

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Alimentação, microbioma e doenças inflamatórias intestinais**

**Susana Teresa de Matos Godinho Silva**

Dissertação orientada pela orientadora pela Professora Doutora Maria  
Henriques Lourenço Ribeiro e coorientada pela Professora Doutora Maria  
Eduardo Figueira

**Mestrado em Qualidade Alimentar e Saúde**

**2025**

**Universidade de Lisboa  
Faculdade de Farmácia**



# **Alimentação, microbioma e doenças inflamatórias intestinais**

**Susana Teresa de Matos Godinho Silva**

Dissertação orientada pela orientadora pela Professora Doutora Maria  
Henriques Lourenço Ribeiro e coorientada pela Professora Doutora Maria  
Eduardo Figueira

**Mestrado em Qualidade Alimentar e Saúde**

**2025**

## Agradecimentos

No término desta etapa não contava com tantos desafios profissionais e pessoais, que tornaram este trabalho final mais difícil de concretizar, como o falecimento dos meus pais, a quem dedico todo o esforço despendido neste mestrado.

Primeiramente, quero agradecer a compreensão, o tempo e a generosidade da Professora Doutora Maria Henriques Lourenço Ribeiro e da Professora Doutora Maria Eduardo Figueira.

Agradeço às minhas colegas de curso Daniela Vale, Inês Garcia e Patrícia Castanheira, que foram o apoio e a motivação diária, assim como as minhas colegas de trabalho que ajustaram horários para que pudesse assistir às aulas.

Por último e não menos importantes nesta jornada, agradeço aos meus amigos e irmãos, que estão sempre presentes suportando todas as minhas ausências e impaciências.

**Declaração**

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Conduta e de Boas Práticas da Universidade de Lisboa. Mais concretamente, afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude académica, que aqui declaro conhecer, e que a presente monografia atende à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo na íntegra as responsabilidades da autoria.

## Resumo

O corpo humano é constituído por bactérias cuja população é dez vezes superior ao número de células humanas, estando a maioria localizada no trato gastrointestinal. Estima-se que sejamos portadores de milhões de bactérias, fungos e vírus.

A microbiota humana refere-se à comunidade de microrganismos que vivem em todas as partes do corpo e desempenham papéis fundamentais quer na saúde humana quer nas doenças. Por outro lado, o microbioma abrange uma realidade completamente diferente: trata-se do material genético dessa comunidade. O microbioma é único em cada indivíduo, tal como uma impressão digital. É também dinâmico e vai-se modificando ao longo do ciclo de vida.

Fatores como a temperatura, humidade, nutrição, recetores do hospedeiro, stress oxidativo, resposta imunológica inata e específica contra os microrganismos bem como a competição entre estes e respetiva resistência aos produtos de secreção são fatores determinantes para a composição do microbioma de cada indivíduo.

Uma microbiota funcional resulta do equilíbrio entre as diferentes populações microbianas que coexistem. Esse equilíbrio é chamado de eubiose e, quando é alterado ocorre o que se define como disbiose, que se traduz num desequilíbrio entre as populações de bactérias benéficas e prejudiciais, dando origem a problemas de saúde.

A alteração da alimentação e a prática de dietas restritivas podem levar ao aparecimento de alterações que predisponham o hospedeiro a sintomas patológicos adicionais. Por outro lado, a suplementação com pré e probióticos pode ser útil na recuperação e manutenção da microbiota intestinal.

### **Palavras-chave:**

Microbioma; disbiose; doenças inflamatórias intestinais; alimentação.

## Abstract

The human body is made up of bacteria whose population is ten times greater than the number of human cells, most of which are found in the gastrointestinal tract. It is estimated that we carry millions of bacteria, fungi, and viruses. The human microbiota refers to the community of microorganisms that live in all parts of the body and play fundamental roles in both human health and disease. On the other hand, the microbiome covers a completely different reality: it is the genetic material of this community. The microbiome is unique to each individual, just like a fingerprint. It is also dynamic and changes throughout the life cycle.

Factors such as temperature, humidity, nutrition, host receptors, oxidative stress, innate and specific immune response against microorganisms and competition between microorganisms and their resistance to the products of their secretion are determining factors in the composition of each individual's microbiome.

A functional microbiota results from the balance between different coexisting microbial populations. This balance is called eubiosis, and when it is altered, dysbiosis occurs, which translates into an imbalance between beneficial and harmful bacteria populations, leading to health problems.

Changes in diet and restrictive diets can cause changes that predispose the host to additional pathological symptoms. On the other hand, supplementation with prebiotics and probiotics can be useful in restoring and maintaining the gut microbiota.

**Keywords:**

Microbiome; dysbiosis; inflammatory bowel diseases; diet.

## Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

**MI** - Microbioma intestinal

**DII** - Doença inflamatória intestinal

**SII** - Síndrome Inflamatória intestinal

**AGCC** - Ácidos gordos de cadeia curta

**DC** - Doença de Crohn

**CU** - Colite ulcerosa

**SIU** - Ultrassonografia intestinal

**TMF** - Transplante de microbiota fecal

**EEN** - Nutrição exclusiva entérica

**FODMAP** - Oligossacarídeos, Dissacarídeos, Monossacarídeos e Polióis Fermentáveis

**IGA** – Imunoglobulina A

**PCR** – Proteína C reativa

# Índice

Agradecimentos.....	2
Resumo .....	5
Abstract.....	6
Abreviaturas, Acrónimos e Siglas .....	7
<b><u>1.</u> Introdução .....</b>	<b>10</b>
<b><u>1.1.</u> Microbioma e microbiota intestinal.....</b>	<b>10</b>
<b><u>1.2.</u> Viroma intestinal.....</b>	<b>13</b>
<b><u>1.3.</u> Permeabilidade intestinal .....</b>	<b>14</b>
<b><u>1.4.</u> Disbiose .....</b>	<b>14</b>
<b><u>2.</u> Objetivos e Metodologia .....</b>	<b>16</b>
<b><u>3.</u> Doenças Inflamatórias Intestinais.....</b>	<b>16</b>
<b><u>3.1.</u> Definição .....</b>	<b>16</b>
<b><u>3.2.</u> Epidemiologia.....</b>	<b>17</b>
<b><u>3.3.</u> Etiologia e Fisiopatologia .....</b>	<b>17</b>
<b><u>3.4.</u> Doença de Crohn.....</b>	<b>18</b>
<b><u>3.5.</u> Colite ulcerosa.....</b>	<b>20</b>
<b><u>4.</u> Diagnóstico de Doença Inflamatória Intestinal .....</b>	<b>21</b>
<b><u>5.</u> Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal .....</b>	<b>22</b>
<b><u>5.1.</u> Transplante Fecal .....</b>	<b>25</b>
<b><u>6.</u> Modelação Alimentar &amp; Microbioma.....</b>	<b>25</b>
<b><u>6.1.</u> Dieta mediterrânica .....</b>	<b>27</b>
<b><u>6.2.</u> Dieta FODMAPs .....</b>	<b>29</b>
<b><u>6.3.</u> Hidratos de carbono.....</b>	<b>29</b>
<b><u>6.4.</u> Prebióticos.....</b>	<b>31</b>
<b><u>6.5.</u> Probióticos.....</b>	<b>32</b>
<b><u>6.6.</u> Vitamina D.....</b>	<b>34</b>
<b><u>6.7.</u> Alimentos Fermentados.....</b>	<b>34</b>
<b><u>7.</u> Promoção da saúde .....</b>	<b>36</b>
<b><u>8.</u> Conclusão e limitações do estudo.....</b>	<b>37</b>
Referências Bibliográficas .....	38

## Índice de figuras

Figura 1 - Composição da microbiota intestinal (8).....	12
Figura 2 - Microbioma saudável vs. Microbioma com disbiose (24) .....	16
Figura 3 - Esquema da sequência na intervenção para o tratamento das DII. (41) .....	24
Figura 4 - Dieta mediterrânea e dieta ocidental (48).....	28
Figura 5 - Mecanismo de ação dos probióticos nas DII.(24).....	33

# 1. Introdução

## 1.1. Microbioma e microbiota intestinal

As palavras “micro” e “bioma” são de origem grega antiga: “micro” (*μικρος*) significa pequeno, enquanto o termo “bioma” é composto pela palavra grega (*βιος*), que significa vida, modificado pela terminação “*ome*” (anglicização do grego) (1).

Em 1988, Whipps e colegas que trabalhavam na ecologia dos microrganismos da rizosfera forneceram a primeira definição do termo microbioma. Descreveram-no como uma combinação das palavras “micro” e “bioma”: uma comunidade microbiana característica, num habitat bem definido e com propriedades físico-químicas distintas (2).

Esta definição representou um avanço substancial no estudo da comunidade microbiana, pois definiu propriedades e funções distintas, bem como as suas interações com o meio, resultando na formação de nichos ecológicos específicos (1).

O desenvolvimento do microbioma começa no feto, durante a gestação, sendo este exposto a bactérias que não o afetam negativamente e que, provavelmente, constituem a base para o desenvolvimento do microbioma. No caso dos lactentes, os estudos demonstraram que o processo de desenvolvimento do microbioma é influenciado pelo tipo de parto (cesariana ou vaginal), pelo tipo de alimentação do lactente (leite materno ou fórmula), pela idade gestacional à nascença, pela hospitalização e pela utilização de antibióticos (3).

A investigação sobre o microbioma humano evoluiu para uma área florescente da investigação médica, tendo sido gastos mais de 1,7 mil milhões de dólares, nos EUA só na última década. Resultados promissores desta investigação também impulsionaram todo o “mercado do microbioma” com investimento privado em empresas e startups (3).

Os avanços no estudo dos microbiomas ambientais têm como vantagem a substituição dos químicos tóxicos na agricultura, horticultura e aquacultura no futuro. Além disso poderão estimular e uma utilização mais sustentável dos recursos ambientais, bem como melhorarão o processamento de alimentos (1).

Todos os animais, desde os cnidários até aos seres humanos, são colonizados por micróbios sendo que a maior diversidade e magnitude destes microrganismos associados ao hospedeiro reside no intestino. A relação entre o microbioma/hospedeiro pode variar de benéfica a prejudicial e as interações podem ser dependentes do

contexto, ocorrendo em toda a fisiologia e nos diferentes sistemas de órgãos do hospedeiro (4). O microbioma humano mais amplamente estudado é o do trato gastrointestinal. Nas últimas duas décadas, foram realizados estudos sobre o desenvolvimento do microbioma intestinal (MI) dos bebês e sobre as suas alterações numa série de doenças, incluindo diabetes, doenças hepáticas, cancro e, mais recentemente, doenças neurodegenerativas (3).

O intestino é inicialmente estéril, sendo favorável à colonização por aeróbios facultativos, tais como *Lactobacillus*, *Prevotella* e *Sneathia sp.* que se encontram entre os mais abundantes. À medida que o oxigénio é consumido e o ambiente se torna mais reduzido, ocorre a colonização por microrganismos por anaeróbios (5).

A aquisição de *Bacteroides* e *Bifidobacterium sp.*, que se sabe terem um papel importante na maturação da resposta imunitária, é fundamental para o desenvolvimento de um MI saudável (3).

A microbiota é constituída por bactérias, vírus, incluindo fagos, fungos, eucariotas e *Archaea*. Num intestino saudável existem mais de 1000 espécies diferentes de bactérias num intestino saudável, com a maioria a residir no lúmen do intestino grosso (3,6).

A microbiota intestinal é constituída principalmente pelos filos bacterianos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* e *Verrucomicrobia*, dos quais *Firmicutes* e *Bacteroidetes* representam aproximadamente 90% da comunidade da microbiota intestinal (Figura 1). Noventa e cinco por cento do filo *Firmicutes* é representado pelos géneros *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Ruminococcus*, enquanto *Bacteroidetes* consiste predominantemente em *Bacteroides*, *Prevotella* e, em menor grau, *Actinobacteria*, que inclui o género *Bifidobacterium* (7).

A composição do microbioma é altamente individualizada e moldada por fatores como genética, sexo, idade, etnia e fatores ambientais, tais como o consumo de medicamentos e a dieta. A singularidade do perfil do MI humana traduz-se em respostas altamente individualizadas a desafios alimentares agudos e a intervenções alimentares a longo prazo (5).

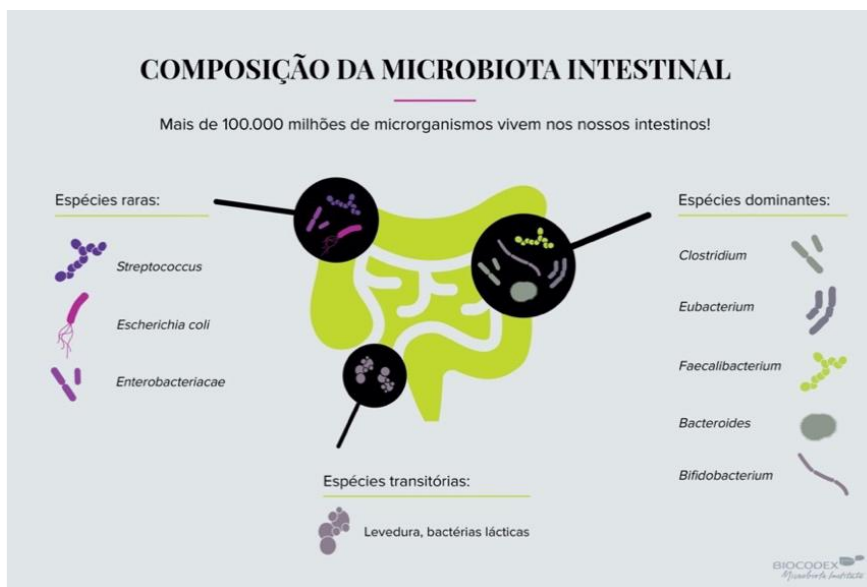


Figura 1 - Composição da microbiota intestinal (8).

Estudos demonstraram que a relação *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) (atualmente conhecida como relação *Bacillota/Bacteroidota*) tem atraído uma atenção significativa como potencial biomarcador de saúde. Uma maior proporção de F/B pode estar associada à obesidade e a distúrbios metabólicos, uma vez que os *Firmicutes* podem ser mais eficientes na extração de energia dos alimentos, contribuindo potencialmente para o aumento de peso, enquanto uma maior proporção de *Bacteroidetes* tem sido associada à magreza (8).

Além disso, foi observado um aumento da relação F/B em condições gastrointestinais, como doença inflamatória intestinal (DII) e síndrome inflamatória intestinal (SII). No entanto, a fiabilidade da relação F/B como indicador de saúde é limitada pela variabilidade individual, pela complexidade do microbioma e pelas evidências contraditórias entre os estudos (8).

O MI desempenha diversas funções essenciais para a manutenção da saúde do hospedeiro. Ajuda na digestão de hidratos de carbono complexos, sintetiza vitaminas essenciais e regula o sistema imunitário. Além disso, produz uma variedade de compostos bioativos, incluindo ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), que exercem efeitos anti-inflamatórios e contribuem para a integridade da barreira intestinal (8).

O MI tem também capacidade metabólica para regular vários compostos que atingem a circulação sanguínea, influenciando a função de outros órgãos. Esta ação é benéfica para o hospedeiro porque, como mencionado previamente, envolve o metabolismo dos hidratos de carbono e a biossíntese de vitaminas (9).

O desenvolvimento do sistema imunitário da mucosa e o desenvolvimento dos tecidos linfóides do intestino também são uma das funções do MI. Na presença de agentes estranhos ou invasores no intestino, os microrganismos presentes na microbiota produzem anticorpos IgA que são reconhecidos por células hematopoiéticas e não hematopoiéticas do sistema imunitário, desencadeando respostas fisiológicas. Uma elevada resposta de IgA pode desempenhar um papel importante no aumento da resposta do hospedeiro a organismos invasores (10).

Num estado de homeostasia o microbioma ajuda na digestão, no metabolismo e na modulação imunitária. Acredita-se que a perturbação deste estado homeostático, denominado disbiose, esteja associada a uma variedade de potenciais consequências, incluindo infecções e vários estados de doença ou condições médicas (6).

O papel do MI no metabolismo dos lípidos, tanto no consumo como na produção, está a emergir como um fator determinante para a saúde e a doença humana. As enzimas do microbioma que influenciam a saúde podem ser inibidas ou introduzidas, dependendo do contexto, e os indivíduos podem ser rastreados através de análises genéticas. Estes dados podem ser utilizados para análises mais aprofundadas na prevenção, diagnóstico e tratamento (11).

## **1.2. Viroma intestinal**

O MI é geralmente caracterizado por um ecossistema bacteriano abundante. No entanto, outros microrganismos simbióticos presentes no intestino, como vírus, também têm atraído a atenção da comunidade científica (12).

Em adultos saudáveis, o viroma intestinal compreende, geralmente, fagos, vírus eucarióticos e retrovírus endógenos humanos. Aproximadamente 90% dos vírus do intestino fazem parte do fagoma, está implicado em várias doenças crónicas. Em comparação, os vírus eucarióticos, embora menos prevalentes, têm sido amplamente pesquisados no contexto das doenças intestinais(12).

Um viroma intestinal alterado, caracterizado por um desequilíbrio nas populações virais, pode contribuir para a inflamação crónica, desencadeando as vias inflamatórias. Além disso, a disbiose viral em pacientes com DII tem sido implicada no desenvolvimento de doenças extraintestinais, como obesidade, diabetes, doença hepática e até desnutrição, estabelecendo uma possível ligação entre a saúde intestinal e mecanismos mais amplos da doença (12).

A compreensão do complexo papel do viroma intestinal pode levar a novas abordagens terapêuticas, como o transplante viral fecal e a terapia com fagos, que pretendem reequilibrar o microbioma intestinal, atenuando os sintomas da DII e prevenindo o aparecimento de comorbidades associadas (12).

### **1.3. Permeabilidade intestinal**

O intestino constitui a maior interface entre o organismo e o meio externo. A barreira intestinal é um sistema dinâmico, influenciado tanto pela composição do MI como pela atividade das ligações intercelulares, que são reguladas por hormonas, componentes alimentares, mediadores inflamatórios e pelo sistema nervoso entérico. Ao longo dos anos, tornou-se cada vez mais evidente que a manutenção de uma barreira intestinal estável é crucial impedir a entrada de várias substâncias e agentes patogénicos potencialmente nocivos no ambiente interno (13).

A rutura da barreira é designada por "intestino permeável" ou síndrome da parede intestinal permeável e parece ser caracterizada pela libertação de metabolitos bacterianos e endotoxinas, como os lipopolissacarídeos para a circulação. Esta condição, causada principalmente por infeções bacterianas, stress oxidativo, dieta rica em gordura, consumo de álcool, exposição a alergénios crónicos e disbiose, parece estar altamente relacionada com o desenvolvimento e/ou progressão de diversas doenças sistémicas metabólicas e autoimunes, incluindo obesidade, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), neurodegeneração, doença cardiovascular, doença inflamatória intestinal e diabetes *mellitus* tipo 1 (DT1). (13)

A violação da integridade da barreira intestinal e o seu funcionamento inadequado podem resultar na passagem descontrolada de componentes bacterianos, produtos do metabolismo bacteriano e substâncias nocivas, levando à inflamação sistémica (13).

A homeostase intestinal resulta da simbiose da microbiota intestinal com o tecido linfóide. Os macrófagos e as células M das placas de Peyer estão envolvidas no patrulhamento de agentes invasores no intestino evitando que este se torne permeável e desencadeie uma resposta inflamatória (10).

### **1.4. Disbiose**

A diversidade do microbioma de um indivíduo é influenciada por vários fatores, tais como a genética do hospedeiro, a via de parto, os hábitos alimentares (incluindo o consumo de leite materno), a idade, a utilização de medicamentos (por exemplo,

antibióticos ou inibidores da bomba de prótons), o consumo de álcool ou açúcar e níveis elevados de stress e ansiedade(14).

A alteração desta diversidade tem sido associada a inúmeras doenças humanas, um fenómeno conhecido como disbiose, que se caracteriza por uma perturbação na interação natural dos microrganismos, tendo implicações em diferentes órgãos através dos eixos de transmissão do metabolismo microbiano (14).

Apesar da natureza diversa destas condições, algumas características comuns da alteração da microbiota, como a redução da diversidade e o aumento de anaeróbios facultativos (como as *Enterobacteriaceae*), conduzem normalmente a uma inflamação local e sistémica descontrolada (14).

A disbiose é uma condição clínica marcada pela alteração da microbiota intestinal resultante de fatores externos e internos ao hospedeiro. Está fortemente associada a alterações gastrointestinais e extraintestinais, pelo que a sua sintomatologia é ampla e inespecífica. Até à data, persistem lacunas que dificultam um diagnóstico atempado e a prescrição do tratamento adequado (14).

A alteração da composição pode ocorrer no contexto da redução da diversidade de espécies e/ou através de alterações nas abundâncias relativas de micróbios “saudáveis” em relação aos “menos saudáveis”. Um exemplo de disbiose frequentemente descrito na literatura sobre o MI é o aumento da abundância relativa de Proteobactérias, incluindo as espécies de *Escherichia coli* e *Klebsiella* (6).

A inflamação pode ser ainda mais exacerbada com a diminuição da produção de SCFAs, como o butirato, que exercem efeitos anti-inflamatórios e ajudam a manter a integridade da barreira intestinal, como demonstra a figura 2 (6).

As doenças crónicas e metabólicas são as condições mais fortemente associadas à disbiose. Dependendo da sintomatologia e da etiologia, a disbiose é frequentemente tratada com probióticos. A disbiose, frequentemente associada à diarreia, deve ser considerada em conjunto com outros sintomas, como a distensão e a dor abdominal, assim como as condições predisponentes e os fatores de risco do doente (14).

A relação crucial entre a barreira epitelial e a modulação do sistema imunológico relacionada a micróbios em distúrbios inflamatórios imunomediados, levou a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica a reconhecer dois novos mecanismos subjacentes às condições alérgicas e autoimunes, defeitos da barreira epitelial e desregulação imunológica induzida pelo metabolismo. Quando desregulada, esta pode

alterar a produção e a função de células imunitárias, bem como as vias de sinalização envolvidas na imunidade, levando a reações inflamatórias excessivas (hipersensibilidade tipo V e tipo VI, respetivamente) (15).

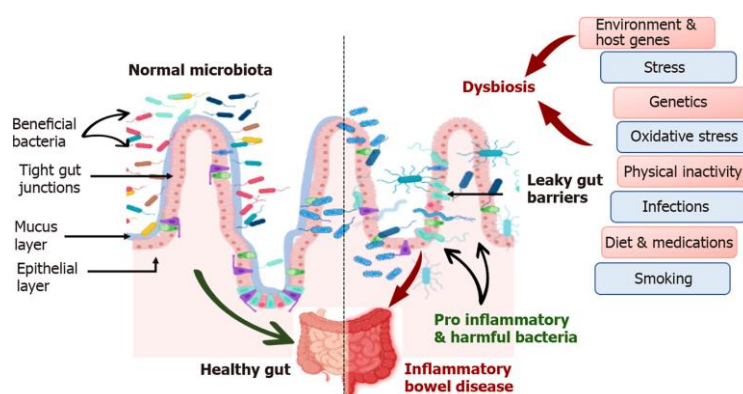


Figura 2 - Microbioma saudável vs. Microbioma com disbiose (24)

## 2. Objetivos e Metodologia

O objetivo deste trabalho é a revisão bibliográfica e a análise crítica sobre a alimentação, o microbioma e as doenças inflamatórias intestinais, com destaque para a prevenção da doença e promoção da saúde. Este objetivo geral pretende responder à questão de como a alimentação e o microbioma intestinal podem prevenir e/ou ser adjuvantes na terapêutica das doenças inflamatórias intestinais.

Foram utilizadas as seguintes plataformas: Google Académico; *Pubmed*; *Scielo* Portugal; Jornais on-line; Revistas da área das Ciências em Saúde; Editora científica digital (b-on).

A pesquisa foi centrada nas palavras-chave: Microbioma intestinal, alimentação e DII, *gut microbiome*, *inflammatory bowel disease*, *diet*, sendo os critérios de inclusão os estudos mais recentes e como critérios de exclusão os estudos publicados antes de 2019. Dos 150 artigos inicialmente pesquisados, foram selecionados 54, considerados os mais atuais e objetivos para a presente revisão.

## 3. Doenças Inflamatórias Intestinais

### 3.1. Definição

Define-se um intestino saudável do ponto de vista funcional ou clínico, como aquele que não apresenta qualquer doença ou distúrbio digestivo diagnosticado. Este ponto de vista centra-se na ausência de condições médicas detetáveis que afetem o trato gastrointestinal, como as Doenças Inflamatórias Intestinais (DII): a doença de Crohn (DC), a colite ulcerosa (CU); a Síndrome Inflamatória intestinal (SII), a doença celíaca, a doença do refluxo gastroesofágico bem como outras perturbações funcionais ou estruturais (8,16).

Esta definição é pragmática e clinicamente útil porque estabelece um critério claro, ainda que básico, para a saúde intestinal: se um indivíduo não sofre de nenhuma doença ou distúrbio gastrointestinal conhecido, o seu intestino pode ser considerado "saudável" (8).

### **3.2. Epidemiologia**

A incidência e prevalência das DII está a aumentar em todo o mundo. Estima-se que afetem mais de 2 milhões de pessoas na América do Norte e 3,2 milhões na Europa (17).

Embora a maior consciencialização da população, o acesso aos cuidados de saúde e o avanço das infraestruturas contribuam para o aumento da incidência das DII nos países recentemente industrializados, o principal fator impulsionador é a exposição ambiental associada à ocidentalização da sociedade (17).

No contexto português, os dados refletem a mesma trajetória. As projeções preveem que a prevalência de DII aumente 4-6% por ano em Portugal. Assim, em 2030, a prevalência prevista variará entre 325 e 491 por 100.000 habitantes (18).

### **3.3 Etiologia e Fisiopatologia**

Inúmeros estudos demonstraram a existência de ligações entre DII e fatores genéticos. O histórico familiar de DII constitui um fator de risco para o desenvolvimento da doença, sendo mais proeminente em pares de gémeos monozigóticos do que em pares de gémeos dizigóticos. Estudos de associação genómica identificaram mais de 200 genes associados a estas doenças, incluindo genes relacionados com respostas mediadas pelo hospedeiro ao MI (19).

Pacientes com DII apresentam assinaturas microbianas únicas, porém desordenadas, que comumente mostram reduzida diversidade bacteriana e uma

abundância diminuída de *Firmicutes*. De forma inversa, observa-se abundância significativamente de *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*, principalmente *Escherichia coli*.(20).

O resultado é uma proliferação de anaeróbios facultativos, para além de estirpes de *E. coli* invasoras e aderentes, cuja atividade é mais evidente nas zonas onde as populações bacterianas são mais elevadas (cólon) nas áreas de acumulação de material fecal (íleo terminal e reto). Além disso, o microbioma como um todo está alterado em doentes com DII quando comparado com o de indivíduos saudáveis (3).

Um dos mecanismos pelo qual o MI tem impacto na inflamação sistémica pode ser através da permeabilidade intestinal. O aumento desta permeabilidade, normalmente medido através da análise da concentração de proteínas de junção apertada ou de produtos microbianos no soro, leva a um aumento da translocação de produtos microbianos, promovendo a inflamação (21).

Os lípidos derivados de micróbios podem ser diretamente detetados pelo hospedeiro, modulando as vias imunitárias inatas e adaptativas e regulando as vias metabólicas, o que pode influenciar a progressão da inflamação crónica de doenças autoimunes, cardiovasculares e da síndrome metabólica (11).

Também uma diminuição dos organismos produtores de AGCC está normalmente associada a um aumento da permeabilidade intestinal. Pensa-se que são uma fonte de energia para os colonócitos saudáveis e que estimulam a manutenção da função de barreira intestinal, o que pode ser um dos mecanismos que explica a forma como diminuem a inflamação sistémica (21).

O recurso a antibióticos ou a falta de uma dieta variada e saudável, tem um impacto inquestionável no microbioma infantil aumentando a presença de microrganismos patogénicos, que contribuem para processos desadaptativos, como o atraso no crescimento e inflamação. Este facto foi confirmado por um estudo de coorte com crianças do Reino Unido (21).

Outro estudo realizado nos EUA demonstrou que a exposição a antibióticos nos primeiros dois anos de vida se associa a uma vasta gama de doenças, incluindo doenças alérgicas/inflamatórias, como a asma e a dermatite atópica, doenças metabólicas, incluindo a obesidade, e até perturbação de défice de atenção e hiperatividade (21).

### **3.4. Doença de Crohn**

A Doença de Crohn é uma doença intestinal inflamatória crónica, descrita pela primeira vez por Crohn, Ginzburg e Oppenheimer numa série de casos apresentada na reunião anual da Associação Médica Americana em 1932 (22).

Vários estudos identificaram influências microbianas no desenvolvimento da DC. Por exemplo, a *Mycobacteria spp.* parece estar elevada nos indivíduos com DC em comparação com os controlos saudáveis, e as infeções virais também foram apontadas como fatores contribuintes para a manifestação da doença (23).

Os doentes apresentam também elevada colonização por *Bacteroidetes* e *Escherichia coli*, associada a uma diminuição de *Firmicutes spp.* e *Faecalibacterium prausnitzii* (uma bactéria anti-inflamatória) em comparação com o microbioma de indivíduos saudáveis sem DC. As causas da disbiose não se devem simplesmente a interações bacterianas interespecíficas, mas sim a uma rede de interações polimicrobianas, incluindo interações fúngicas (23).

A inflamação da DC afeta todo o intestino, sendo o íleo distal a região mais frequentemente afetada. Os pacientes com DC apresentam períodos alternados de crises e de remissão ao longo do curso da doença. A patogénese resulta da interação de fatores ambientais, sistema imunológico, genes de suscetibilidade e alterações no microbioma do hospedeiro, levando à rutura da mucosa intestinal. O papel das células inflamatórias na manutenção da doença ativa é bem conhecido e a maioria das terapias visa interromper a cascata de citocinas inflamatórias e pró-inflamatórias (24).

Os indicadores clínicos e bioquímicos típicos de inflamação incluem dor abdominal matinal, diarreia, perda de peso, fadiga e aumento da calprotectina fecal (f-calprotectina), podendo ainda ocorrer complicações intestinais graves e manifestações extraintestinais (25).

As sequelas da inflamação crónica observada na DC podem ser devastadoras, incluindo estenoses, abscessos e fístulas que podem exigir intervenção cirúrgica. A DC pode envolver órgãos como os olhos, boca, fígado, rins ou articulações (26).

O principal objetivo do tratamento da DC é induzir a remissão, prevenir complicações e cirurgias e melhorar a qualidade de vida através do alívio dos sintomas (25).

Graças à recente caracterização detalhada do perfil de microbioma saudável, os investigadores conseguiram identificar diferenças no microbioma de doentes com DC e desenvolver novos métodos de diagnóstico de doenças com base neste perfil. Ao comparar o microbioma de doentes com DC com o de indivíduos saudáveis, é possível

identificar biomarcadores microbianos associados à doença e desenvolver testes diagnósticos mais precisos (23).

Por exemplo, a *Saccharomyces cerevisiae* apresenta uma abundância relativamente elevada em indivíduos saudáveis, mas pode estar severamente diminuída em doentes com DC. Esta pode também ser utilizada como marcador de resposta imunitária inadequada: os anticorpos anti-*S. cerevisiae* (ASCA) foram relatados como elevados em doentes com DC e utilizados como biomarcador da doença de Crohn (23).

### **3.5. Colite ulcerosa**

As causas da CU ainda não são completamente conhecidas. Alguns estudos demonstram que pessoas com risco aumentado de CU, possivelmente transmitido por membros da família, podem desenvolver a doença quando expostas a um “gatilho”, como, por exemplo, uma infeção (27).

A colite ulcerosa, também designada de colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa é uma doença crónica que consiste na inflamação do intestino e/ou úlceras do cólon (intestino grosso). Os sinais ou sintomas podem variar em intensidade, sendo ligeiros, moderados ou graves e podem ainda variar ao longo do tempo. Os mais comuns são: sangramento retal, saída de muco pelo ânus, diarreia, dor abdominal, anemia, perda de peso ou episódios de obstipação (28).

Os doentes podem também apresentar sintomas extraintestinais sendo os mais frequentes as dores articulares. A inflamação geralmente afeta grandes articulações, como ancas e joelhos, causando inchaço e dor. Podem ainda existir alterações noutros órgãos como: olhos, pele (manchas) e, menos comumente nos pulmões. Estes sintomas manifestam-se sobretudo durante os períodos de atividade da doença (surto) (27).

As complicações da CU são variadas. Na maioria dos casos, as agudizações são pouco graves e respondem bem ao tratamento; contudo, podem surgir situações potencialmente graves como cancro colorretal, existindo em último caso risco de morte (27).

Nesta patologia verifica-se uma quebra da integridade da barreira mucosa e epitelial, permitindo uma maior área de contacto entre a flora comensal e o sistema imune local que, se encontra ativado nestes doentes, existindo um maior número de células ativas do sistema imune inato, com atividade estimulatória incrementada (27).

Os macrófagos e as células dendríticas reconhecem os epítomos das bactérias comensais e, conseqüentemente, iniciam uma resposta inflamatória com produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- $\alpha$ . De facto, nestes doentes são reportados níveis elevados desta citocina, tanto no seu sangue, como nas suas fezes, corroborando a suspeita do papel preponderante do TNF- $\alpha$  na patogénese da doença (27).

Seguindo esta lógica, compreende-se que o TNF- $\alpha$  constitui um dos principais alvos terapêuticos de interesse. A circulação destas citocinas pró-inflamatórias promove o recrutamento de leucócitos, que por sua vez, libertam mais citocinas, perpetuando o ciclo inflamatório e contribuindo para a inflamação crónica (29).

## 4. Diagnóstico de Doença Inflamatória Intestinal

O diagnóstico da DII baseia-se numa combinação de sintomas, resultados analíticos, endoscópicos e histológicos. Os doentes devem fazer uma avaliação bioquímica com hemograma completo, parâmetros inflamatórios, iões, enzimas hepáticas e uma amostra de fezes para análise microbiológica, incluindo *Clostridium difficile* (30,31).

O hemograma completo pode revelar trombocitose, anemia e leucocitose. A presença de marcadores inflamatórios elevados está amplamente correlacionada com a gravidade clínica na DC, mas menos na CU, exceto no caso de colite aguda grave. No entanto, os marcadores laboratoriais de inflamação crónica podem apresentar valores normais tanto na CU como na DC. O marcador mais sensível da inflamação intestinal na DII é a calprotectina fecal (31).

Níveis baixos de marcadores inflamatórios, como a calprotectina e a lactoferrina nas fezes, são indicativos de um intestino saudável. A baixa inflamação reflete diretamente a ausência de inflamação intestinal e de doenças relacionadas (32).

No entanto, os marcadores de inflamação podem ser influenciados por uma vasta gama de fatores, incluindo infeções e alterações alimentares, podendo levar a falsos positivos. Por conseguinte, estes marcadores devem ser interpretados em conjunto com outros dados clínicos e com a análise da microbiota para uma avaliação exata(32).

Os estudos em metabolómica podem ajudar a identificar biomarcadores associados a funções específicas do MI. Foi proposta a caracterização dos perfis de ácidos biliares e/ou SCFA para diferenciar um microbioma “saudável” de um “não saudável”. Estas análises podem complementar os estudos de identificação bacteriana, confirmando não só a presença das principais bactérias, como também a sua funcionalidade (6).

Além disso, estas análises podem ser particularmente úteis na identificação de doentes que possam beneficiar de um restauro do microbioma, seja de uma forma alargada ou específica do microbioma (6).

O *MyBiome* é um teste de diagnóstico que efetua a leitura completa do genoma microbiano intestinal por meio de sequenciação massiva (*shotgun metagenomics*) permitindo realizar um estudo aprofundado, objetivo e acionável de todos os microrganismos que compõem o ecossistema intestinal (33).

Com uma colheita de amostra de fezes, o teste fornece informações detalhadas sobre os microrganismos que habitam o intestino, o impacto na saúde, quais funções chave para a saúde e como alcançar o equilíbrio através de recomendações nutricionais personalizadas (33).

Para um diagnóstico fiável de CU e DC, deve ser realizada uma ileocolonosopia com um mínimo de duas biópsias das regiões inflamadas. Além disso, biópsias adicionais de regiões não inflamadas e de todos os segmentos do cólon (incluindo o reto, especialmente na CU) são úteis no processo de diagnóstico e para diagnosticar a patologia microscópica (34).

Nenhuma característica endoscópica é específica da DC ou da CU. As características endoscópicas mais indicativas da CU incluem o envolvimento contínuo e confluyente do cólon com demarcação clara da inflamação e envolvimento rectal. Na DC, as características endoscópicas mais relevantes incluem lesões descontínuas, presença de estenoses e fístulas e, envolvimento perianal (31).

## **5.Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal**

A abordagem terapêutica das DII evoluiu de um modelo de tratamento reativo para um proativo, com vigilância frequente para a deteção precoce de recidivas da doença, a fim de prevenir complicações (22).

A ultrassonografia intestinal (SIU) é uma ferramenta de monitorização não invasiva, precisa, reprodutível, bem tolerada e preferida pelo paciente. A sua tolerabilidade, acessibilidade e natureza não invasiva permitem repetibilidade ao longo de várias fases do tratamento. Notavelmente, o SIU é altamente sensível a alterações que ocorrem em resposta à terapia, melhorando o prognóstico e os resultados (22).

A SIU demonstrou ser altamente comparável à tomografia computadorizada (TC) e à ressonância magnética (RM) na deteção de complicações relacionadas com a doença,

com a vantagem adicional de fornecer resultados em tempo real e permitindo a visualização direta da motilidade intestinal. Além disso, a SIU é realizada principalmente por gastroenterologistas e especialistas em DII, o que reduz o tempo de tomada de decisão médica e acelera a remissão da doença (22).

Nas últimas décadas, a calprotectina fecal, tem recebido grande atenção como marcador para o diagnóstico e tratamento não invasivo das DII. Muitos estudos investigaram a eficácia da calprotectina fecal nas áreas de diferenciação de DII de SII e na predição das atividades endoscópicas e histológicas de DII, e na predição de recorrência da doença. Embora alguns desses estudos tenham relatado resultados promissores, outros mostraram limitações significativas (35).

Atualmente, a integração da inteligência artificial (IA) e da visão médica abriu novas perspectivas para o diagnóstico e tratamento em endoscopia, histologia e avaliação da barreira intestinal. A informatização automatizada de imagens tanto, *in vivo* como *ex vivo*, representa um avanço significativo na definição da cicatrização da barreira intestinal (36).

Vários estudos que combinam IA e diagnóstico auxiliado por computador, com cromoendoscopia virtual e endoscopia de ultra-ampliação demonstraram que a análise baseada em IA da arquitetura microvascular da mucosa colorretal pode prever a atividade inflamatória histológica, bem como o risco de recidiva em pacientes com colite ulcerativa. A fusão de IA e tecnologia endoscópica avançada pode permitir a avaliação da barreira vascular *in vivo* (36).

O tratamento das DII visa reduzir a inflamação e controlar os sintomas, recorrendo ao uso de medicamentos como anti-inflamatórios (aminossalicilatos e corticosteroides), imunossuppressores e biológicos. A cirurgia pode ser necessária em casos graves, e a adaptação da dieta desempenha um papel fundamental. No entanto, muitos doentes apresentam resistência às terapêuticas atuais, como imunossuppressores, produtos biológicos e corticosteroides, ou experimentam uma resposta inicial que não é sustentada, ao longo do tempo, figura 3 (37).

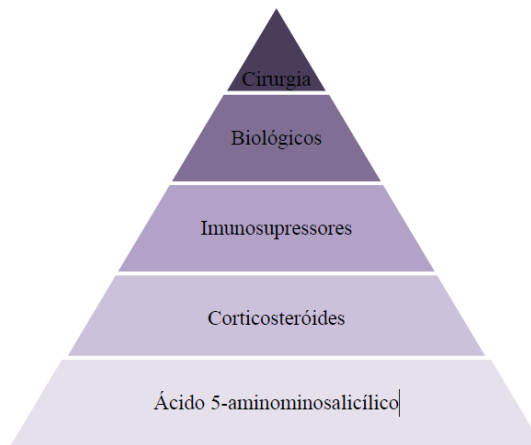


Figura 3 - Esquema da sequência na intervenção para o tratamento das DII. (41)

A falha das terapias existentes contribui para a progressão da doença, diminui a qualidade de vida dos pacientes, aumenta os custos de saúde e está associado a uma maior mortalidade. Este cenário enfatiza a necessidade urgente de uma compreensão mais profunda dos mecanismos patogênicos subjacentes, juntamente com uma abordagem holística e multimodal de estratificação dos pacientes. Tais esforços são cruciais para identificar novos alvos terapêuticos eficazes, abrindo caminho para estratégias de gestão personalizada da doença (15).

Além das terapias convencionais, há um interesse crescente no potencial da microecologia, do transplante de microbiota fecal e de tratamentos adjuvantes na colite ulcerosa. Por exemplo, as plantas como *Aloe vera* (L.) Burm.f. (*Asphodelaceae, aloe*) e *Prunus humilis* Bunge têm demonstrado eficácia na reparação das barreiras físicas e imunológicas (29).

Essas plantas aumentam a expressão de mucina, promovem a abundância de bactérias benéficas e aumentam a expressão gênica relacionada com a IgA em ratos com colite induzida por sulfato de dextrana sódica (DSS). Essas intervenções podem oferecer opções terapêuticas alternativas ou complementares para pacientes com CU, particularmente aqueles que procuram remédios naturais ou que apresentam efeitos adversos associados a medicamentos convencionais (29).

Algumas espécies microbianas têm sido fortemente associadas a efeitos anti-inflamatórios, em particular, a *Faecalibacterium prausnitzii*. Estes microrganismos merecem ser investigados mais aprofundadamente em estudos prospectivos de grande escala, que podem por sua vez, apoiar ensaios clínicos de terapias prebióticas e probióticas (38).

É importante destacar que os marcadores inflamatórios, como a calprotectina fecal, ou a proteína C reativa (PCR), também são utilizados para avaliar a atividade inflamatória. Estes marcadores integram mecanismos regulatórios bidirecionais complexos e estão envolvidos em múltiplos processos sobrepostos, relacionados com a infecção e a manutenção da homeostasia no organismo (38).

## 5.1. Transplante Fecal

O transplante de microbiota fecal (TMF) tem sido amplamente reconhecido como uma abordagem para determinar o papel causal do microbioma em modelos de doenças relacionadas com a disbiose intestinal, assim como uma nova abordagem terapêutica da doença. A viabilidade do microbioma nas fezes e a sua transferência bem-sucedida dependem de vários fatores relacionados com os dadores, recetores e ambientes laboratoriais (39).

A seleção adequada de pacientes para os quais o TMF é eficaz constitui uma questão crucial. Embora o TMF seja atualmente eficaz no tratamento da infecção recorrente por *Clostridium difficile*, a sua aplicação noutras condições é limitada por escassez de dados. Os efeitos a longo prazo do TMF permanecem pouco definidos, não estando claro se esta intervenção oferece apenas melhoria transitória ou uma modificação duradoura (29).

Foi demonstrado que o TMF restaura a diversidade bacteriana em pacientes com CDI recorrente e, por este motivo, é atualmente recomendado nas diretrizes de prática clínica para esta indicação. O TMF experimental também tem sido usado para uma variedade de condições associadas à disbiose fora da CDI, incluindo a doença do enxerto contra o hospedeiro, doenças oncológicas e descolonização de organismos multirresistentes (6).

## 6. Modelação Alimentar & Microbioma

Nas últimas décadas, os padrões alimentares alteraram-se significativamente no mundo ocidental com o aumento do consumo de alimentos ultraprocessados, geralmente hipercalóricos, pobres em fibras e ricos em gorduras saturadas, sal e hidratos de carbono refinados. Esta mudança tem contribuído para inúmeras consequências negativas para a saúde, incluindo obesidade, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares (40).

Enquanto os regimes alimentares influenciam o microbioma a longo prazo, as intervenções alimentares de curta duração também demonstraram capacidade de alterar rapidamente a sua composição. Num estudo com dez participantes, foi avaliada a composição taxonómica (metagenómica) e a expressão (metatranscriptómica) do microbioma após cinco dias consecutivos de uma dieta à base de produtos de origem vegetal ou de origem animal (41).

A dieta rica em produtos de origem animal diminuiu os níveis das espécies que metabolizam os polissacáridos vegetais e aumentou os das bactérias tolerantes à biliar, o que se refletiu nos dados metatranscriptómicos, mostrando uma compensação entre o metabolismo dos hidratos de carbono e o das proteínas (41).

Outro estudo, que incluiu a recolha diária de fezes e registos alimentares de 24 horas, em 34 indivíduos durante 17 dias, demonstrou que uma maior diversidade alimentar se associa à maior estabilidade do microbioma (41).

Dado o impacto da dieta na composição da microbiota intestinal, como na produção de metabolitos microbianos, é plausível que o impacto da dieta sobre a saúde e a doença possa dever-se, em parte, a mecanismos dependentes da microbiota intestinal (40).

Embora o papel do MI na nutrição e na saúde seja reconhecido há várias décadas, os avanços e a maior acessibilidade às tecnologias estimularam a convergência entre as ciências do microbioma e da nutrição, numa das áreas mais promissoras da investigação nas ciências da saúde. Os dois campos partilham semelhanças, tanto nas doenças e estados fisiológicos estudados como nas abordagens experimentais utilizadas (42).

Praticamente todas as doenças crónicas relacionadas com a dieta têm sido igualmente associadas ao microbioma, reforçando o seu papel como mediador do efeito da dieta sobre o risco de doença. Embora a ciência do microbioma, análoga ao campo da nutrição, ter sofrido de uma dependência excessiva em estudos correlacionais que não permitem estabelecer causalidade em humanos, observa-se que os fenótipos patológicos induzidos pela dieta em modelos animais são frequentemente dependentes do microbioma. Estas evidências fornecem uma forte justificação científica para incorporar o MI na investigação nutricional e na formulação de diretrizes alimentares (42).

As orientações alimentares fornecem recomendações sobre alimentos, grupos de alimentos e padrões alimentares que previnam doenças crónicas e promovam a saúde

da população em geral. Embora as orientações tenham origem em diferentes países com culturas alimentares diversas, existe consenso de que mais de metade da dieta deve ser composta por vegetais, frutas e cereais, preferencialmente integrais complementados por porções menores de proteína de origem animal (peixe, carnes magras, aves, ovos e laticínios) e/ou de origem vegetal (leguminosas, frutos secos). (42)

A percepção de que a saúde não é influenciada apenas por alimentos isolados, mas sobretudo pelas interações e efeitos sinérgicos entre diferentes grupos alimentares, tem levado a uma reorientação das diretrizes nutricionais, como se observa nas Dietary Guidelines for Americans 2020–2025 (Comité Consultivo de Diretrizes Dietéticas, 2020) e no Guia Alimentar do Canadá (42).

Além de promover a saúde ou reduzir a predisposição para doenças, a dieta pode também desempenhar um papel terapêutico. Entre os exemplos mais estudados encontram-se: a nutrição entérica exclusiva (EEN) no tratamento da DC; a dieta pobre em FODMAP para a SII; e uma dieta isenta de glúten para a doença celíaca (40).

## **6.1. Dieta mediterrânica**

As interações entre alimentos são relevantes também pelos seus efeitos no MI, tendo havido um interesse significativo na forma como os padrões alimentares, especialmente aqueles com benefícios comprovados para a saúde, como a dieta mediterrânica (DM), influenciam a saúde do hospedeiro através de alterações na composição e funcionalidade do microbioma (17, 14).

A DM é caracteriza-se por uma elevada ingestão de alimentos de origem vegetal, e minimamente processados e uma baixa ingestão de alimentos de origem animal, altamente processados, como ilustrado na figura 4. Estudos longitudinais, observacionais e intervencionais, têm demonstrado a sua influência positiva sobre a composição do MI (41).

Muitos dos alimentos incluídos na DM contêm polifenóis, um grupo complexo composto por milhares de moléculas, incluindo ácidos fenólicos, flavonoides, lignanas, ligninas, cumarinas e estilbenos. Estes compostos, presentes em frutos vermelhos, vegetais, chá, café, vinho, cacau, azeite, nozes e sementes, funcionam como químicos de defesa das plantas (41).

Estima-se que apenas 10% dos polifenóis da dieta são metabolizados e absorvidos no intestino delgado, enquanto o restante passa para o cólon, onde é metabolizado pelo MI (41).

A DM tem sido associada a várias alterações metabólicas favoráveis, incluindo melhorias na sensibilidade à insulina, efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, redução do colesterol plasmático, da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e do risco de doenças cardiovasculares (40).

Este padrão alimentar inclui fitonutrientes de alimentos vegetais, gorduras poliinsaturadas ômega-3 presentes em peixes gordos e nozes, gorduras insaturadas como azeite, grãos integrais ricos em fibras e baixo consumo de carne vermelha. A adesão à DM está relacionada a uma redução nos marcadores inflamatórios e, portanto, pode ser promissora como estratégia terapêutica em pacientes com DII. Evidências sugerem que a adesão à DM reduz a incidência de DC e CU (43).

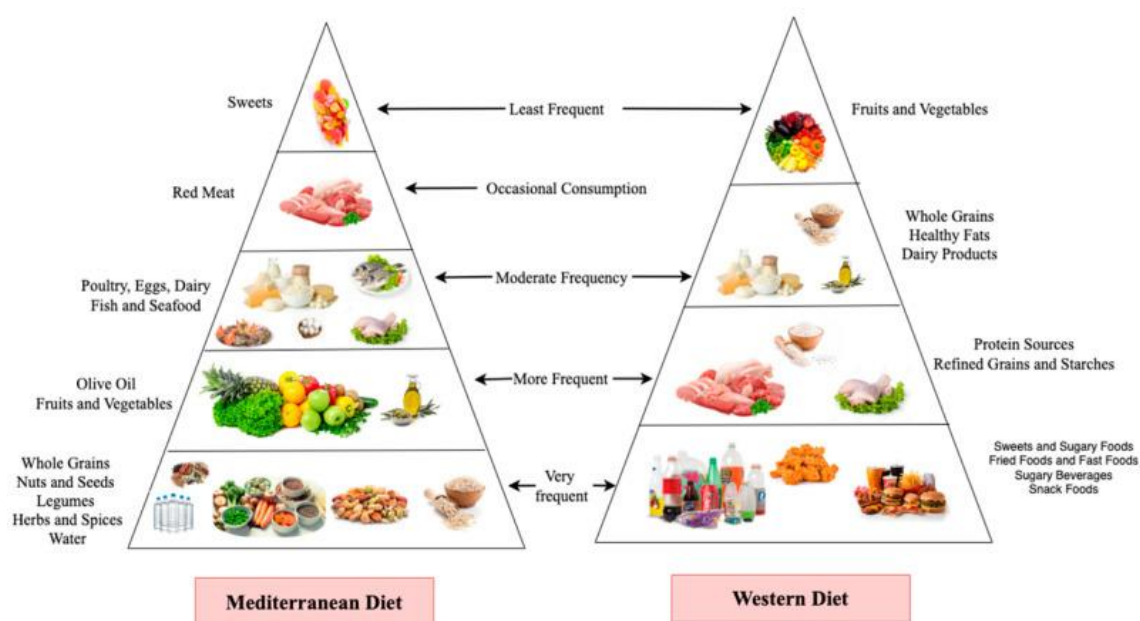


Figura 4 - Dieta mediterrânea e dieta ocidental (48).

Os estudos de microbiologia nutricional têm o potencial de fornecer uma compreensão mais holística da alimentação, ao revelar a importância da interação entre a dieta e a saúde intestinal. Estes avanços permitem complementar as diretrizes alimentares existentes, promovendo intervenções mais personalizadas e eficazes, contribuindo assim para a prevenção e tratamento de doenças relacionadas com a dieta (42).

## 6.2. Dieta FODMAPs

A dieta com baixo teor de oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis fermentáveis (FODMAPs) limita a ingestão destes compostos. Os produtos ricos em FODMAPs passam para o intestino sem sofrer alterações e, devido às suas propriedades osmóticas, contribuem para o aumento da retenção de água no intestino delgado. No intestino grosso, são fermentados pelas bactérias intestinais, produzindo gases em excesso e causando dor, desconforto e distensão abdominal (44).

Estes componentes não digeríveis nos alimentos podem provocar sintomas em doentes com DII semelhantes aos da síndrome do intestino irritável (SII). Vários estudos em doentes adultos com DC e CU demonstraram que uma dieta baixa em FODMAP (LFD) reduziu sintomas semelhantes aos da SII e melhorou a qualidade de vida dos doentes (45).

Num seguimento de seis semanas, Prince et al. demonstraram melhoria na maioria dos sintomas relacionados com a DII, como dor abdominal, distensão abdominal e diarreia, em 72% dos doentes com DC e 78% dos doentes com CU sem inflamação ativa, em comparação com a dieta padrão (46).

A dieta com baixo teor de FODMAPs é também considerada no tratamento do sobrecrescimento bacteriano do intestino delgado (SIBO), condição que acompanha frequentemente doentes com DII. A SIBO caracteriza-se pela presença excessiva de bactérias no intestino delgado, provocando disbiose (47).

No entanto, a exclusão de alimentos ricos em FODMAPs pode aumentar o risco de desenvolvimento de deficiências de nutrientes, nomeadamente de hidratos de carbono complexos, cálcio, ferro, zinco, ácido fólico, vitamina D, bem como compostos com propriedades antioxidantes, como flavonoides, carotenoides, antocianinas e ácidos fenólicos. Garantir a ingestão adequada de alimentos que compensem estas deficiências é fundamental para manter o equilíbrio nutricional neste tipo de dieta (44).

## 6.3. Hidratos de carbono

A maioria dos hidratos de carbono digeríveis é absorvida no intestino delgado, enquanto certos hidratos de carbono indigeríveis, incluindo amidos resistentes e fibras alimentares, são suscetíveis de fermentação pelos microrganismos intestinais, especialmente no cólon (7).

Dietas ricas em fibra alimentar têm sido associadas a benefícios significativos para a saúde humana. A fibra consiste geralmente em hidratos de carbono complexos de origem vegetal que não são digeríveis pelo organismo. Pode ser classificada com base na solubilidade, fermentabilidade, estrutura, viscosidade e fonte alimentar (40).

A fibra solúvel dissolve-se em água e pode ser fermentada pela microbiota no cólon, gerando AGCCs. A fibra insolúvel não se dissolve, confere volume às fezes e tem menor potencial fermentativo. No entanto, alguns tipos de fibras insolúveis, como o amido resistente, podem ser fermentados pelos micróbios intestinais no cólon (40).

As fibras altamente fermentáveis, como o  $\beta$ -glucano, a inulina e galacto-oligosacáridos, apresentam efeitos comprovados na composição da microbiota e na produção de metabolitos intestinais. Por outro lado, as fibras insolúveis, embora parcialmente fermentadas, contribuem principalmente para a consistência das fezes e para o tempo de trânsito intestinal (7).

Uma dieta rica em fibras, equilibrada e rica em alimentos integrais, fornece não só nutrientes essenciais ao hospedeiro, mas também nutre um MI saudável (48).

Em contrapartida, muitos ingredientes alimentares processados têm efeitos prejudiciais na barreira intestinal, reduzindo a diversidade da composição da microbiota intestinal, promovendo condições como obesidade, além de predispor à inflamação intestinal em indivíduos suscetíveis. Assim, as escolhas alimentares devem considerar o impacto sobre o MI, sendo este aspeto particularmente importante para pacientes com DII (49).

Ensaio clínicos randomizados (ECRs) recentes demonstraram que o consumo de cereais integrais reduz significativamente os níveis plasmáticos de proteína de ligação a lipopolissacarídeos, fator de necrose tumoral alfa, interleucina 6 (IL-6) e proteína C-reativa (40).

A diminuição da ingestão de fibra alimentar e proteínas de origem vegetal ou animal pode afetar negativamente a espessura da camada de muco. Inversamente, dietas ricas em gorduras saturadas comprometem a integridade da barreira intestinal ao reduzir a proteína de junção apertada ocludina (49).

A ingestão excessiva de açúcares simples e de emulsificantes também prejudica negativamente a barreira intestinal, promovendo a expansão de bactérias líticas de mucina, como *Akkermansia muciniphila*, o que leva ao afinamento da camada de muco. Adicionalmente, alguns componentes alimentares, como a gordura do leite, promovem

o crescimento de *Proteobacteria*, bactérias que produzem compostos tóxicos para as células epiteliais intestinais (49).

## 6.4 Prebióticos

Vários termos são utilizados para definir subconjuntos de fibras alimentares com base nos seus efeitos na modulação do MI. Os prebióticos referem-se a ingredientes alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro ao estimular seletivamente o crescimento e/ou atividade de uma ou de um número limitado de bactérias já presentes no cólon, ajudando a melhorar a saúde do hospedeiro (49).

Geralmente, os prebióticos são hidratos de carbono de cadeia curta que escapam à digestão, mas são utilizados como substratos para o crescimento de probióticos no trato gastrointestinal superior. Outros compostos, que não são classificados como hidratos de carbono, também podem apresentar efeitos prebióticos, como é o caso de flavonóis derivados do cacau (50).

Os prebióticos estão amplamente presentes em diversas plantas, incluindo cebola, espargos, alho, chicória, aveia e trigo, que induzem as atividades metabólicas existentes no cólon ao estimular o crescimento bacteriano no intestino (50).

O desenvolvimento industrial de prebióticos é uma prioridade para melhorar a qualidade dos alimentos e a saúde humana. Vários alimentos funcionais contêm prebióticos, incluindo bolachas, doces, adoçantes, iogurte congelado, entre outros. No Japão, produtos de saúde alimentar utilizam prebióticos específicos, como a lactulose, lactossacarose e oligossacarídeos. Outros exemplos de alimentos prebióticos são os iogurtes, cereais, bolachas ricas em fibra, bolos, molhos, bebidas em pó, massas, barras de cereais, fórmulas infantis, pão e diversos sumos de fruta (50).

Estudos demonstraram que os prebióticos aumentaram os níveis de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, ambos conhecidos por serem microrganismos benéficos cuja abundância se encontra reduzida em doentes com DC, conforme evidenciado em modelos pré-clínicos (23).

A administração de inulina enriquecida com oligofrutose demonstrou modular o microbioma, promovendo aumentos de *Bifidobacterium longum*, correlacionados positivamente com a redução da gravidade da doença. Adicionalmente, observou-se um aumento dos níveis de butirato e outros ácidos gordos de cadeia curta, conhecidos pelos seus efeitos anti-inflamatórios (23).

## 6.5. Probióticos

De acordo com a Associação Científica Internacional de Probióticos e Prebióticos, os probióticos são microrganismos vivos que proporcionam benefícios à saúde quando consumidos em quantidades adequadas (48).

As estirpes mais comuns atualmente disponíveis como probióticos e que apresentam efeitos benéficos para a saúde são o *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*), estirpes de *Lactobacillus* e *Pediococcus* (51).

Os mecanismos moleculares associados aos efeitos benéficos destes probióticos incluem a produção de butirato, imunoglobulina A (IgA), formação AGCC e proteínas de sinalização estimulatórias; redução da secreção de citocinas pró-inflamatórias; aumento da expressão de mucina-2; aumento da autofagia e aumento da sobre-regulação das defensas, figura 5 (51).

Após serem introduzidos no corpo humano, os probióticos não produzem apenas metabolitos anti-inflamatórios para regular negativamente fatores inflamatórios como IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  e vias de sinalização relevantes como a via NF- $\kappa$ B, mas também auxiliam na inibição do crescimento de agentes patogênicos, reparando a barreira intestinal e regulando a diferenciação e proliferação de linfócitos naïve (48).

Para serem eficazes, os probióticos devem ser capazes de sobreviver ao ambiente altamente ácido do trato gastrointestinal. A tolerância aos ácidos é, portanto, uma das características mais desejáveis na seleção de espécies bacterianas para suplementos probióticos (52).

Esta característica popularizou os Lactobacilos, pela sua capacidade inerente de colonizarem o epitélio do intestino delgado. Uma avaliação *in vitro* de *Propionibacterium* lácteo também mostrou uma eficiência promissora como probiótico, comprovando a viabilidade a pH 2,0. No entanto, os resultados de uma análise *in vitro* das taxas de sobrevivência gástrica de vários probióticos comerciais revelaram que mesmo as estirpes que deveriam resistir à proteção entérica, não eram viáveis quando administradas com o estômago vazio (52).

A recuperação do microbioma humano após o tratamento com antibióticos é muito lenta e incompleta, podendo levar anos para uma plena recuperação. Por isso, os probióticos são frequentemente prescritos para minimizar os impactos negativos no MI e os efeitos adversos relacionados com o tratamento pós-antibiótico (49).

Estudos demonstraram que, após 7 dias de tratamento com antibióticos, os probióticos ajudam na reconstituição do microbioma da mucosa e na recuperação do transcriptoma do hospedeiro em humanos saudáveis. Em contraste, o transplante autólogo de microbioma fecal (FMT), alcança uma recuperação rápida e quase completa tanto do microbioma da mucosa como do transcriptoma intestinal (49).

Os probióticos são conhecidos por promover a saúde ao estimular a microbiota intestinal nativa, reforçando a imunidade do hospedeiro, reduzindo os níveis de colesterol e desempenhando diversas outras funções benéficas. Além disso, os seus metabolitos, como o ácido láctico e o peróxido de hidrogénio - também conhecidos como pós-bióticos – segregados por estes microrganismos, podem ser de imensa importância como antimicrobianos contra uma vasta gama de bactérias patogénicas (50).

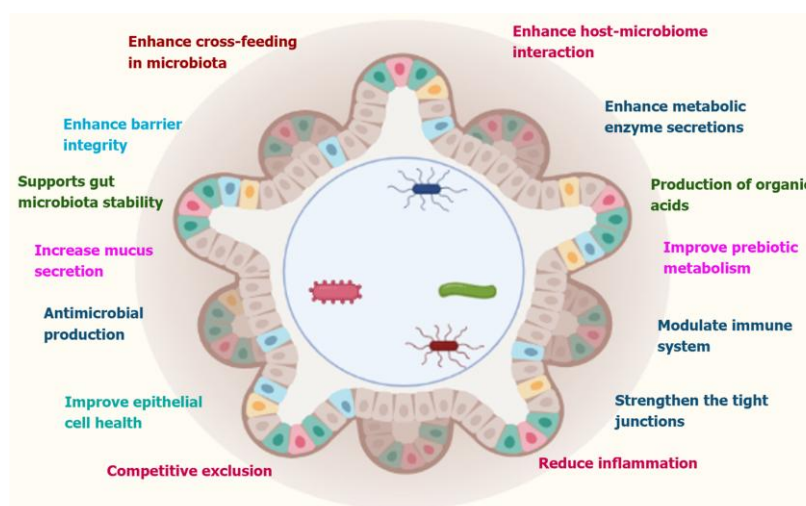


Figura 5 - Mecanismo de ação dos probióticos nas DII.(24)

A Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) declarou que várias estirpes de bactérias lácticas probióticas (BAL) podem ser consideradas como tendo o estatuto QPS - “Presunção Qualificada de Segurança”. Estas estirpes são geralmente aplicadas como culturas iniciais para fermentações nas indústrias alimentares, incluindo produtos à base de vegetais, cereais, lácteos e à base de carne (50).

Vários estudos identificaram estirpes probióticas benéficas *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que estão reduzidas na DC. Por isso, a reposição destes organismos pode ajudar a reduzir a gravidade da doença e os danos na mucosa (23).

Vários estudos, em modelos animais de DII e em humanos, demonstram que os probióticos exercem os seus efeitos através de vários mecanismos. Entre estes incluem-se: regulação negativa de genes e interferência nas vias de sinalização responsáveis

pela produção de citocinas pró-inflamatórias, aumento da produção de proteínas necessárias para a integridade epitelial e redução do crescimento e colonização de agentes patogénicos (23).

## **6.6. Vitamina D**

As vitaminas são cofatores nas reações do metabolismo energético, participando também no metabolismo bacteriano dando suporte direto a certos tipos de microrganismos, aumentando a sua prevalência ou facilitando funções biológicas. Os efeitos indiretos incluem a modificação da resposta imune do hospedeiro ou a suscetibilidade à infeção, especialmente no intestino (53).

O microbioma também é um produtor de vitaminas, contribuindo assim para o aumento de micronutrientes e a estabilidade das comunidades bacterianas no intestino. Assim, as vitaminas podem ter efeitos bidirecionais, diretos ou indiretos no MI sem serem utilizadas como fonte de energia (53).

A ligação entre a vitamina D e DII foi comprovada em vários estudos, que revelaram uma deficiência desta vitamina em pacientes com DII. Por exemplo, baixos níveis plasmáticos de 25(OH)D estão associados a um risco aumentado de cirurgia e hospitalização relacionadas à DII, enquanto valores adequados parecem reduzir o risco de cirurgia relacionada à DC. Valores insuficientes de vitamina D estão associados à maior atividade da doença e menor qualidade de vida em pacientes com DC (53).

No entanto, são necessários mais estudos que comprovem o impacto da suplementação de vitamina D no curso da doença. Acredita-se que os fatores que contribuem para a deficiência de vitamina D na DII incluem diminuição da exposição ao sol, redução da ingestão alimentar e redução da absorção intestinal (53).

## **6.7. Alimentos Fermentados**

Os alimentos fermentados fazem parte da dieta humana há quase 10.000 anos e o seu nível de diversidade no século XXI é substancial. O crescente interesse deve-se à identificação de peptídeos bioativos e metabolitos microbianos presentes nestes alimentos, que podem afetar positivamente a saúde humana (54).

Cada alimento fermentado alberga normalmente uma população distinta de microrganismos. Uma vez ingeridos, os nutrientes e microrganismos dos alimentos fermentados podem sobreviver para interagir com o MI (54).

A fermentação é o processo pelo qual os álcoois, o dióxido de carbono e/ou os ácidos orgânicos são produzidos por microrganismos, principalmente a partir de açúcares e em condições predominantemente anaeróbias, para a produção de energia (54).

A acumulação de álcool e ácidos orgânicos e o aumento associado da acidez dos substratos alimentares inibem o crescimento de outros microrganismos e a atividade das enzimas no sistema alimentar, reduzindo assim a taxa de deterioração e resultando em alimentos com maior prazo de validade (54).

Os alimentos fermentados, definidos como alimentos produzidos através do crescimento microbiano desejável e conversões enzimáticas, têm muitas vezes propriedades nutricionais melhoradas. Temos como exemplos: o kefir, o iogurte, a kombucha, o tempeh, a chucrute e o kimchi (42).

Os alimentos fermentados estão em primeiro lugar entre as tendências alimentares atuais e gozam de uma popularidade substancial em todo o mundo. São servidos crus, contendo frequentemente um grande número de micróbios vivos considerados seguros (42).

Embora a função principal da fermentação dos alimentos gire em torno da melhoria da segurança alimentar e do prolongamento do prazo de validade, estes alimentos estão associados a benefícios para a saúde (54).

Se forem utilizadas estirpes bacterianas autóctones do trato gastrointestinal humano, os probióticos podem colonizar com sucesso durante longos períodos. Tal estratégia poderia diversificar o microbioma, mas esta não foi testada de forma sistemática. No entanto, foi feita uma proposta para explorar recomendações dietéticas para a ingestão diária de micróbios vivos para a promoção da saúde (42).

Algumas investigações revelaram fortes associações entre o consumo de produtos lácteos fermentados, o controlo do peso, a redução do risco de doença cardiovascular, diabetes tipo 2 e a mortalidade. Por outro lado, o aumento do metabolismo da glicose e a redução da dor muscular após exercício de resistência aguda é verificada como consequência do consumo de leite fermentado (54).

Adicionalmente, o consumo de kimchi foi associado a efeitos antidiabéticos e anti-obesidade, enquanto o consumo de diferentes alimentos fermentados foi associado a alterações no humor e na atividade cerebral (54).

## 7. Promoção da saúde

A importância da dieta como um fator ambiental que desempenha um papel na saúde e na doença humana é indiscutível, com certos padrões alimentares que geralmente promovem a saúde, enquanto outros estão associados a doenças. As intervenções dietéticas também foram desenvolvidas para ajudar no tratamento de doenças. Os mecanismos pelos quais a dieta regula estas respostas foram bem caracterizados para algumas doenças, como a obesidade, a DCV e a doença celíaca, entre outras (40).

A dieta tem efeitos diretos na fisiologia do hospedeiro, bem como efeitos indiretos mediados pela microbiota e pelo seu metaboloma. Os efeitos dietéticos diretos a longo prazo na fisiologia do hospedeiro podem ser positivos ou negativos, dependendo da dieta (40).

Embora a ciência do microbioma, análoga ao campo da nutrição, tenha sofrido com a excessiva dependência de estudos correlacionais que não conseguem atribuir causalidade em humanos, os fenótipos patológicos induzidos pela dieta em modelos animais são frequentemente dependentes do microbioma. Estas descobertas fornecem uma forte justificação científica para incorporar o MI na investigação nutricional e nas diretrizes alimentares (42).

Todas as diretrizes recomendam que os alimentos ricos em açúcar adicionado, sal e gordura saturada sejam limitados ou evitados, com alguns países a referirem-se especificamente à eliminação de alimentos ultraprocessados e/ou embalados (42).

A dieta desempenha um papel significativo no tratamento das DII influenciando a resposta inflamatória. Entre os alimentos dietéticos, a nutrição entérica teve resultados mais promissores, melhorando o estado inflamatório dos doentes (37).

As dietas restritivas foram eficazes no controlo de sintomas e remissão clínica, mas foram associadas a efeitos inconclusivos nos marcadores inflamatórios. A variabilidade genética e os múltiplos fatores de risco a que cada indivíduo está exposto sugerem que não existe uma dieta universal que possa ser aplicável a todos os doentes. Por isso, uma dieta personalizada deverá ser mais útil. São necessários mais estudos para determinar a abordagem dietética ideal para gestão da DII e dos sintomas associados (37).

## 8. Conclusão e limitações do estudo

Um microbioma equilibrado é essencial para a absorção de nutrientes e para a defesa contra agentes patogênicos, por outro lado, um desequilíbrio (disbiose) está associado a várias patologias, incluindo as doenças inflamatórias intestinais, obesidade, diabetes ou doenças autoimunes e mentais.

Fatores como a dieta, o estilo de vida e o uso de medicamentos podem alterar a composição da microbiota. Entre eles, destaca-se o papel de uma alimentação rica em fibras e da prática de atividade física, ambos reconhecidos como benéficos para a saúde intestinal.

Apesar dos avanços significativos na investigação, definir um microbioma intestinal saudável continua a ser um desafio formidável. A substancial variabilidade interindividual, influenciada por fatores como a genética, a dieta, o ambiente e o estilo de vida, complica o estabelecimento de uma norma universal.

Para além disso, a escassez de dados longitudinais dificulta a compreensão, uma vez que são essenciais para elucidar a dinâmica temporal do MI e as suas implicações para a saúde. Ademais, a relação bidirecional entre a microbiota intestinal e o sistema imunitário do hospedeiro, o metabolismo e a saúde geral constitui um desafio multifacetado que exige uma investigação exaustiva.

As doenças crónicas estão na ordem do dia, pela sua complexidade e pela sua génese multifatorial. A integração e interação do microbioma com estas doenças, tem auxiliado tanto o diagnóstico como o tratamento das mesmas. Assim, uma alimentação variada, completa e equilibrada, aliada ao consumo de pré e probióticos, tornam-se determinantes na manutenção do microbioma equilibrado e, conseqüentemente, na promoção da saúde.

## Referências Bibliográficas

1. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MCC, Charles T, et al. Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020 Dec 30;8(1):103.
2. Whipps J, Lewis K, Cooke R. Mycoparasitism and plant disease control. *Fungi Biol Control Syst*, editor. Vol. Burge M. Manchester University; 1988. 161–187 p.
3. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*. 2022 Dec 6;130(12):690–705.
4. Kuziel GA, Rakoff-Nahoum S. The gut microbiome. *Current Biology [Internet]*. 2022 Mar 28;32(6):R257–64. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2022.02.023>
5. Ustianowska K, Ustianowski Ł, Machaj F, Gorący A, Rosik J, Szostak B, et al. The Role of the Human Microbiome in the Pathogenesis of Pain. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 31;23(21):13267.
6. Bidell MR, Hobbs AL V., Lodise TP. Gut microbiome health and dysbiosis: A clinical primer. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2022 Nov 7;42(11):849–57.
7. Jardon KM, Canfora EE, Goossens GH, Blaak EE. Dietary macronutrients and the gut microbiome: a precision nutrition approach to improve cardiometabolic health. *Gut [Internet]*. 2022 Jun 1;71(6):1214. Available from: <http://gut.bmj.com/content/71/6/1214.abstract>
8. Van Hul M, Cani PD, Petitfils C, De Vos WM, Tilg H, El-Omar EM. What defines a healthy gut microbiome? *Gut*. 2024 Nov;73(11):1893–908.
9. Reddel S, Putignani L, Del Chierico F. The Impact of Low-FODMAPs, Gluten-Free, and Ketogenic Diets on Gut Microbiota Modulation in Pathological Conditions. *Nutrients*. 2019 Feb 12;11(2):373.
10. Toor D, Wsson MK, Kumar P, Karthikeyan G, Kaushik NK, Goel C, et al. Dysbiosis Disrupts Gut Immune Homeostasis and Promotes Gastric Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 May 16;20(10):2432.
11. Brown EM, Clardy J, Xavier RJ. Gut microbiome lipid metabolism and its impact on host physiology. *Cell Host Microbe*. 2023 Feb;31(2):173–86.
12. Wu Y, Cheng R, Lin H, Li L, Jia Y, Philips A, et al. Gut virome and its implications in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease. *BMC Med*. 2025 Mar 26;23(1):183.
13. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, Lopetuso LR, Scaldaferrri F. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med [Internet]*. 2024;19(2):275–93. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03374-w>
14. Carías Domínguez AM, de Jesús Rosa Salazar D, Stefanolo JP, Cruz Serrano MC, Casas IC, Zuluaga Peña JR. Intestinal Dysbiosis: Exploring Definition, Associated

- Symptoms, and Perspectives for a Comprehensive Understanding — a Scoping Review. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2025 Feb 5;17(1):440–9.
15. Iacucci M, Santacroce G, Majumder S, Morael J, Zammarchi I, Maeda Y, et al. Opening the doors of precision medicine: novel tools to assess intestinal barrier in inflammatory bowel disease and colitis-associated neoplasia. *Gut*. 2024 Oct;73(10):1749–62.
  16. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022 Apr 23;7(1):135.
  17. Ananthakrishnan AN, Kaplan GG, Ng SC. Changing Global Epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases: Sustaining Health Care Delivery Into the 21st Century. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020 May;18(6):1252–60.
  18. Santiago M, Magro F, Correia L, Portela F, Ministro P, Lago P, et al. What forecasting the prevalence of inflammatory bowel disease may tell us about its evolution on a national scale. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019 Jan 21;12.
  19. Saez A, Gomez-Bris R, Herrero-Fernandez B, Mingorance C, Rius C, Gonzalez-Granado JM. Innate Lymphoid Cells in Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Jul 16;22(14):7618.
  20. Shen Q, Huang Z, Yao J, Jin Y. Extracellular vesicles-mediated interaction within intestinal microenvironment in inflammatory bowel disease. *J Adv Res*. 2022 Mar;37:221–33.
  21. Bradley E, Haran J. The human gut microbiome and aging. *Gut Microbes*. 2024 Dec 31;16(1).
  22. Krugliak Cleveland N, St-Pierre J, Kellar A, Rubin DT. Clinical Application of Intestinal Ultrasound in Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2024 Feb 20;26(2):31–40.
  23. Gowen R, Gamal A, Di Martino L, McCormick TS, Ghannoum MA. Modulating the Microbiome for Crohn’s Disease Treatment. *Gastroenterology*. 2023 Apr;164(5):828–40.
  24. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn’s disease inflammation and recurrence. *Biol Direct*. 2020 Dec 7;15(1):23.
  25. Grønbaek IMB, Halkjær SI, Møllerup S, Hansen EH, Paulsen SJ, Engel S, et al. The effects of probiotic treatment with *Bifidobacterium breve*, Bif195 for small intestinal Crohn’s disease and the gut microbiome: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut Pathog*. 2025 Apr 9;17(1):19.
  26. Zonna X, Banta C, Hossein-Javaheri N. The Association Between Crohn’s Disease and Patient Response to Yeast: A Review of the Literature. *Gastroenterol Insights*. 2024 Dec 10;15(4):1064–74.
  27. Porter RJ, Kalla R, Ho GT. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. *F1000Res*. 2020 Apr 24;9:294.

28. Kucharzik T, Koletzko S, Kannengießer K, Dignaß A. Ulcerative Colitis—Diagnostic and Therapeutic Algorithms. *Dtsch Arztebl Int.* 2020 Aug 17;
29. Matsuoka K. Fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis. *Immunol Med.* 2021 Jan 2;44(1):30–4.
30. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Sep 10;6(1):74.
31. Maaser C, Sturm A, Vavricka SR, Kucharzik T, Fiorino G, Annese V, et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis.* 2019 Feb 1;13(2):144-164K.
32. Van Hul M, Cani PD, Petitfils C, De Vos WM, Tilg H, El-Omar EM. What defines a healthy gut microbiome? *Gut.* 2024 Nov;73(11):1893–908.
33. Synlab. Synlab Solutions in Diagnostics. 2024 [cited 2025 May 23]. Microbioma intestinal: saiba sobre a sua importância para a manutenção da saúde. Available from: <https://www.synlab-sd.com/blog/saude-e-bem-estar-pt/microbioma-intestinal-saiba-sobre-a-sua-importancia-para-a-manutencao-da-saude/>
34. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):3–25.
35. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S, Maniati M, Vaghari-Tabari M. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clinica Chimica Acta.* 2020 Nov;510:556–65.
36. Kuroki T, Maeda Y, Kudo S ei, Ogata N, Iacucci M, Takishima K, et al. A novel artificial intelligence–assisted “vascular healing” diagnosis for prediction of future clinical relapse in patients with ulcerative colitis: a prospective cohort study (with video). *Gastrointest Endosc.* 2024 Jul;100(1):97–108.
37. Sabo CM, Simiras C, Ismaiel A, Dumitrascu DL. Diet and Gut Inflammation: The Effect of Diet on Inflammatory Markers in Inflammatory Bowel Disease – A Scoping Review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases.* 2023 Sep 28;32(3):402–10.
38. Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, Naderpoor N. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Oct 19;17(20):7618.
39. Bokoliya SC, Dorsett Y, Panier H, Zhou Y. Procedures for Fecal Microbiota Transplantation in Murine Microbiome Studies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Sep 21;11.
40. Perler BK, Friedman ES, Wu GD. The Role of the Gut Microbiota in the Relationship Between Diet and Human Health. *Annu Rev Physiol.* 2023 Feb 10;85(1):449–68.
41. Valles-Colomer M, Menni C, Berry SE, Valdes AM, Spector TD, Segata N. Cardiometabolic health, diet and the gut microbiome: a meta-omics perspective. *Nat Med.* 2023 Mar 17;29(3):551–61.

42. Armet AM, Deehan EC, O'Sullivan AF, Mota JF, Field CJ, Prado CM, et al. Rethinking healthy eating in light of the gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2022 Jun;30(6):764–85.
43. Fiorindi C, Russo E, Balocchini L, Amedei A, Giudici F. Inflammatory Bowel Disease and Customized Nutritional Intervention Focusing on Gut Microbiome Balance. *Nutrients*. 2022 Oct 3;14(19):4117.
44. Godala M, Gaszyńska E, Zatorski H, Matecka-Wojcieszko E. Dietary Interventions in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2022 Oct 12;14(20):4261.
45. Reznikov EA, Suskind DL. Current Nutritional Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Improving Clinical Remission Rates and Sustainability of Long-Term Dietary Therapies. *Nutrients*. 2023 Jan 28;15(3):668.
46. Chey WD, Keefer L, Whelan K, Gibson PR. Behavioral and Diet Therapies in Integrated Care for Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(1):47–62.
47. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM, Chey WD, Keefer LA, Long MD, et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *American Journal of Gastroenterology*. 2021 Jan;116(1):17–44.
48. Tie Y, Huang Y, Chen R, Li L, Chen M, Zhang S. Current insights on the roles of gut microbiota in inflammatory bowel disease-associated extra-intestinal manifestations: pathophysiology and therapeutic targets. *Gut Microbes*. 2023 Dec 18;15(2).
49. Zhang P. Influence of Foods and Nutrition on the Gut Microbiome and Implications for Intestinal Health. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 24;23(17):9588.
50. Yadav MK, Kumari I, Singh B, Sharma KK, Tiwari SK. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2022 Jan 11;106(2):505–21.
51. Roy S, Dhaneshwar S. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. *World J Gastroenterol*. 2023 Apr 14;29(14):2078–100.
52. Weinstein N, Garten B, Vainer J, Minaya D, Czaja K. Managing the Microbiome: How the Gut Influences Development and Disease. *Nutrients*. 2020 Dec 29;13(1):74.
53. Pham VT, Dold S, Rehman A, Bird JK, Steinert RE. Vitamins, the gut microbiome and gastrointestinal health in humans. *Nutrition Research* [Internet]. 2021;95:35–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0271531721000580>
54. Leeuwendaal NK, Stanton C, O'Toole PW, Beresford TP. Fermented Foods, Health and the Gut Microbiome. *Nutrients*. 2022 Apr 6;14(7):1527.