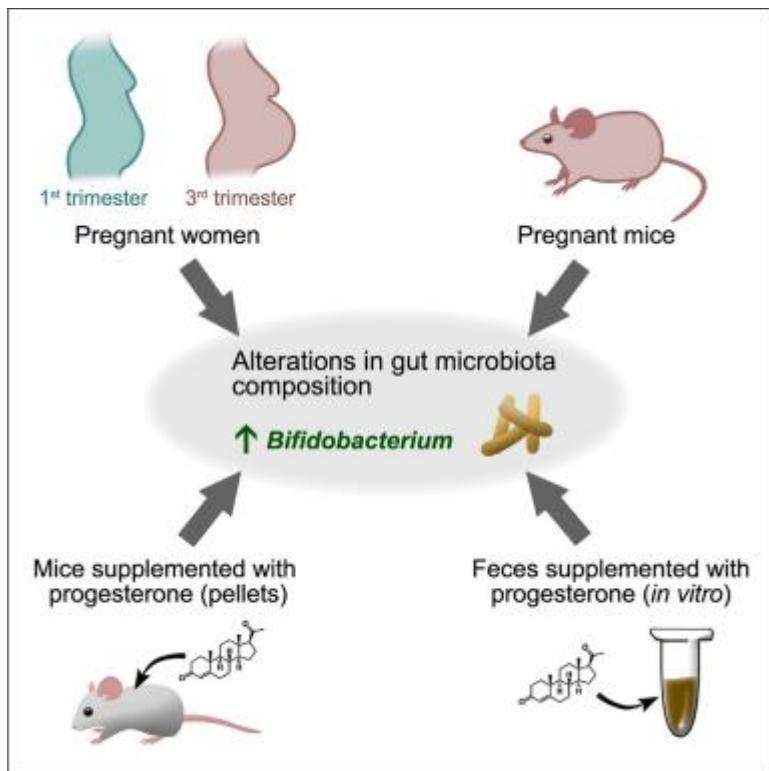


Figura 10: Alterações na microbiota de camundongos e humanos provenientes da progesterona

Fonte: NURIEL-OHAYON et al, 2019

5.5 Microbiota saudável x disbiose

Podemos citar as principais bactérias que compõe a microbiota de um indivíduo em quatro principais filos: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Pseudomonata* e *Actinobacteria*. Dentre as pertencentes ao grupo *Bacteroidetes* cabe destacar dois gêneros associados a microbiota comensal benéfica *Prevotella* e *Bacteroides*. Estudos genéticos permitiram identificar que os *Bacteroides* possuem genes envolvidos na degradação de carboidratos e proteínas, sugerindo que sua energia vem da fermentação dessas fontes (ARUMUGAM et al., 2011), enquanto que *Prevotella* são degradadores de mucina (componente do muco intestinal) mas degradam na mesma medida em que ele é secretado em uma pessoa saudável, contribuindo para sua renovação (WRIGHT; ROSENDALE; ROBERTON, 2000).

Firmicutes por sua vez, são muito importantes na produção de SCFAs, como por exemplo sua habilidade de transformar o lactato em butirato (FLINT et al., 2014). Em contraste com os *Bacteroidetes*, estudos indicam que muitos gêneros de *Firmicutes* estão envolvidos em degradações de fibras alimentares mais específicas. Um estudo observou uma maior concentração de *Ruminococcus bromii* em culturas de fezes cultivadas com amido resistente (que não é digerido pelo intestino delgado e chega ao intestino grosso para servir de alimento a microbiota), onde ele compunha cerca de 80% das comunidades bacterianas (ZE et al., 2012) enquanto amostras de farelo de trigo tiveram uma dominância de *Clostridium* (LEITCH et al., 2007).

O filo *Pseudomonata* está entre os filos mais abundantes que habitam a microbiota humana. Por ser muito diverso, é difícil apontar uma característica para definir todo o grupo,

no entanto boa parte de seus integrantes são gram-negativos. Apesar da grande abundância, uma microbiota saudável geralmente contém poucas bactérias desse grupo, e seu aumento geralmente vem associado de uma disbiose, pois muitas bactérias patogênicas são encontradas nesse filo, por isso é frequentemente associado a estudos com disbiose (RIZZATTI et al., 2017).

As bactérias do filo das Actinobactérias, embora em menor porcentagem em comparação as outras (>10%) são também importantes produtoras de SCFAs especialmente o acetato (BINDA et al., 2018 apud. HARDY et al., 2013), e tem importância na degradação do amido (MACFARLANE; ENGLYST, 1986). Também está associada a uma boa manutenção da permeabilidade intestinal (DUCA; SAKAR; COVASA, 2013) e tem sido associado a melhorias no sistema imunológico segundo revisão feita por HARDY et.al, 2013.

Isolar as espécies bacterianas para saber seus respectivos efeitos em doenças associadas a disbiose, é algo extremamente improvável de acontecer. Este quadro de disbiose, contudo, muitas vezes não depende exclusivamente de um único fator, pois a microbiota intestinal possui uma certa resiliência para lidar com as variações no ambiente e na disponibilidade de nutrientes. Embora os fatores para que isso aconteça sejam muitos, alguns principais podem ser ressaltados, como a nutrição, a imunidade, o estresse oxidativo, drogas, e a mucosa intestinal (WEISS; HENNET, 2017).

Após uma ação de inflamação no intestino, uma das consequências é a liberação de espécies reativas de oxigênio, o que causa um estresse oxidativo. Esse cenário é altamente antimicrobiano especialmente para as anaeróbicas, que são mais vulneráveis. A redução na microbiota pode chegar a 80% e o novo ambiente serve para que bactérias patogênicas possam se proliferar, como *Salmonella* e *E. coli* (WEISS; HENNET, 2017) (LUPP et al., 2007).

Além disso, bacteriófagos também têm sido alvos de estudos sobre disbiose. Bacteriófagos são vírus de difícil identificação, que invadem bactérias para concluir o seu ciclo reprodutivo. O ciclo lítico desse organismo envolve a lise das bactérias e sua morte (TEIXEIRA, 2020). Novos estudos tem indicado que os bacteriófagos podem permanecer adormecidos nas bactérias intestinais, e podem voltar ao ciclo lítico caso haja inflamação no intestino, afetando parte da microbiota intestinal (WEISS; HENNET, 2017).

Diversas doenças podem ser associadas a disbiose intestinal, algumas das principais serão tratadas aqui, começando pela síndrome do intestino irritável (SII). Trata-se de uma doença do trato gastrointestinal crônica, cuja principal característica é uma dor abdominal forte e recorrente assim como irregularidades nas consistências das fezes (RAKEL, 2018). Esse quadro se desenvolve com uma inflamação após a barreira intestinal ser comprometida, sendo a baixa diversidade causada pela disbiose apontada como uma das causas (CHONG et al., 2019). SOFIA e colaboradores (2019) reconhecem em sua revisão a importância que o SCFA butirato tem, já que nos casos da doença, as principais bactérias produtoras estão em menor número. Embora o tratamento definitivo para essa doença ainda não esteja claro, mudanças na dieta parecem fornecer os melhores resultados. Estudos recentes tem associado uma dieta pobre em FODMAPS (oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis, que são dificilmente digeridos ou não digeridos no intestino) a uma melhora nos sintomas (CUFFE

et al., 2025), sendo que essa melhora era ainda mais acentuada quando associada a probióticos (LEI et al., 2025).

Outra enfermidade também muito comum é a chamada doença de *Crohn*. Trata-se de uma inflamação crônica que pode atingir todo o trato gastrointestinal, porém as partes mais comumente afetadas são o íleo terminal e o cólon (TORRES et al., 2017). Embora a etiologia da doença ainda seja alvo de estudos, Da Silva (2021) e colaboradores ressaltam que doenças inflamatórias intestinais podem ser precedidas de disbiose (geralmente diminuição de *Faecalibacterium*, *Gemmiger*, *Rominocuccus* e *Dialister* e aumento de *Enterococcus* e *Escherichia*) e redução da diversidade das bactérias (FRANZOSA et al., 2018). A mudança na dieta continua sendo uma das formas de se melhorar os sintomas da doença, com estudos indicando melhores resultados com dietas pobres em FODMAP, oligossacarídeos, dissacarídeos e monossacarídeos (COX et al., 2020).

A SIBO (supercrescimento bacteriano do intestino delgado) também é uma doença muito estudada. Já é sabido que a microbiota não é distribuída de forma uniforme nos intestinos. A maior parte dos microrganismos se encontram no intestino grosso, em detrimento do intestino delgado em condições normais (L. GORBACH, 1996). A SIBO então se caracteriza por um crescimento anormal de bactérias no intestino delgado, e os sintomas incluem dor, náusea e diarreia (QUIGLEY, 2014) (Mayo Clinic, 2024). Essa doença pode ter diversas causas, como má motilidade e falhas no sistema imunológico, e os tratamentos também variam, podendo ir desde melhora na alimentação até uso de antibióticos (Cleveland Clinic, 2024)

A Retocolite Ulcerativa (RU) também é uma doença inflamatória e considerada uma das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) juntamente com a doença de *Crohn*. Contudo a RU se diferencia dela por afetar apenas o intestino grosso e se limita apenas a camada mais superficial da parede (PFIZER BRASIL). Assim como na doença de *Crohn*, a etiologia exata da RU ainda não está completamente clara, mas sabe-se que a microbiota também desempenha um papel importante. Conforme os estudos de Herrera-Deguise e colaboradores (2023) pacientes que tinham uma remissão duradoura nos sintomas da doença apresentavam uma microbiota mais parecida com a saudável.

5.6 Como melhorar a microbiota?

À partir das informações dos estudos levantados até aqui, é de se concluir que uma microbiota saudável está associada a uma maior diversidade de bactérias comensais no intestino. Uma importante ferramenta que pode auxiliar na manutenção desse quadro é o consumo de probióticos. Como já citado trata-se de suplementos alimentares à base de microrganismos, sendo que geralmente os mais usados são do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (FULLER, 1989). Para que possa ser empregada como um probiótico, certos critérios devem ser atendidos: a bactéria precisa ter uma identificação reconhecida internacionalmente, resistir à acidez gástrica e sais biliares, ter efeito benéfico ao hospedeiro comprovado *in vivo* e *in vitro* por meio de uma dose conhecida, ter a capacidade de adesão ao muco ou epitélio intestinal, e oferecer segurança comprovada (ZUCCOTTI et al., 2008).

Os benefícios dos probióticos incluem a produção de SCFAs. Além disso, o aumento de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* pode reduzir bactérias patogênicas ao aumentar a

competição pelos nutrientes no intestino, especificamente no cólon distal, onde esses são mais escassos (FOOKS; GIBSON, 2002). Essa competição pode também se estender a aderência a receptores de células intestinais, onde bactérias como o *Lactobacillus* competem por esses sítios de ligação com *Escherichia coli* (MARCO; PAVAN; KLEEREBEZEM, 2006).

Outra ferramenta que ajuda na melhora da microbiota são os prebióticos. A Sexta Reunião da Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos, definiu-os como “um ingrediente fermentado seletivamente que resulta em mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo assim benefícios à saúde do hospedeiro” (HOWLETT et al., 2010). São majoritariamente compostos de carboidratos, especificamente oligossacarídeos, como frutanos, amidos entre outros (DAVANI-DAVARI et al., 2019). O mecanismo dos prebióticos é que eles servem como fonte de alimento para a microbiota intestinal, e tem o potencial de modulá-la (FLINT et al., 2007). Dentre os alimentos ricos em prebióticos, podemos citar alho, cebola, leguminosas, maçã, banana e abacate.

Por outro lado, diversos estudos já têm demonstrado que exercícios físicos podem melhorar a microbiota. Estudos com camundongos demonstraram que há uma variação significativa na microbiota daqueles que se exercitam, pois houve um grande aumento na produção de butirato (MATSUMOTO et al., 2008). De forma a reforçar isso, outro estudo analisou a microbiota de atletas de rugby e concluiu que esta se apresentava mais diversa em comparação com pessoas que não praticavam esportes (CLARKE et al., 2014).

Hawley (2019) sugere ainda que há um eixo músculo esquelético-intestino (Fig 11), uma via bidirecional entre esses dois órgãos. Por um lado, uma microbiota mais diversa implica em uma maior produção de SCFAs, que por sua vez vão para o intestino e músculos, auxiliando a produção de glicogênio e ajudando na resistência e função contrátil do músculo durante o exercício (NAY et al., 2019). Por outro lado, o exercício ajuda na produção de lactato, e estudos indicam que bactérias do gênero *Veillonella*, que são espécies capazes de metabolizar o lactato em acetato, estavam mais abundantes após uma maratona, indicando uma possível ligação (SCHEIMAN et al., 2019).

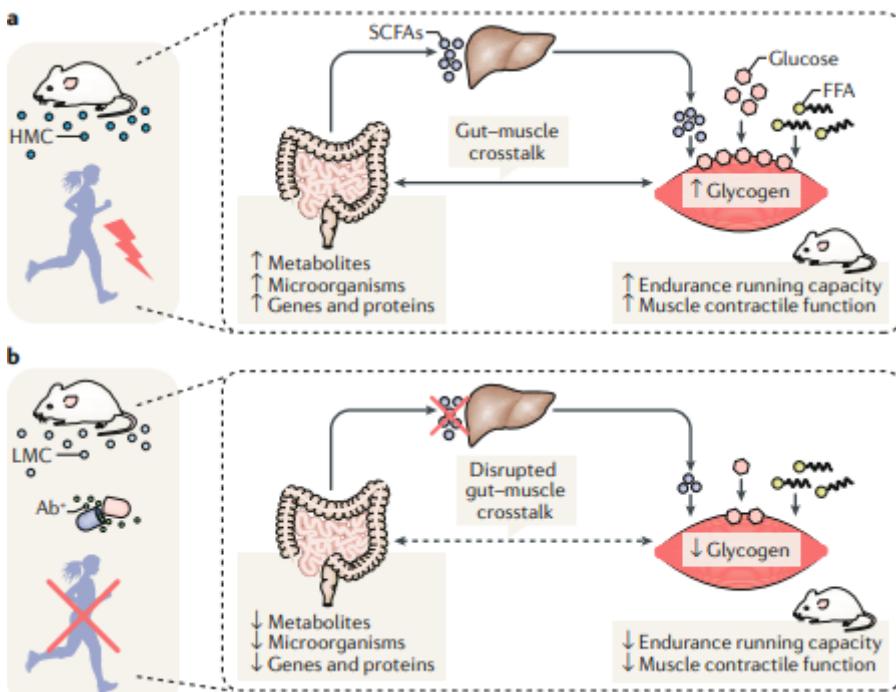


Figura 11: O eixo Microbiota Intestinal–Músculo Esquelético. **a** | Uma dieta rica em carboidratos acessíveis à microbiota (HMC) potencializa a capacidade de exercício de resistência em camundongos. **b** | Em camundongos, a administração de antibióticos (Ab^+) e uma dieta com baixa quantidade de carboidratos acessíveis à microbiota (LMC) modulam a disponibilidade de energia para o músculo e prejudicam a capacidade de exercício. Em humanos, uma microbiota intestinal saudável depende de exercícios físicos regulares. FFA, ácidos graxos livres; SCFAs (HAWLEY, 2019).

6- CONCLUSÃO

Esta revisão reforça então, que a microbiota é um modulador chave na homeostase, e atua a partir de diversas vias, como neurais, imunológicas e endócrinas. Seus metabólitos, especialmente os indóis e SCFAs, têm um papel importante na modulação da barreira intestinal, regulação do sistema imune e modulação de respostas neuroendócrinas. A composição microbiana sofre grandes influências de fatores ambientais, como dieta e exercícios, fisiológicos como idade e hormônios e também por antibióticos e estresse, o que explica flutuações sazonais observadas em populações tradicionais (p.ex. Hazda) e diferenças entre padrões dietéticos (ocidental vs. mediterrânea). Entre as consequências dessas alterações, podemos citar a disbiose que tem sido associada a diversas doenças, e tratamentos com moduladores de microbiota como prebióticos, probióticos, mudanças na dieta e exercícios .

Algumas lacunas importantes ainda permanecem, estudos longitudinais e mecanismos causais ainda precisam ser investigados. Em resumo, a compreensão mais aprofundada dos metabólitos microbianos e suas vias de sinalização é fundamental para o desenvolvimento de terapias baseadas na microbiota e para a promoção da saúde coletiva.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUS, A.; PLANCHAINS, J.; SOKOL, H. **Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease.** *Cell Host & Microbe*, v. 23, n. 6, p. 716–724, jun. 2018.

AHLAWAT, S.; ASHA; SHARMA, K. K. **Gut–organ axis: a microbial outreach and networking.** Letters in Applied Microbiology, 16 jul. 2020.

ANDREAS, N. J.; KAMPMANN, B.; MEHRING LE-DOARE, K. **Human breast milk: A review on its composition and bioactivity.** Early Human Development, v. 91, n. 11, p. 629–635, nov. 2015.

APPLETON, J. **The Gut-Brain Axis: Influence of Microbiota on Mood and Mental Health.** Integrative Medicine: A Clinician's Journal, v. 17, n. 4, p. 28, ago. 2018.

ARUMUGAM, M. et al. **Enterotypes of the human gut microbiome.** Nature, v. 473, n. 7346, p. 174–180, 20 abr. 2011.

AUER, M. K. et al. **12-months metabolic changes among gender dysphoric individuals under cross-sex hormone treatment: a targeted metabolomics study.** Scientific Reports, v. 6, n. 1, 11 nov. 2016.

BARBOSA, S. **Microbiota do leite materno: origem e benefícios.** Handle.net, jul. 2014.

BERDING, K. et al. **Diet and the Microbiota–Gut–Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health.** Advances in Nutrition, v. 12, n. 4, 9 mar. 2021.

BHATTARAI, Y. et al. **Human-derived gut microbiota modulates colonic secretion in mice by regulating 5-HT3 receptor expression via acetate production.** American Journal of Physiology-gastrointestinal and Liver Physiology, v. 313, n. 1, p. G80–G87, 1 jul. 2017.

BINDA, C. et al. **Actinobacteria: A relevant minority for the maintenance of gut homeostasis.** Digestive and Liver Disease, v. 50, n. 5, p. 421–428, maio 2018.

BONAZ, B.; SINNIGER, V.; PELLISSIER, S. **Therapeutic Potential of Vagus Nerve Stimulation for Inflammatory Bowel Diseases.** Frontiers in Neuroscience, v. 15, 22 mar. 2021.

BRETON, J. et al. **Gut Commensal *E. coli* Proteins Activate Host Satiety Pathways following Nutrient-Induced Bacterial Growth.** Cell Metabolism, v. 23, n. 2, p. 324–334, fev. 2016.

BUROKAS, A. et al. **Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice.** Biological Psychiatry, v. 82, n. 7, p. 472–487, out. 2017.

CARABOTTI, M. et al. **The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems.** Annals of Gastroenterology, v. 28, n. 2, p. 203–209, 1 abr. 2015.

CHAN, M. M. et al. **The Microbial Metabolite Trimethylamine N-Oxide Links Vascular Dysfunctions and the Autoimmune Disease Rheumatoid Arthritis.** Nutrients, v. 11, n. 8, p. 1821, 7 ago. 2019.

CHEN, G. et al. Sodium Butyrate Inhibits Inflammation and Maintains Epithelium Barrier Integrity in a TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease Mice Model. *EBioMedicine*, v. 30, p. 317–325, 1 abr. 2018.

CHEN, W. et al. **Butyrate-producing bacteria and the gut-heart axis in atherosclerosis.** *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, v. 507, p. 236–241, 1 ago. 2020.

CHONG, P. P. et al. **The Microbiome and Irritable Bowel Syndrome – A Review on the Pathophysiology, Current Research and Future Therapy.** *Frontiers in Microbiology*, v. 10, n. 10, 10 jun. 2019.

CLAESSON, M. J. et al. **Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly.** *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 108, n. Supplement_1, p. 4586–4591, 22 jun. 2010.

CLARKE, S. F. et al. **Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity.** *Gut*, v. 63, n. 12, p. 1913–20, 2014.

Cleveland Clinic. (SIBO) Small Intestinal Bacterial Overgrowth. Disponível em: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21820-small-intestinal-bacterial-overgrowth-sibo>. Acesso em 16 de setembro de 2015.

COX, S. R. et al. **Effects of Low FODMAP Diet on Symptoms, Fecal Microbiome, and Markers of Inflammation in Patients With Quiescent Inflammatory Bowel Disease in a Randomized Trial.** *Gastroenterology*, v. 158, n. 1, p. 176–188.e7, 1 jan. 2020.

CUFFE, M. S. et al. **Efficacy of dietary interventions in irritable bowel syndrome: a systematic review and network meta-analysis.** *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 18 abr. 2025.

D’AFFLITTO, M. et al. **Association Between Sex Hormone Levels and Gut Microbiota Composition and Diversity—A Systematic Review.** *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 56, n. 5, p. 384–392, 11 mar. 2022.

DA SILVA, L. F. et al. **O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NA ETIOLOGIA DA DOENÇA DE CROHN: UMA REVISÃO INTEGRATIVA.** *Brazilian Journals of Development*, v. 7, n. 7, 6 ago. 2021.

DANTZER, R. et al. **From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain.** *Nature reviews. Neuroscience*, v. 9, n. 1, p. 46–56, 2008.

DAVANI-DAVARI, D. et al. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*, v. 8, n. 3, p. 92, 9 mar. 2019.

DAVID, L. A. et al. *Nature*, v. 505, n. 7484, p. 559–563, 11 dez. 2013.

DE VADDER, F. et al. **Gut microbiota regulates maturation of the adult enteric nervous system via enteric serotonin networks.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 115, n. 25, p. 6458–6463, 2018.

DE VADDER, F. et al. **Microbiota-Generated Metabolites Promote Metabolic Benefits via Gut-Brain Neural Circuits.** Cell, v. 156, n. 1-2, p. 84–96, jan. 2014.

DINLEYICI, M. et al. **Functional effects of human milk oligosaccharides (HMOs).** Gut Microbes, v. 15, n. 1, 17 mar. 2023.

DOMINGUEZ-BELLO, M. G. et al. **Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, v. 107, n. 26, p. 11971–5, 2010.

DUCA, F. A.; SAKAR, Y.; COVASA, M. **The modulatory role of high fat feeding on gastrointestinal signals in obesity.** The Journal of Nutritional Biochemistry, v. 24, n. 10, p. 1663–1677, out. 2013.

FERNÁNDEZ, L. et al. **The human milk microbiota: Origin and potential roles in health and disease.** Pharmacological Research, v. 69, n. 1, p. 1–10, mar. 2013.

FOOKS, L. J.; GIBSON, G. R. **Probiotics as modulators of the gut flora.** British Journal of Nutrition, v. 88, n. S1, p. s39–s49, set. 2002.

FRANZOSA, E. A. et al. **Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease.** Nature Microbiology, v. 4, n. 2, p. 293–305, 10 dez. 2018

FREDRIK BÄCKHED et al. **Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 104, n. 3, p. 979–984, 16 jan. 2007.

FRIEDMAN, M. **Analysis, Nutrition, and Health Benefits of Tryptophan.** International Journal of Tryptophan Research, v. 11, n. 11, p. 117864691880228, jan. 2018.

FROST, G. et al. **The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism.** Nature communications, v. 5, n. 3611, p. 3611, 2014.

FULLER, R. **Probiotics in man and animals.** The Journal of Applied Bacteriology, v. 66, n. 5, p. 365–378, 1 maio 1989.

FURNESS, J. B. et al. **The gut as a sensory organ.** Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, v. 10, n. 12, p. 729–740, 24 set. 2013.

FLINT, H. J. et al. **Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism.** Proceedings of the Nutrition Society, v. 74, n. 01, p. 13–22, 30 set. 2014.

FLORES, R. et al. **Fecal microbial determinants of fecal and systemic estrogens and estrogen metabolites: a cross-sectional study.** Journal of Translational Medicine, v. 10, n. 1, p. 253, 2012.

GARCÍA-MONTERO, C. et al. **Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota–Immune System Interplay. Implications for Health and Disease.** Nutrients, v. 13, n. 2, p. 699, 22 fev. 2021.

GHEORGHE, C. E. et al. **Focus on the essentials: tryptophan metabolism and the microbiome-gut-brain axis.** Current Opinion in Pharmacology, v. 48, p. 137–145, out. 2019.

GERSHON, M. D.; TACK, J. **The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional GI Disorders.** Gastroenterology, v. 132, n. 1, p. 397–414, jan. 2007.

GRIGOR'EVA, I. N. **Gallstone Disease, Obesity and the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio as a Possible Biomarker of Gut Dysbiosis.** Journal of Personalized Medicine, v. 11, n. 1, p. 13, 25 dez. 2020.

HALLDOR THORMAR. **Lipids and essential oils as antimicrobial agents.** Chichester, West Sussex: Wiley, 2011.

HARDY, H. et al. Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology. Nutrients, v. 5, n. 6, p. 1869–1912, 29 maio 2013.

HARRIS, R. M. et al. Testosterone treatment impacts the intestinal microbiome of transgender individuals. mSphere, 10 set. 2024.

HAWLEY, J. A. Microbiota and muscle highway — two way traffic. Nature Reviews Endocrinology, v. 16, n. 2, p. 71–72, 14 nov. 2019.

HERRERA-DEGUISE, C. et al. Gut Microbiota Composition in Long-Remission Ulcerative Colitis is Close to a Healthy Gut Microbiota. Inflammatory bowel diseases, v. 29, n. 9, p. 1362–1369, 17 abr. 2023.

HOWLETT, JOHN F. et al. The definition of dietary fiber – discussions at the Ninth Vahouny Fiber Symposium: building scientific agreement. Food & Nutrition Research, v. 54, n. 1, p. 5750, jan. 2010.

HUNT, K. M. et al. Characterization of the Diversity and Temporal Stability of Bacterial Communities in Human Milk. PLoS ONE, v. 6, n. 6, p. e21313, 17 jun. 2011.

INCHINGOLO, F. et al. The Impact of Cesarean Section Delivery on Intestinal Microbiota: Mechanisms, Consequences, and Perspectives—A Systematic Review. International Journal of Molecular Sciences, v. 25, n. 2, p. 1055–1055, 15 jan. 2024.

JEFFERY, I.; O'TOOLE, P. Diet-Microbiota Interactions and Their Implications for Healthy Living. **Nutrients**, v. 5, n. 1, p. 234–252, 17 jan. 2013.

JIMÉNEZ, E. et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? **Research in Microbiology**, v. 159, n. 3, p. 187–193, abr. 2008

KENNEDY, P. J. et al. **Kynurenone pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis.** Neuropharmacology, v. 112, p. 399–412, jan. 2017.

KOLODZIEJCZYK, A. A.; ZHENG, D.; ELINAV, E. v. 17, n. 12, p. 742–753, 20 set. 2019.

KNUDSEN, J. K.; LEUTSCHER, P.; SØRENSEN, S. **Gut Microbiota in Bone Health and Diabetes.** Current Osteoporosis Reports, v. 19, n. 10027, 1 ago. 2021.

- L. GORBACH, S. Microbiología Médica. 4. ed. 1996.
- LAM, Y. Y. et al. **Effects of dietary fat profile on gut permeability and microbiota and their relationships with metabolic changes in mice.** Obesity, v. 23, n. 7, p. 1429–1439, 5 jun. 2015.
- LEI, Y. et al. **Effects of Probiotics and Diet Management in Patients With Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis.** Nutrition Reviews, 25 jan. 2025.
- LELYAN MOADI et al. **The effect of testosterone on the gut microbiome in mice.** Communications Biology, v. 7, n. 1, 19 jul. 2024.
- LI, J. et al. **Indole-3-propionic Acid Improved the Intestinal Barrier by Enhancing Epithelial Barrier and Mucus Barrier.** Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 69, n. 5, p. 1487–1495, 23 dez. 2020.
- LUCKEY, T. D. **Introduction to intestinal microecology.** The American Journal of Clinical Nutrition, v. 25, n. 12, p. 1292–1294, 1 dez. 1972.
- LUPP, C. et al. **Host-Mediated Inflammation Disrupts the Intestinal Microbiota and Promotes the Overgrowth of Enterobacteriaceae.** Cell Host & Microbe, v. 2, n. 2, p. 119–129, ago. 2007.
- MACFARLANE, G. T.; ENGLYST, H. N. **Starch utilization by the human large intestinal microflora.** Journal of Applied Bacteriology, v. 60, n. 3, p. 195–201, mar. 1986.
- MARCO, M. L.; PAVAN, S.; KLEEREBEZEM, M. **Towards understanding molecular modes of probiotic action.** Current Opinion in Biotechnology, v. 17, n. 2, p. 204–210, abr. 2006.
- MARTIN, F. et al. **Excretion of progesterone metabolites and estriol in faeces from pregnant women during ampicillin administration.** Journal of Steroid Biochemistry, v. 6, n. 9, p. 1339–1346, set. 1975. MDPI. **Figure 1. Characteristics of Mediterranean and Western diets. The...** Disponível em: <https://www.researchgate.net/figure/Characteristics-of-Mediterranean-and-Western-diets-The-Mediterranean-dietary-pattern-is_fig1_320939659>
- MATSUMOTO, M. et al. **Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum.** Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, v. 72, n. 2, p. 572–576, 1 fev. 2008.
- MAYER EA, Nance K, Chen S. **The Gut-Brain Axis.** Annu Rev Med. 2022 Jan 27;73:439–453. doi: 10.1146/annurev-med-042320-014032. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669431.
- Mayo Clinic. Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO). Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/small-intestinal-bacterial-overgrowth/symptoms-causes/syc-20370168>. Acesso em 16 de setembro de 2025
- MERRA, G. et al. **Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota.** Nutrients, v. 13, n. 1, p. 7, 1 jan. 2021.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. DE C. P.; GALVÃO, C. M. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** Texto & Contexto - Enfermagem, v. 17, n. 4, p. 758–764, dez. 2008

MISIAK, B. et al. **The HPA axis dysregulation in severe mental illness: Can we shift the blame to gut microbiota?** Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, v. 102, p. 109951, 30 ago. 2020.

MOLONEY, R. D. et al. **Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain: Relevance to Irritable Bowel Syndrome.** CNS Neuroscience & Therapeutics, v. 22, n. 2, p. 102–117, 10 dez. 2015.

MORTENSEN, P. B.; CLAUSEN, M. R. **Short-Chain Fatty Acids in the Human Colon: Relation to Gastrointestinal Health and Disease.** Scandinavian Journal of Gastroenterology, v. 31, n. sup216, p. 132–148, jan. 1996.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Medical microbiology.** 8. ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, 2016.

NASCIMENTO JÚNIOR, Braz José do. **Anatomia humana: sistemática básica.** 1. ed. Petrolina, PE: UNIVASF, 2023.

NAY, K. et al. **Gut bacteria are critical for optimal muscle function: a potential link with glucose homeostasis.** American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, v. 317, n. 1, p. E158–E171, 1 jul. 2019.

NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E.; MALENKA, R. C. **Molecular Neuropharmacology.** [s.l.] McGraw Hill Professional, 2008.

NURIEL-OHAYON, M. et al. **Progesterone Increases Bifidobacterium Relative Abundance during Late Pregnancy.** Cell Reports, v. 27, n. 3, p. 730-736.e3, abr. 2019.

ODAMAKI, T. et al. **Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study.** BMC microbiology, v. 16, p. 90, 2016.

O'MAHONY, S. M. et al. **Early-life adversity and brain development: Is the microbiome a missing piece of the puzzle?** Neuroscience, v. 342, p. 37–54, fev. 2017.

O QUE É A RETOCOLITE ULCERATIVA? | Pfizer Brasil. Disponível em: <[https://www\(pfizer.com.br/sua-saude/dor-e-inflamacao/retocolite-ulcerativa/o-que-e-retocolite-ulcerativa](https://www(pfizer.com.br/sua-saude/dor-e-inflamacao/retocolite-ulcerativa/o-que-e-retocolite-ulcerativa)>.

PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. DOS S. **Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro** - doi: 10.5102/ucs.v14i1.3629. Universitas: Ciências da Saúde, v. 14, n. 1, 13 jul. 2016.

QUIGLEY, E. M. M. Small intestinal bacterial overgrowth. Current Opinion in Gastroenterology, v. 30, n. 2, p. 141–146, mar. 2014.

RAKEL, D. **Integrative medicine.** 4th. ed. Philadelphia, Pa: Elsevier, 2018.

RIDLON, J. M. et al. **Clostridium scindens: a human gut microbe with a high potential to convert glucocorticoids into androgens.** v. 54, n. 9, p. 2437–2449, 1 set. 2013.

RINNINELLA, E. et al. **What is the Healthy Gut Microbiota composition? A Changing Ecosystem across age, environment, diet, and Diseases.** Microorganisms, v. 7, n. 1, p. 14, 10 jan. 2019.

RIZZATTI, G. et al. **Proteobacteria: a Common Factor in Human Diseases.** BioMed Research International, v. 2017, p. 1–7, 2 nov. 2017.

RODRIGUES, Carla Pereira Fulda. **Imunologia básica: uma revisão aplicada a estudantes.** Teófilo Otoni: Núcleo de Investigação Científica e Extensão (NICE) – ALFA/UNIPAC, 2022.

SHARMA, D. et al. **Recent updates on GLP-1 agonists:** Current advancements & challenges. Biomedicine & Pharmacotherapy, v. 108, p. 952–962, dez. 2018.

SCHEIMAN, J. et al. **Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism.** Nature Medicine, v. 25, n. 7, p. 1104–1109, 1 jul. 2019.

SCHOELER, M.; CAESAR, R. **Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism.** Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, v. 20, n. 4, p. 461–472, 9 nov. 2019.

SCHNORR, S. L. et al. **Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers.** Nature Communications, v. 5, n. 1, 15 abr. 2014.

SHINTOUO, C. M. et al. **Is inflammageing influenced by the microbiota in the aged gut? A systematic review.** Experimental Gerontology, v. 141, p. 111079, nov. 2020.

SISK-HACKWORTH, L.; KELLEY, S. T.; THACKRAY, V. G. **Sex, puberty, and the gut microbiome.** Reproduction, v. 165, n. 2, p. R61–R74, 1 fev. 2023.

SMITS, S. A. et al. **Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania.** Science, v. 357, n. 6353, p. 802–806, 24 ago. 2017.

SOFIA, C. et al. **Síndrome do Intestino Irritável e Microbiota Intestinal Irritable Bowel Syndrome and Intestinal Microbiota.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/122915/2/358828.pdf>>.

STÜRMER, E. S.; CASASOLA, S.; COMORETTO GALL, M.; et al. **A importância dos probióticos na microbiota intestinal humana** 2012.

SUN, W. et al. **Fecal Microbiota Transplantation Can Alleviate Gastrointestinal Transit in Rats with High-Fat Diet-Induced Obesity via Regulation of Serotonin Biosynthesis.** BioMed Research International, v. 2018, 2 out. 2018.

TEIXEIRA, D. D. A. **Microbiologia Básica.** [s.l: s.n.].

TORRES, J. et al. **Crohn's Disease.** The Lancet, v. 389, n. 10080, p. 1741–1755, 2017.

TOWNSEND, G. E. et al. **Dietary sugar silences a colonization factor in a mammalian gut symbiont**. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 116, n. 1, p. 233–238, 2 jan. 2019.

TRAVAGLI, R. A. et al. **BRAINSTEM CIRCUITS REGULATING GASTRIC FUNCTION**. Annual Review of Physiology, v. 68, n. 1, p. 279–305, jan. 2006.

TURNBAUGH, P. J. et al. **An obesity-associated Gut Microbiome with Increased Capacity for Energy Harvest**. Nature, v. 444, n. 7122, p. 1027–1031, dez. 2006.

TURNBULL, A. V.; RIVIER, C. L. **Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Cytokines: Actions and Mechanisms of Action**. Physiological Reviews, v. 79, n. 1, p. 1–71, 1 jan. 1999.

VAKHARIA, K.; HINSON, J. P. **Lipopolysaccharide directly stimulates cortisol secretion by human adrenal cells by a cyclooxygenase-dependent mechanism**. Endocrinology, v. 146, n. 3, p. 1398–1402, 1 mar. 2005.

VALERI, F.; ENDRES, K. **How biological sex of the host shapes its gut microbiota**. Frontiers in Neuroendocrinology, v. 61, p. 100912, mar. 2021.

VAN DE WOUW, M. et al. **Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations**. The Journal of Physiology, v. 596, n. 20, p. 4923–4944, 28 ago. 2018.

VICARIO, M. et al. **Chronic psychosocial stress induces reversible mitochondrial damage and corticotropin-releasing factor receptor type-1 upregulation in the rat intestine and IBS-like gut dysfunction**. Psychoneuroendocrinology, v. 37, n. 1, p. 65–77, jan. 2012.

VOTH, E.; KHANNA, S. **The Integrative Human microbiome project: a mile stone in the understanding of the gut microbiome**. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, v. 14, n. 8, p. 639–642, 16 jun. 2020.

WEISS, G. A.; HENNET, T. **Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis**. Cellular and molecular life sciences : CMLS, v. 74, n. 16, p. 2959–2977, 2017.

WILLIAMS, BRIANNA B. et al. **Discovery and Characterization of Gut Microbiota Decarboxylases that Can Produce the Neurotransmitter Tryptamine**. Cell Host & Microbe, v. 16, n. 4, p. 495–503, out. 2014.

WRIGHT, D. P.; ROSENDALE, D. I.; ROBERTON, A. M. **Prevotellaenzymes involved in mucin oligosaccharide degradation and evidence for a small operon of genes expressed during growth on mucin**. FEMS Microbiology Letters, v. 190, n. 1, p. 73–79, set. 2000.

ZE, X. et al. **Ruminococcus bromii is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon**. The ISME Journal, v. 6, n. 8, p. 1535–1543, 16 fev. 2012.

ZHANG, C. et al. **Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations**. The ISME Journal, v. 6, n. 10, p. 1848–1857, 12 abr. 2012.

ZHENG, D.; LIWINSKI, T.; ELINAV, E. **Interaction between microbiota and immunity in health and disease.** Cell Research, v. 30, n. 6, p. 492–506, 20 maio 2020.

ZHU, Y. et al. **Meat, dairy and plant proteins alter bacterial composition of rat gut bacteria.** Scientific Reports, v. 5, n. 1, 14 out. 2015.

ZUCCOTTI, G. et al. **Probiotics in Clinical Practice: An Overview.** Journal of International Medical Research, v. 36, n. 1_suppl, p. 1A53A, fev. 2008.