

Jéssica Filipa Lopes Gonçalves

Influência da Dieta Mediterrânica na Microbiota

Intestinal Humana

Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2020

Influência da Dieta Mediterrânica na Microbiota Intestinal Humana

Jéssica Filipa Lopes Gonçalves

Influência da Dieta Mediterrânica na Microbiota
Intestinal Humana

Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Saúde

Universidade Fernando Pessoa

Porto 2020

Jéssica Filipa Lopes Gonçalves

Influência da Dieta Mediterrânica na Microbiota Intestinal Humana

Declaro para os devidos efeitos ter atuado com integridade na elaboração deste Trabalho de Projeto, atesto a originalidade do trabalho, confirmo que não incorri em plágio e que todas as frases que retirei de textos de outros autores foram devidamente citadas ou redigidas com outras palavras e devidamente referenciadas na bibliografia.

(Jéssica Filipa Lopes Gonçalves)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do grau
de licenciado em Ciências da Nutrição.

Orientadora:

Prof.^a Doutora Maria João Coelho

I. Agradecimentos

Em primeiro lugar à minha família, particularmente aos meus pais, por estarem sempre ao meu lado, darem-me força nos momentos mais difíceis e apoiarem-me ao longo destes anos. Sinto-me grata por me ensinarem a lutar pelos meus sonhos, sem eles, eu não seria a pessoa que hoje sou.

Ao meu namorado, pelo amor incondicional, pelo carinho, pela compreensão, pela paciência e por acreditar em mim e nunca me deixar desistir.

Às minhas amigas da faculdade, pela companhia e momentos excepcionais, pela ajuda e apoio ao longo destes anos, tanto nos bons como nos maus momentos, nas vitórias e nos fracassos, sem dúvida, sem elas teria sido muito mais difícil.

À minha orientadora, prof.^a Doutora Maria João Coelho, pelo crucial apoio no desenvolvimento deste trabalho, pela sua disponibilidade, pelas ideias, opiniões e comentários prestados bem como pela sua compreensão ao longo da realização deste trabalho.

Por último, a todos os que cruzaram o meu caminho e que de alguma forma contribuíram para o meu crescimento e evolução tanto a nível pessoal como a nível profissional.

A todos o meu bem-haja!

Índice

Índice de Tabelas _____	VII
Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas _____	VIII
Resumo _____	X
Abstract _____	XI
1. Introdução _____	1
2. Metodologia _____	3
3. Microbiota intestinal humana _____	4
3.1. Funções da microbiota intestinal humana _____	9
3.2. Desenvolvimento da microbiota intestinal humana _____	9
3.3. Fatores que influenciam a composição da microbiota intestinal humana _____	12
4. Probióticos e prebióticos _____	13
5. Disbiose _____	16
6. A dieta mediterrânea e a microbiota intestinal _____	17
7. Conclusões _____	23
9. Referências bibliográficas _____	25

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Composição e concentração da microbiota, de algumas regiões do trato gastrointestinal _____ 5

Tabela 2 - 10 princípios da dieta mediterrânea _____ 17

Índice de Figuras

Figura 1 - Diagrama de fluxo _____ 3

Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas

AG – Ácidos gordos

AGCC – Ácidos gordos de cadeia curta

GALT – Gut-associated lymphoid tissue (Tecido linfóide associado ao intestino)

IgA – Imunoglobulina A

LPS – Lipopolissacarídeo

MUFA – Ácidos gordos monoinsaturados

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAMs – Péptidos antimicrobianos

PCR – Proteína C reativa

PUFA – Ácidos gordos polinsaturados

TLR4 – Troll-like 4

TMAO - Trimetilamina N-ido

UNESCO – Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura

Influência da Dieta Mediterrânica na Microbiota Intestinal Humana

Jéssica Gonçalves¹, Maria João Coelho²

¹Estudante finalista do 1º ciclo de Ciências da Nutrição da Universidade Fernando Pessoa

²Orientadora do Trabalho Complementar. Docente da Universidade Fernando Pessoa

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Rua Carlos da Maia, 296 | 4200 – 150 Porto

Tel. +351 225074630; E-mail: 35241@ufp.edu.pt

Contagem de palavras: 9914

Número de tabelas:2

Número de figuras: 1

Resumo

A dieta mediterrânea é um padrão alimentar típico dos países que se localizam no redor do mar mediterrâneo, está fortemente associada a uma boa qualidade de vida. Atualmente a saúde intestinal humana encontra-se associada ao desenvolvimento de diversas doenças.

Este artigo tem como primordial objetivo a realização de uma revisão da literatura sobre a influência da dieta mediterrânea na microbiota intestinal humana.

Este artigo apresenta-se na forma de revisão da literatura sobre a dieta mediterrânea e a microbiota intestinal humana, estabelecendo-se uma ponte entre ambas.

Realizaram-se pesquisas bibliográficas nas bases de dados PubMed, Scielo e Science Direct.

A riqueza em fibras e hidratos de carbono complexos da dieta mediterrânea parece afetar de forma benéfica a microbiota intestinal humana. A dieta é capaz de promover o desenvolvimento e crescimento dos microrganismos existentes, protegendo o indivíduo do aparecimento de diversas doenças metabólicas.

Conclui-se que esta dieta tem a capacidade de modular a microbiota intestinal humana trazendo benefícios para a saúde do hospedeiro, prevenindo o aparecimento de doenças e a melhoria de diversos sintomas relacionados com a disbiose.

Palavra-chave

Dieta Mediterrânea; Microbiota Intestinal Humana; Prebióticos; Probióticos.

Abstract

The Mediterranean diet is a typical food pattern of countries located around the Mediterranean Sea and it is associated with good quality of life. It is known that diet has influence on human intestinal health and consequently with the development of several diseases.

This article aims to review the literature in order to identify the influence of the Mediterranean diet on the human intestinal microbiota. In this sense, a bibliographic search were carried out in the PubMed, Scielo and Science Direct databases.

The high content of fibre and complex carbohydrates present on the Mediterranean diet has a strong beneficial effect on intestinal microbiota.

Furthermore, this food pattern promote the development and growth of existing microorganisms as well as preventing the appearance of several metabolic diseases.

In conclusion the Mediterranean diet is able to positive modulate the intestinal microbiota, preventing it from dysbiosis and bringing benefits to the health of the host.

Key-words

Mediterranean Diet; Human Intestinal Microbiota; Prebiotics; Probiotics.

1. Introdução:

Quando falamos em dieta mediterrânica não devemos considerar apenas o seu valor nutricional e a alimentação, mas, ter em mente outros fatores nomeadamente: a cultura, a história, a gastronomia, entre outros aspetos.

O padrão alimentar mediterrânico é caracterizado pelo elevado consumo de alimentos de origem vegetal, tais como, cereais pouco refinados, produtos hortícolas, fruta, leguminosas secas e frescas e frutos secos e oleaginosos.

Privilegia o consumo de produtos frescos, pouco processados e locais, tendo em atenção à sazonalidade dos mesmos, a utilização do azeite virgem extra como principal fonte de gordura para cozinhar ou temperar os alimentos, o consumo moderado de laticínios, e promove o consumo frequente de pescado e menos frequente de carnes vermelhas (1).

A água deve ser a bebida de eleição, podendo acompanhar as refeições principais com um baixo e moderado consumo de vinho. Este padrão alimentar apresenta também um método de confeção culinária simples, e promove a convivência entre as pessoas à mesa, sejam elas familiares ou amigos. Faz parte ainda deste padrão alimentar a prática de atividade física diária (1,2).

A dieta mediterrânica está associada a uma melhor qualidade de vida em termos de saúde. A adesão a esta dieta poderá resultar numa redução da mortalidade, sobretudo ao nível das doenças cardiovasculares e poderá influenciar benéficamente doenças tais como a obesidade, diabetes *mellitus* e doenças neurodegenerativas (1,3–5).

Nestes últimos anos, tem havido um grande interesse de pesquisa e de estudos sobre a microbiota intestinal humana.

Atualmente, sabe-se que a microbiota intestinal humana tem uma elevada influência no estado de saúde do indivíduo, estando fortemente ligada a diversos tipos de doenças. É seguro afirmar que o ser humano apresenta 10 vezes mais células bacterianas do que as próprias células, encontrando-se, entre outros, na pele, na cavidade nasal e oral, no trato gastrointestinal e urogenital. O maior depósito de células bacterianas é no trato gastrointestinal (6–10).

Entramos em contacto, pela primeira vez, com as bactérias no parto quando o bebé passa pelo canal vaginal da mãe, sendo este, o influenciador da ativação do sistema imunitário do recém-nascido. O nascimento por via vaginal permite que o bebé adquira uma flora

bacteriana com determinados géneros, tais como, *Bacteroides*, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (6,10–14).

Os bebés que nascem por cesariana são primeiramente colonizados por bactérias existentes na pele (13) e no ambiente hospitalar (10,14).

O segundo contacto ocorre durante a amamentação. O leite materno apresenta compostos que são capazes de alimentar as bactérias do intestino do bebé, conhecidos por prebióticos. A Organização Mundial de Gastroenterologia classifica os prebióticos como “substâncias alimentares (consistem fundamentalmente em polissacarídeos não-amido e oligossacarídeos mal digeridos pelas enzimas humanas) que nutrem um grupo seletivo de microrganismos que povoam o intestino. Favorecem mais a multiplicação das bactérias benéficas do que das prejudiciais.”(15).

Desta forma o consumo de alimentos prebióticos promove a alimentação e o crescimento das bactérias intestinais.

Com o crescimento do bebé e a introdução e diversificação alimentar, a microflora intestinal tende a modificar-se e a estabilizar na idade adulta (16). O tipo de alimentação durante a infância pode influenciar e desenvolver consequências na idade adulta, desde o tipo de colónias existentes no intestino, assim como, o aparecimento de doenças crónicas e metabólicas (9,17).

A elaboração deste trabalho tem como objetivo a recolha e sistematização de informação já existente acerca do tema, juntando toda a informação importante e similar entre vários estudos e criar deste modo uma revisão bibliográfica rica e consistente. A mesma incluirá estudos antigos e mais recentes, fortalecendo o tema e enriquecendo-o com informação científica atual.

2. Metodologia:

O presente trabalho baseia-se numa revisão bibliográfica sobre a influência da dieta mediterrânea na microbiota intestinal humana, sendo desta forma, um trabalho de matriz teórica, não tendo ocorrido qualquer tipo de trabalho prático experimental, para a sua concretização.

A pesquisa bibliográfica de artigos científicos e outras publicações circunscreve-se à última década. últimos. Foi realizada em fontes de pesquisa científica, tais como: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Science Direct (<http://www.sciencedirect.com/>) e Scielo (<https://scielo.org/pt/>). Estas bases de dados fornecem compilação dos artigos científicos publicados na área da saúde. As palavras que foram utilizadas para proceder à pesquisa foram: microbiota intestinal humana, dieta mediterrânea, influência da dieta no cólon, probióticos, prebióticos.

Para tornar a pesquisa mais específica utilizaram-se vários critérios, tais como, o interesse para o tema em estudo, artigos científicos e de revisão escritos em inglês, português e francês, realizados em humanos e publicados nos últimos 10 anos.

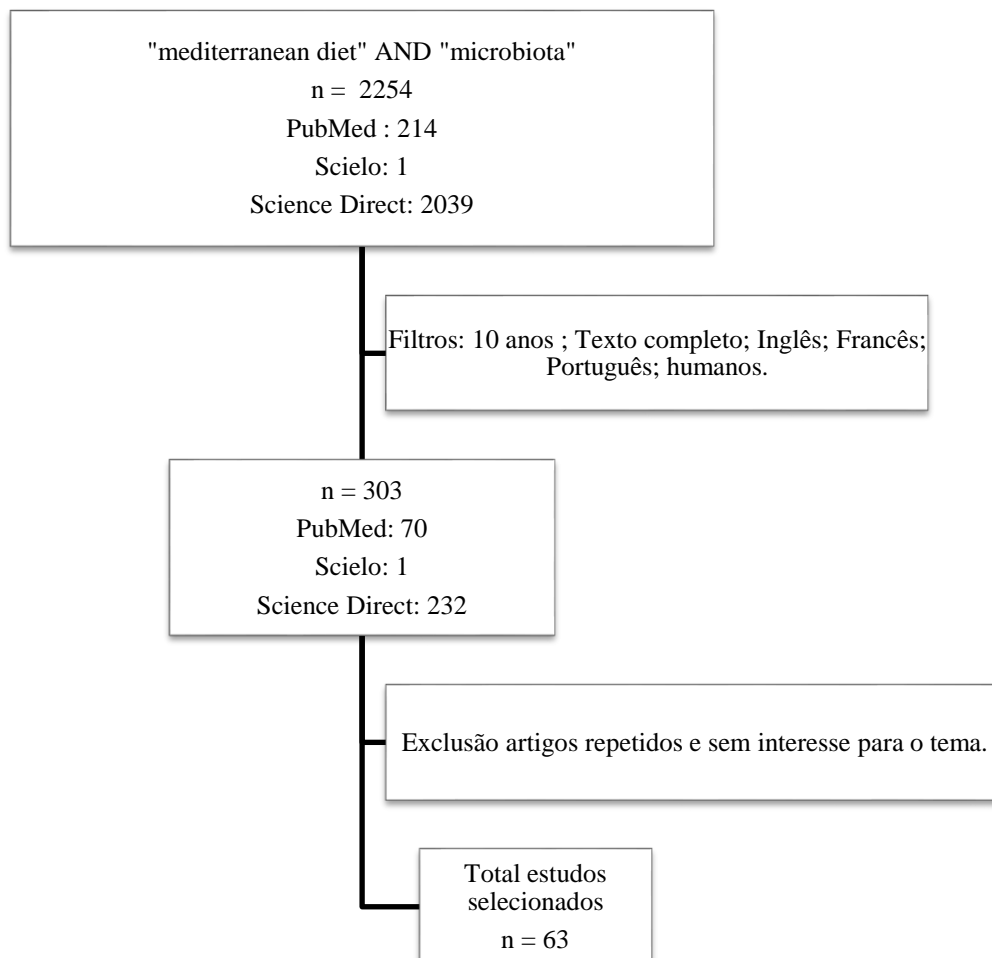


Figura 1. Diagrama de fluxo

3. Microbiota intestinal humana

O intestino representa o habitat da microbiota intestinal humana, este divide-se em duas partes, o intestino delgado e o intestino grosso. O intestino delgado é responsável pela digestão e absorção de nutrientes já o intestino grosso é responsável pela absorção da água e a formação de fezes (14).

A microbiota intestinal consiste no conjunto de espécies de microrganismos que vivem no trato digestivo dos animais. A microbiota intestinal humana encontra-se na interface da parte interna e externa do intestino. Esta localização permite-lhe aceder à superfície da mucosa intestinal e do lúmen, onde há alimentos parcialmente digeridos. O intestino é composto por tecido linfóide, sendo ele o *gut-associated lymphoid tissue* (GALT). O GALT tem como funcionalidade retransmitir os sinais da superfície da mucosa para o resto do corpo (6).

O trato gastrointestinal é revestido pela mucina (muco intestinal) que, por sua vez, é segregado pelas células caliciformes concedendo proteção ao epitélio de um contacto direto com a microbiota (18).

A microbiota intestinal humana apresenta um papel fundamental em processos metabólicos fisiológicos, nutricionais e imunológicos (4,9,19–23).

A sua relação com o hospedeiro é simbiótica, pois o hospedeiro fornece o local e alimentos para o seu crescimento e a microbiota intestinal garante o desenvolvimento adequado do sistema imunológico e do tecido intestinal conferindo proteção ao organismo (23–25).

O sistema intestinal humano é muito complexo e dinâmico, existem cerca de 36000 espécies de bactérias diferentes, fungos, *archaea* e vírus. Os filos bacterianos predominantes são Firmicutes (géneros *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*), Bacteroidetes (géneros *Bacteroides*, *Prevotella*), *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* e *Actinobacteria* (géneros *Bifidobacterium*) (Tabela 1). As espécies bacterianas predominantes e mais comuns pertencem aos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* que desempenham um papel fundamental na digestão dos alimentos e ocupam um nicho de cerca de 90% da microbiota intestinal (6,7,25–34,8,35–39,9,10,14,18–20,23).

Tabela 2 - Composição e concentração da microbiota, de algumas regiões do trato gastrointestinal ((adaptado de Sartor, 2008))

Estômago 0 - 10²	<i>Lactobacillus</i> <i>Candida</i> <i>Streptococcus</i> <i>Helicobacter pylori</i> <i>Peptostreptococcus</i>
Duodeno 10²	<i>Streptococcus</i> <i>Lactobacillus</i>
Jejuno 10²	<i>Streptococcus</i> <i>Lactobacillus</i>
Íleo proximal 10³	<i>Streptococcus</i> <i>Lactobacillus</i>
Íleo distal 10⁷ - 10⁸	<i>Clostridium</i> <i>Streptococcus</i> <i>Bacteroides</i> <i>Actinomyces</i> <i>Corynebacteria</i>
Cólon 10¹¹ - 10¹²	<i>Bacteroides</i> <i>Clostridium</i> (grupos IV e XIV) <i>Bifidobacterium</i> <i>Enterobacteriaceae</i>

À partida, estes são os organismos que estão presentes na maioria dos indivíduos, mas as proporções em que eles se apresentam variam de indivíduo para indivíduo, devido ao estilo de vida e à alimentação de cada um. As populações apresentam diferentes maneiras de comer, proveniente da forma como obtém o alimento, devido a esses diferentes hábitos é possível determinar através da composição microbiota intestinal humano o tipo de dieta que apresenta (40).

O peristaltismo intestinal, o ácido clorídrico que provém do estômago e a concentração elevada em sais biliares levam a que haja uma contagem baixa de microrganismos no intestino delgado. À medida que se vai progredindo do duodeno até ao íleo, a densidade bacteriana vai aumentando (41).

As bactérias mais frequentemente encontradas no duodeno e no jejuno são dos géneros *Streptococcus* e *Lactobacillus*, muito semelhante à microbiota do estômago, pois estas estruturas encontram-se muito próximas e no duodeno existem as secreções biliares e pancreáticas que são responsáveis pela acidez (42).

A porção seguinte, o íleo, apresenta uma microbiota com predomínio dos géneros *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* e *Bifidobacterium* e no cólon pode ser encontrada uma quantidade maior e mais complexa de microrganismos anaeróbios como

Bacteroides, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* e *Clostridium*, isto porque há uma diminuição progressiva da acidez, permitindo a existência de mais microrganismos (42).

As principais bactérias pertencentes aos Firmicutes são as classes *Bacilli*, *Clostridia* e *Mollicutes* e as principais bactérias pertencentes aos Bacteroidetes são as classes *Bacteroides*, *Flavobacteria* e *Sphingobacteria* (7).

As bactérias do género *Clostridium* são capazes de estimular o sistema imunológico, regular a absorção de nutrientes, o metabolismo do hospedeiro e a sua fisiologia assim como também intervêm na produção de vitaminas e enzimas e ainda intervêm na formação de compostos ideais para a alimentação da mucosa e renovação celular (14,37).

As bactérias pertencentes ao género *Bacteroides* encontram-se associados à proteína e gordura animal e o *Prevotella* encontra-se associado a uma dieta rica em hidratos de carbono mas pobre em carne e laticínios (4,5,43–47,7,9,14,18–20,22,38).

Um estudo realizado por Francesca de Filippis e colaboradores (2016), demonstrou que existe uma correlação entre o consumo de frutas e vegetais e a abundância de *Prevotella* na microbiota intestinal (4,14,40,47,48). Neste sentido, uma dieta rica em hidratos de carbono complexos promove o crescimento do género *Bifidobacterium* e uma ingestão elevada de gordura saturada promove o crescimento de bactérias do filo Firmicutes (5,8,10,27,28,33,34,45,47,49), aumentando as subespécies *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve* e *Bifidobacterium thetaiotaomicron* e diminuição das espécies oportunistas como *Mycobacterium avium* subespécie *paratuberculose* e *Enterobacteriaceae* (33).

A dieta ocidental apresenta uma predominância na microbiota intestinal humana do filo Firmicutes. As dietas ricas em gorduras aumentam a secreção biliar para facilitar a digestão dos lípidos (36,47). Os ácidos biliares expelidos pela bÍlis têm propriedades antimicrobianas (9), sendo que níveis reduzidos podem estar associados à inflamação e ao aumento de bactérias (36).

A ingestão excessiva de açúcar desencadeia a proliferação de bactérias patogénicas tais como o *Clostridium difficile* e *Clostridium perfringens*, levando a um aumento da produção biliar (33).

Em indivíduos obesos há uma maior proporção de Firmicutes, comparativamente com indivíduos saudáveis (5,10,28,29,50).

Ao longo dos anos e após a realização de vários estudos, as *Bifidobacterium* têm sido associadas à fortificação da proteção da mucosa intestinal contra os seres patogênicos e, por esse motivo, têm sido frequentemente utilizadas como suplementos probióticos (13,27,48), conferindo desta forma, proteção contra a síndrome metabólica, a obesidade, a diabetes tipo 2 e o cancro (5).

Têm-se verificado estudos para encontrar nutrientes e alimentos com capacidade seletiva, que promovam o crescimento de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (7), os cereais integrais (5).

Os diferentes padrões alimentares, são oriundos de diferentes regiões geográficas contribuindo para uma microflora mais diversificada (19,20,27,37,46,51).

Os estudos científicos já realizados demonstram que existem diferenças entre a microbiota intestinal humana de um indivíduo saudável em comparação com um indivíduo obeso (28,47).

A alimentação que cada ser humano apresenta, fornece energia tanto para o hospedeiro como para as bactérias residentes no trato gastrointestinal (19). Desta forma, a dieta é considerada um dos principais fatores ambientais que é capaz de modular a diversidade e a funcionalidade da microbiota intestinal (8,9,20,26,38,45).

Os hidratos de carbono são uma importante fonte de energia para as bactérias do intestino (5). O amido (homopolissacarídeo de glicose) é facilmente fermentável, a frutose apresenta uma taxa de fermentação diferente da glicose e a celulose é um hidrato de carbono com uma baixa taxa de fermentação (30,49).

Os produtos resultantes da fermentação intestinal de hidratos de carbono não digeridos são os ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), sendo eles o acetato (50-60%), o propionato (20-25%) e o butirato (15-25%), que funcionam como substratos energéticos para as células intestinais (1,5,30,32–34,36–39,45,48,17,52–54,18,20,22,23,26,28,29) e são capazes de modular a síntese lipídica, estimulada pelo acetato ou inibida pelo propionato (28). O acetato alimenta a lipogénese especialmente nos músculos enquanto que o propionato entra na gliconeogénese no fígado (18,47,55).

O acetato e o butirato diminuem a produção de citocinas pró-inflamatórias (23,35).

As bactérias do filo Bacteroidetes produzem mais acetato e propionato, enquanto que as bactérias do filo Firmicutes produzem maior quantidade de butirato (20,55). Uma maior

proporção de Bacteroidetes encontra-se relacionado com o aumento de ingestão de fibras e proteínas vegetais, associado a uma maior adesão à dieta mediterrânea (18,32,34).

As bactérias produtoras de butirato são responsáveis pela decomposição de polissacarídeos vegetais indigestíveis e amidos resistentes (43).

Os colonócitos (células da mucosa intestinal presentes no cólon) apresentam preferência pelo butirato ou ácido butírico para obtenção de energia (26,33), o ácido butírico apresenta um papel importante nos colonócitos, controla a proliferação a diferenciação e a apoptose dos mesmos, e apresenta ainda um efeito anti-inflamatório, fortalece a barreira do colon, aumenta a produção de mucina e péptidos antimicrobianos de forma a diminuir a permeabilidade epitelial intestinal (9,14,20,37,39,47).

Em vários estudos publicados, foi possível demonstrar que os ácidos gordos de cadeia curta produzidos pelas bactérias intestinais proporcionam efeitos anti-inflamatórios (produção de interleucinas anti-inflamatórias), anti-carcinogénicos e fortificam e mantêm a barreira intestinal (14,24,29,30).

As alterações alimentares prejudiciais de curto prazo levam a alterações significativas e rápidas na microbiota intestinal, mas retorna rapidamente à base após ter-se terminado a intervenção. Alterações alimentares não saudáveis a longo prazo podem promover fortes modificações na microbiota levando posteriormente ao aparecimento de doenças (5,13,44,47,50,56).

A microbiota intestinal humana é classificada com sendo saudável quando apresenta uma elevada diversidade bacteriana e capacidade em resistir a mudanças sob stress (6), apresentando um equilíbrio entre fatores externos e internos que são capazes de modificar a microbiota benéficamente (28).

Uma microbiota equilibrada fornece benefícios ao hospedeiro, no entanto, uma microbiota deficitária apresenta distúrbios metabólicos associados, tais como dislipidemias, resistência à insulina, diabetes tipo 2 (4,40), inflamação e maior adiposidade (10,48).

Durante a inflamação há o stress oxidativo, sendo um fator promotor de disbiose intestinal (18).

Um método não invasivo para verificar o estado de saúde da microbiota intestinal humana é realizado através dos biomarcadores fecais sendo eles: proteínas inflamatórias, peptídeos antimicrobianos e os níveis de AGCC (22).

3.1. Funções da microbiota intestinal humana

A microbiota intestinal humana apresenta funções metabólicas, de defesa e função anti-inflamatória.

Esta auxilia na digestão ao realizar a fermentação de alimentos não digeríveis, e contribui para a absorção de nutrientes e energia para além de participar na produção de vários metabolitos como ácidos gordos de cadeia curta, , péptidos antimicrobianos (PAMs) e vitaminas do complexo B e K. Constitui uma barreira protetora contra microrganismos patogénicos e toxinas, promove a produção do muco que cobre o epitélio através das células calciformes e a remoção de resíduos no intestino através de movimentos peristálticos. É ainda responsável pela estimulação da resposta imune e de proteção contra doenças inflamatórias e metabólicas (6,10,47,18,23,27,28,30,33,37,38).

Acresce ainda referir que é capaz de regular o apetite de forma a promover o peso corporal saudável evitando a obesidade (56).

Para que o sistema intestinal se encontre em equilíbrio e saudável, a dieta do indivíduo é um fator determinante e muito relevante.

3.2. Desenvolvimento da microbiota intestinal humana

O primeiro contacto com o mundo microbiano ocorre no nascimento embora haja novos estudos que mencionem que o primeiro contacto pode ocorrer no útero (32), contudo no nascimento o recém-nascido é exposto a uma grande variedade de microrganismos maioritariamente fornecidos pela mãe durante e após a passagem pelo canal vaginal ou minutos após uma cesariana pelos microrganismos da pele da mãe (47).

No nascimento vaginal as bactérias benéficas que se encontram em maior proporção são bactérias do género *Bifidobacterium* e filo Bacteroidetes (28).

A microbiota dos nados-vivos por via vaginal é muito semelhante ao intestino materno e à microbiota vaginal da mãe (20,27).

No que respeita ao nascimento por cesariana, encontra-se relacionado com a colonização por *Clostridium difficile* e *Escherichia coli*, bactérias que se encontram associadas a doenças infecciosas (28). Nas primeiras semanas de vida, os bebés que nasceram por via cesariana apresentam uma menor quantidade e diversidade de bactérias intestinais (19).

A evolução da medicina, as melhores condições higiénicas durante o parto e a diminuição do tempo de permanência no hospital pós-parto, permitiu que houvesse uma alteração dos padrões de colonização da microbiota intestinal humana (19).

A nutrição neonatal é fundamental para o desenvolvimento das colónias intestinais (6).

A alimentação do bebé poderá ser através do aleitamento materno ou através de fórmulas já existentes tais como, NAN, Aptamil, Nutribén, entre outros.

O leite materno é o alimento ideal para os bebés, pois reúne todos as condições necessárias para suprimir as necessidades nutricionais e fisiológicas (13) é considerado como um probiótico (28). É composto por macro e micronutrientes. Na sua constituição encontramos lactose, lípidos, oligossacarídeos e proteínas.

Na alimentação com leite materno há um predomínio de bactérias como *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Bacteroides* e *Bifidobacterium*, sendo estas últimas as responsáveis pela proteção do bebé, pois estão altamente adaptadas para processar os oligossacarídeos do leite, metabolizando os açúcares em ácidos e contribuindo para a inibição competitiva com outras bactérias pela adesão à mucosa intestinal, o que vai conferir proteção contra agentes patogénicos intestinais. Por outro lado, a quantidade de bifidobactérias é significativamente menor em lactentes alimentados com fórmulas infantis, onde vão predominar outras bactérias como *Escherichia coli* e *Bacteroides* (43).

Atualmente existem fórmulas bastante idênticas ao leite materno, para mães que não tenham possibilidade de amamentar ou que não o pretendam fazer, mas não se pode considerar como um substituto perfeito do leite materno, pois não conseguem representar os compostos bioativos (composto que apresenta um efeito perante um ser vivo, tecido ou célula) devido à dificuldade de replicação. Os compostos bioativos que estão presentes no leite materno ajudam nas funções fisiológicas do organismo (absorção e digestão), proteção imunológica e da microbiota intestinal humana contra seres patogénicos (13).

O leite materno fornece IgA, citocinas, fatores de crescimento e elevadas concentrações de oligossacarídeos que promovem o crescimento de bactérias produtoras de ácido láctico (20).

Os oligossacarídeos presentes no leite materno, são o terceiro composto em maior concentração (já referenciados na introdução). São os compostos bioativos indigeríveis e permanecem intactos até ao cólon onde nutrem as bactérias residentes. São prebióticos, ou seja, promovem o crescimento das bactérias (13).

Vários estudos demonstram que uma incorreta colonização bacteriana no início de vida contribui para o aparecimento de sensibilidades alimentares, reações alérgicas, diabetes tipo I entre outros distúrbios autoimunes (43).

Quando se realiza a introdução alimentar, isto é, a passagem de leite materno ou fórmula para alimentos sólidos ocorre um aumento de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae* e algumas espécies de *Firmicutes*, ocorre uma modulação da microbiota intestinal pois o leite ou a fórmula deixam de ser o principal fornecimento energético para a criança (14,43).

A microbiota intestinal torna-se estável por volta dos 2-4 anos de idade, até esse momento, encontra-se em constante desenvolvimento (6,7,9,10,13,23,27,43,47).

Já na fase adulta, os humanos apresentam entre seis ou sete filos de bactérias diferentes na microbiota intestinal, sendo os filos Bacteroidetes e Firmicutes os preponderantes (10,43).

Com o avançar da idade, a estabilidade e a diversidade da microbiota diminui consoante a saúde (27,47). Ocorre uma diminuição das bactérias anaeróbias comensais (*Bacteroides*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*) e um aumento das bactérias anaeróbias facultativas (*Fusobacteria*, *Propionibacteria*, *Clostridium* e *E. coli*) e ocorre também uma diminuição da produção de AG de cadeia curta produzidos pelas bactérias *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* em condições anaeróbias e uma maior atividade proteolítica (7,8,14,27,43).

3.3. Fatores que influenciam a composição da microbiota intestinal humana

Existem vários fatores que interferem na composição da microbiota tais como a genética, o sistema imunológico ou fatores fisiológicos que com o envelhecimento alteram a microbiota intestinal (perda de paladar e olfato, dificuldade em mastigar ou engolir, função digestiva danificada, falta de mobilidade física levando à desnutrição) (8,43,46,47).

Também os fatores externos podem modular qualitativamente e quantitativamente a microflora intestinal: modo do parto (normal ou cesariana), exposição a antibióticos, nutrição, stress, consumo de álcool, atividade física (6,7,45,8,18,24,27,36,37,39,43) e sono (9,38).

Os antibióticos são eficazes na eliminação de seres patogênicos, mas também reduzem a diversidade microbiana, permitindo a colonização de bactérias oportunistas no ecossistema intestinal (6,37).

Os antibióticos comuns no dia-a-dia são por norma bactericidas, ou seja, são capazes de eliminar os seres patogênicos, mas também os benéficos, são ainda capazes de alterar as características da microbiota intestinal e causar a diminuição da diversidade da microbiota, (9,18,22,45,52) sendo desta forma, um potencial fator para a ocorrência de obesidade (28).

A toma de antibióticos está associada ao crescimento excessivo de *Clostridium difficile* (bactéria resistente a antibióticos) pertencente ao filo Firmicutes que é capaz de induzir resposta inflamatória e morte celular, apresentando diarreia, colite pseudo-membranosa, sepsis e até, em alguns casos graves, a morte. A toma de antibióticos foi associada positivamente ao desenvolvimento de *Clostridium difficile*, sendo a diarreia o sintoma mais frequente associado à toma de antibiótico (18,26,43).

Uma forma de tratamento de infecção por *Clostridium difficile* é efetuado através do transplante de microbiota fecal, que consiste na transferência da microbiota intestinal de pessoas saudáveis para indivíduos doentes (22,23,25,31,32,37) tendo uma taxa de sucesso de cerca de 90% (22).

A alimentação é o fator mais importante no desenvolvimento da microbiota intestinal, e ocorre em todos os estádios de desenvolvimento humano: dos recém-nascidos aos idosos (18,37,43,45,46,48,54).

Desta forma, a alimentação pode igualmente alterar o metabolismo funcional da microbiota intestinal a nível do genoma (13).

A dieta tem um forte efeito na composição da microbiota intestinal, influenciando a concentração de AGCC no intestino (4,45,48,52).

4. Probióticos e prebióticos

O consumo de probióticos, prebióticos e alimentos ricos em fibra alteram a quantidade e o tipo de espécies bacterianas na microflora intestinal (5,29,43,45).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu os probióticos como sendo “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício ao hospedeiro” (7,9,37,49,14,17,19,22,25–27,30).

Os probióticos são utilizados pela população com o objetivo de prevenção ou de tratamento. A nível da prevenção, permite que a flora intestinal se mantenha saudável prevenindo o aparecimento de doenças; a nível do tratamento, poderá ser administrado para que a flora intestinal se recomponha e diminua determinados sintomas relacionados com determinado tipo de doença (7,14,19,43).

Estudos demonstram que o consumo de probióticos, aquando da existência de doenças gastrointestinais, apresenta efeitos benéficos no hospedeiro e a sua eficácia depende da quantidade de grupos de bactérias existentes e da dose de administração. São usados tanto na prevenção como no tratamento de diarreia infecciosa aguda, diarreia persistente em crianças, enterocolite necrosante em prematuros, recém-nascidos com baixo peso, diarreia associada à toma de antibióticos e doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn, colite ulcerosa e síndrome do intestino irritável) (19,22).

A doença de Crohn afeta todo o trato gastrointestinal, desde a boca até ao ânus apresentando como sintomas dor abdominal, diarreia, febre, obstipação e perda de peso. A colite ulcerosa é a inflamação do colon, onde aparecem úlceras ou feridas abertas no intestino grosso, apresentando como sintomas diarreia com presença de sangue ou de pus, dor abdominal e dor retal (35).

Vários estudos clínicos têm demonstrado que a suplementação com probióticos têm a capacidade de alterar de forma benéfica o trato gastrointestinal e melhorar a funcionalidade das comunidades de bactérias já existentes (7).

Ajudam na manutenção da barreira intestinal, aumentam a produção de mucina (muco intestinal), diminuem as citocinas pró-inflamatórias e as concentrações de colesterol total (21).

Os microrganismos mais estudados e usados são os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (5,9,17,22,30,35,37,46). Estes podem ser encontrados no mercado como leite fermentado, em suplementos em pó, em comprimidos e na forma de alimentos como por exemplo o iogurte, kefir e kombucha (23,28). O kefir potencia um melhor controlo do perfil lipídico e da insulinoresistência, tornando-se um bom complemento com o tratamento farmacológico (23).

Estas duas bactérias demonstraram melhorar a obesidade, a inflamação e algumas complicações metabólicas associadas (8). A eficácia do consumo de probióticos depende da quantidade e da dose administrada (19).

Em estudos realizados com indivíduos obesos, onde num grupo foram administrados *Lactobacillus* e noutro apenas um placebo, verificou-se que nos indivíduos onde ocorreu a administração de probióticos ocorreu diminuição da adiposidade visceral, diminuição de peso e diminuição da circunferência da cintura (7,35).

Os laticínios apresentam propriedades probióticas quando são consumidos nas quantidades adequadas, promovendo modificações na microbiota intestinal de forma benéfica. Foi demonstrado que o consumo de 200 g, por dia, de leite fermentado contendo na sua constituição *Lactobacillus gasseri* durante 3 meses obteve como resultado, a redução de gordura abdominal, visceral e subcutânea, a diminuição do peso corporal e do perímetro da cintura em comparação com o consumo apenas de leite fermentado (8), mas após a paragem os efeitos diminuíram, o que significa que é necessário o fornecimento do *Lactobacillus gasseri* de forma continuada (22).

As espécies *Lactobacillus plantarum* e *Lactobacillus paracasei* foram mencionadas como promotoras da redução do tamanho dos adipócitos e do percentual de gordura assim como reduz o tecido adiposo retroperitoneal (18,28).

Os prebióticos definem-se por “um ingrediente fermentado seletivamente que permite alterações específicas, tanto na composição quanto na atividade da microflora gastrointestinal, que conferem benefício de bem-estar e saúde do hospedeiro” (9,17,49). São alimentos que não são digeríveis pelo sistema humano afetando de forma benéfica, estimulando o crescimento ou a atividade das bactérias residentes (6,22,23,27,34,35,37,39,46).

Esses alimentos são capazes de resistir ao ácido gástrico do estômago e às enzimas digestivas, chegando de forma intacta ao intestino. A forma de verificar a sua eficácia é através da produção de ácidos gordos de cadeia curta ou pela diminuição do pH intestinal. O pH intestinal influencia a composição da microbiota intestinal, mas também o seu metabolismo. Os Bacteroidetes e Actinobacteria são mais sensíveis a essas alterações de pH (9).

A toma de prebióticos como por exemplo inulina ou fruto-oligossacarídeos promove o crescimento de forma seletiva de determinados grupos de bactérias (19) e ajudam a regular o eixo intestino-cérebro do metabolismo da glicose (35).

Como exemplos de prebióticos temos: galacto-oligossacarídeo, xilo-oligossacarídeo, fruto-oligossacarídeo, inulina, fosfo-oligossacarídeo, isomalto-oligossacarídeo, lactulose, pectina. Após a sua fermentação no intestino, promove a modificação na composição ou na atividade das bactérias de forma benéfica para o hospedeiro (7).

A inulina é capaz de estimular o crescimento de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (9,46).

Estudos realizados em animais e em humanos com obesidade, demonstraram que os prebióticos apresentam benefícios cardiometabólicos, assim como ajudam na perda de peso, sensação de saciedade, diminuição do perímetro da cintura (22,57). Os efeitos dos prebióticos têm sido associados às bactérias *Bifidobacterium* pois são fermentados por estas (7,27,45).

É a combinação de probióticos com prebióticos que afeta, de forma benéfica, o hospedeiro (6,26,49) esta combinação denomina-se de simbióticos. Quando usados em conjunto, os substratos que são fornecidos na forma de prebióticos selecionam e favorecem o desenvolvimento e crescimento dos microrganismos disponíveis (28,35,37).

5. Disbiose

Mudanças indesejáveis na microbiota intestinal humana, designam-se por disbiose, que ocorre quando há um desequilíbrio entre as bactérias protetoras e as bactérias patogénicas (6,10,46,47,53,14,21,25,27,30,32,33,36).

A disbiose está relacionada com o desenvolvimento de várias doenças, tais como: diabetes tipo 2, alergias, doença hepática gordurosa, obesidade, doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn e colite ulcerosa), síndrome do intestino irritável, doença de Alzheimer, esclerose múltipla e alguns tipos de cancro (4,9,10,14,18,27,30,32,34,46).

Na disbiose é muito comum existir uma diminuição das bactérias anaeróbias obrigatórias e um aumento das bactérias anaeróbias facultativas (14).

Um indicador de disbiose intestinal é através da razão Firmicutes/Bacteroidetes (21,38). Em várias doenças, como: obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 e hipertensão há alteração na razão entre as bactérias (18,32), os AG polinsaturados ómega-3 (encontrado em peixes gordos) são capazes de restaurar a razão entre as bactérias (34).

Uma forma de evitar a disbiose é praticar uma boa alimentação, pois leva ao crescimento de microrganismos benéficos impedindo deste modo a intrusão ou aparecimento de seres patogénicos (5,6,34).

Esta boa alimentação é caracterizada por um consumo de hidratos de carbono não digeríveis, como o amido resistente e alguns prebióticos, que promovem o crescimento e desenvolvimento das bactérias (20,58).

Várias doenças presentes na comunidade, como doenças gastrointestinais e sistémicas, estão associadas ao desequilíbrio das bactérias residentes no intestino, isto é, há uma maior constituição de bactérias patogénicas em comparação com as bactérias protetoras (6,10,27).

Está também descrito que dietas ricas em gordura e/ou açúcar destroem a microbiota intestinal, levando à disbiose e produção de endotoxinas capazes de gerar processos inflamatórios (14,46,47,59).

Os prebióticos são capazes de modular diretamente a composição da microbiota intestinal diminuindo a permeabilidade intestinal e endotoxemia, diminuindo assim a inflamação (18,22,35).

Uma boa forma de evitar e tratar certas doenças relacionadas com o desequilíbrio bacteriano consiste no reequilíbrio da microflora bacteriana intestinal através do consumo de alimentos ricos em probióticos e prebióticos, sendo um tratamento eficaz, acessível e seguro (6,36).

Atualmente, a modulação da microbiota intestinal é uma técnica utilizada como tratamento para evitar o desenvolvimento de obesidade e a síndrome metabólica (36,44).

6. A dieta mediterrânea e a sua influência na microbiota intestinal

A UNESCO identificou a dieta mediterrânea como sendo um património cultural impossível de ser alterado (40) e é atualmente considerada um dos hábitos alimentares mais saudáveis (54,60).

Resumidamente, trata-se de uma dieta caracterizada, pela sua riqueza em cereais complexos, vegetais, leguminosas e frutas. Pode-se afirmar que é um padrão alimentar rico em fibras. Há um consumo moderado de peixe, carne de aves, laticínios e vinho tinto às refeições, mas a água é a principal bebida que deve ser ingerida ao longo do dia. Observa-se uma baixa ingestão de carne vermelha e enchidos, alimentos processados e doces (Tabela 2) (1,4,46–48,54,61,8,21,22,32–34,38,40).

Tabela 2 - 10 princípios da dieta mediterrânea (adaptado da Associação Portuguesa de Nutricionistas)

10 princípios da dieta mediterrânea
1- Ingestão de cereais integrais, hortofrutícolas, leguminosas secas e frescas e frutos secos
2- Preferência de ingredientes locais, frescos e da época
3- Consumo frequente de peixe e baixo de carnes vermelhas
4- Consumo moderado de laticínios do local com baixo teor de gordura
5- Utilização de ervas aromáticas em vez do sal
6- Consumo e uso de azeite virgem extra como principal fonte de gordura
7- Consumo de água como principal bebida ao longo do dia e consumo moderado de vinho tinto às refeições
8- Convívio à mesa entre a família ou amigos
9- Confeções culinárias simples e com os ingredientes nas quantidades certas
10- Prática diária de atividade física de forma a manter um estilo de vida ativo

A adoção de uma dieta rica em fruta, vegetais e fibra encontra-se correlacionada com o aumento das colónias existentes no intestino (44) que, por sua vez, se encontram correlacionadas com efeitos benéficos no hospedeiro (20,27,45,48). Também apresenta benefícios na redução da obesidade, melhoria nos marcadores sanguíneos relacionados com o risco cardiovascular e inflamação, prevenção da diabetes tipo 2 e alguns cancros (1,8,48,50,54,61,21,32,34,38,40,45–47).

A adoção desta dieta apresenta efeitos positivos no ser humano, pois é uma dieta rica em fibras e compostos químicos (flavonóides, fitoesteróis, vitaminas, polifenóis entre outros), que protegem o organismo contra processos oxidativos, levando a uma redução de doenças cardiovasculares (4,54). O consumo de fitoesterol que se encontra presente nos cereais integrais, óleos vegetais, sementes de sésamo e amêndoas, ajuda na diminuição da absorção de colesterol promovendo que este seja eliminado nas fezes (53).

Os polifenóis, abundantes nas frutas, vegetais, azeitonas, cereais integrais, leguminosas, chá, café, azeite e vinho tinto, apresentam várias funções como a regulação hormonal, efeito antioxidante, anti-inflamatório, antimicrobiano, entre outros (46,61).

Esta dieta privilegia o consumo de azeite como fonte de gordura, fornecendo um elevado teor de polifenóis e ácidos gordos polinsaturados (PUFA) e ácidos gordos monoinsaturados (MUFA), como o ácido oleico. (1,8, 21,29,34,48,60,61). O ácido oleico atua no sistema gastrointestinal e tem a capacidade de proteger a mucosa intestinal pois promove a diminuição da secreção de ácido clorídrico prevenindo a formação de úlceras (21). Uma alimentação rica em ácidos gordos monoinsaturados está correlacionada com um aumento de *Prevotella*, *Parabacteroides*, *Turicibacter* e *Enterobacteriaceae* e um menor número de *Bifidobacterium* (34).

O azeite encontra-se associado à prevenção de doenças cardiovasculares, melhoria do perfil lipídico e da sensibilidade à insulina, controlo da pressão arterial e melhoria nos marcadores inflamatórios (34). Quando falamos em azeite na dieta mediterrânica referimo-nos ao azeite de oliveira virgem extra, obtido pela prensagem mecânica das azeitonas sem passar por algum outro tratamento, exceto as etapas de lavagem, decantação, centrifugação e filtração, isto permite a preservação dos constituintes. Outro tipo de azeite que é também comercializado é o azeite refinado, obtido pela extração mecânica de azeitonas danificadas ou que foram armazenadas inadequadamente. Neste processo de refinamento, ocorre perda de parte dos compostos fenólicos, devido à

incapacidade de resistência a todas as etapas, deste modo, o que se enquadra para consumo humano obtendo efeitos benéficos é o azeite virgem extra. O consumo de azeite virgem extra encontra-se relacionado com o aumento do género *Clostridium*, bactérias anaeróbias estritas existentes no intestino responsáveis pela produção de butirato (AGCC) (21).

A carne vermelha, os ovos e o queijo são alimentos ricos em colina e L-carnitina (47). Os indivíduos que seguem o tipo de dieta mediterrânea apresentam uma concentração menor destes compostos em cerca de 50% relativamente a indivíduos que sigam uma dieta do tipo ocidental (1).

Tem sido relatado em estudos que a ingestão de L-carnitina e colina, provenientes do consumo de carne, levam à produção, pela microbiota intestinal, de trimetilamina N-ido (TMAO) que está associado ao risco de desenvolver doenças cardiovasculares (4,34,38). A TMAO é capaz de induzir a inflamação vascular e pode estar também envolvida na obesidade, na diabetes tipo 2 (1,54) e no desenvolvimento de aterosclerose (36,47,48). Existem evidências que uma maior adesão à dieta mediterrânea está associada a menores concentrações de TMAO, reduzindo o risco de doença cardiovascular (1,4,36,38,47).

As fibras são hidratos de carbono não digeríveis que não são absorvidas no intestino. O seu consumo promove o crescimento de bactérias comensais que pode influenciar o sistema imunológico e assim exercer uma atividade anti-inflamatória (5,18,34,49).

A ingestão de fibras, característica da dieta mediterrânea, promove a fermentação intestinal e tem impacto na velocidade do trânsito intestinal, acelerando-o. Deste modo, pode-se afirmar que o padrão alimentar mediterrânico é um bom potenciador de uma microbiota saudável, visto que, é através dos alimentos que ingerimos que potenciamos a alimentação e o crescimento das colónias.

O elevado consumo de hidratos de carbono e fibras leva à produção de AGCC que têm a capacidade de manter a integridade do intestino, fornecem energia às células epiteliais, reduzem a inflamação, promovem o aumento do trânsito intestinal, a proliferação de bactérias residentes e os produtos resultantes da fermentação (51,62). Este consumo também resulta na diminuição do pH intestinal e dificulta o crescimento de bactérias patogénicas (9,19) e facilita a absorção de minerais (17).

A sua ingestão pode reduzir o risco de desenvolvimento de cancro coloretal, e pode promover uma microbiota intestinal enriquecida devido à produção de ácidos gordos de cadeia curta (6). Vários estudos demonstraram que o aumento de ingestão de fibras apresenta vários efeitos benéficos nos marcadores metabólicos (8). Um estudo realizado em crianças africanas demonstrou que um elevado consumo de fibra protege o indivíduo contra doenças intestinais (19).

Uma elevada ingestão de fibras diminui a mortalidade nos idosos, doenças infecciosas, inflamatórias e respiratórias. O consumo de cerca de 27g/d interfere nos valores inflamatórios, diminuindo os níveis de proteína C reativa (PCR), apresentando atividade anti-inflamatória local e sistémica quando são fermentáveis (49).

Uma dieta rica em fibra promove a produção de butirato pelas bactérias intestinais (52), enquanto que níveis baixos deste AG no intestino encontra-se associado à inflamação intestinal (25). Pessoas com uma maior adesão à dieta mediterrânea apresentam uma maior concentração de butirato e propionato nas fezes (32).

O baixo consumo de fibra leva a uma diminuição da produção de elementos imunomoduladores considerados essenciais, tais como os AGCC (7) o que poderá estar associada a uma menor inibição do processo inflamatório (5,28,48).

Vários estudos têm demonstrado que nas dietas ricas em fibras e vegetais, tal como a dieta mediterrânea, verifica-se um aumento dos filos Bacteroidetes e Actinobacteria e uma diminuição do filo Firmicutes (5,32,34,51).

Padrões alimentares ricos em alimentos de origem animal promovem uma diminuição de Bacteroidetes e um aumento de Firmicutes, a fermentação dos aminoácidos ocorre no colon distal realizado pelos Firmicutes, Bacteroidetes e Proteobacteria, esta fermentação leva a uma baixa produção de AGCC e produz substratos potencialmente tóxicos, como por exemplo, a amónia mais especificamente nitrosaminas e N-óxido de trimetilamina (34).

Seres humanos obesos têm elevadas concentrações de filos Firmicutes e baixas de Bacteroidetes (8,19,27,29,49).

A dieta mediterrânea também se encontra fortemente ligada à prevenção e redução de doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes *mellitus*, doenças inflamatórias intestinais,

cancro e está associada a uma melhor qualidade de vida e à redução da mortalidade em comparação com outras dietas (1,4,21,32,45,47,60,61).

Num estudo realizado em indivíduos que emagreceram, independentemente da composição de macronutrientes, observaram-se mudanças na razão entre Bacteroidetes para Firmicutes, levando ao aumento de Bacteroidetes (8,43).

Num estudo realizado por Carmen Haro *et al.* foi demonstrado que o consumo de um padrão alimentar seguindo a dieta mediterrânea é eficaz em aumentar o filo Bacteroidetes mais precisamente *Parabacteroides distasonis* e *Bacteroides thetaiotaomicron*, o filo Firmicutes em concreto *Faecalibacterium prausnitzii* e *Bifidobacterium*, devido ao consumo de alimentos com elevados compostos fenólicos, tais como a fruta, vegetais vinho tinto e azeite (32,44).

A bactéria *F. prausnitzii* é uma bactéria produtora de butirato (5,25,31,37,56), assim como os géneros *Roseburia*, *Anaerostripes* e *Coprococcus* que pertencem à família Ruminococcaceae e Lachnospiraceae (17,39). Estas bactérias fornecem efeitos anti-inflamatórios e normalmente encontram-se em indivíduos magros, enquanto em indivíduos obesos a presença de bactérias com efeitos pró-inflamatórios é mais frequente (35,37,38,45,59).

Existem estudos que demonstram que uma dieta rica em proteínas de base animal e baixo consumo de hidratos de carbono diminuiu os grupos bacterianos *Roseburia* e *Eubacterium*, conhecidos pela produção de AGCC, assim como, o consumo de proteínas de base vegetal promoveu o aumento dos géneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e diminuiu os géneros patogénicos *Bacteroides* e *Clostridium* (34,45).

Uma dieta do estilo ocidental reduz as bactérias comensais levando a um desequilíbrio da microflora (22,45,47,63). Indivíduos com uma dieta ocidental estão associados ao aumento de doenças, tais como, obesidade, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e algumas neoplasias (13,34,46,54).

É de destacar também, que uma dieta com elevado teor de gordura pode induzir a alteração da microbiota intestinal sem estar obrigatoriamente associada à obesidade (7).

Até à data a ideia de que a obesidade apenas era causada pelo balanço energético positivo, isto é, uma ingestão calórica maior que o gasto energético diário e o seu excedente energético era armazenado no organismo em forma de gordura no tecido adiposo, foi

alterada pois a microbiota intestinal humana contribui no organismo com vários mecanismos, como por exemplo, na absorção de nutrientes, regulação do sistema imunitário e controlo do balanço energético (56).

Sabe-se que a obesidade é uma doença complexa, apresentando um elevado risco para o desenvolvimento de doenças crónicas graves. É um problema de saúde pública, que está associado a várias doenças, como a hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e dislipidemias levando a uma diminuição na qualidade de vida e aumentando a mortalidade populacional a nível mundial (28), sendo causadora da depressão, da alteração da percepção da imagem corporal, dos distúrbios psicossociais e transtornos de ansiedade (10).

As dietas hipercalóricas e ricas em gorduras saturadas aumentam o risco de distúrbios metabólicos (14,28), desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares (48), promovendo o estado inflamatório visto que se encontram associadas ao aumento do lipopolissacarídeo (LPS) a nível sanguíneo que é um ativador da resposta imunológica e é um dos fatores responsável pelo aparecimento da inflamação sistémica (7, 14,18,21,22,28,34,35, 45,47,48).

Os LPS são também conhecidos como endotoxinas, e encontram-se na membrana externa de bactérias gram-negativo, quando o recetor Toll-like 4 (TLR4) é ativado por os LPS, estas libertam e regulam as citocinas pró-inflamatórias na corrente sanguínea, quando há o consumo de gordura saturada há a estimulação dos recetores TLR4 induzindo a endotoxemia e inflamação. A quantidade do teor de gordura proveniente da dieta é um fator que promove o aumento seletivo de algumas bactérias gram-negativas devido à resistência aos ácidos biliares. As fibras alimentares fermentáveis podem fortalecer a função da barreira intestinal, impedindo a movimentação do LPS por a via paracelular (18,21,23,48).

O consumo moderado de vinho tinto tem sido considerado um modulador da microbiota intestinal, pois existem na sua composição polifenóis que não são absorvidos no intestino delgado e chegam ao intestino grosso e atuam como prebióticos. Os polifenóis do vinho tinto são capazes de promover o crescimento de populações de bactérias, tais como, Proteobacteria, Fusobacteria, Firmicutes e Bacteroidetes, assim como, promove o crescimento do género de bactérias *Enterococcus*, *Bacteroides* e *Prevotella* e diminuição de bactérias do género *Clostridium*, fortemente associado à obesidade e outras doenças.

O aumento de *Bifidobacterium* parece demonstrar mecanismos protetores que são capazes de reduzir os níveis de colesterol no sangue e as concentrações de PCR (7,8,22,32,44).

O vinho tinto apresenta 10 vezes mais compostos fenólicos que o vinho branco, as suas diferenças encontram-se na sua produção pois o vinho tinto é obtido através da fermentação das peles e sementes das uvas enquanto que o vinho branco é obtido através da fermentação do sumo da uva, os compostos fenólicos se encontram nas peles das uvas daí o vinho tinto apresentar maior concentração de compostos fenólicos em comparação com o vinho branco (61).

Devido à influência da dieta mediterrânica na composição da microbiota intestinal, esta torna-se capaz de afetar de forma benéfica os distúrbios psiquiátricos devido as propriedades anti-inflamatórias, funções metabólicas e ajuda à neurogénese (formação de novos neurónios), devido a esta interação tem ocorrido bastante interesse na interação entre a microbiota intestinal humana, dieta mediterrânica e doenças psiquiátricas (32).

7. Conclusões

O estilo de vida mudou bastante nos últimos anos, ocorreu um aumento de várias doenças relacionadas com o intestino: doenças inflamatórias intestinais, doenças do intestino irritável, alergias, doenças autoimunes e doenças metabólicas como obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2.

Uma elevada ingestão de proteínas, gordura saturada, açúcar e sal pode desenvolver disbiose afetando a barreira intestinal.

Foi demonstrado que as bactérias residentes no intestino humano são moldáveis conforme o padrão alimentar de cada indivíduo, estando a dieta também fortemente ligada à prevenção e diminuição do aparecimento de doenças.

De facto, pode-se considerar a dieta como uma ferramenta prática, fácil e barata capaz de modular a microbiota intestinal humana, caso seja adotada a longo prazo.

A dieta é o fator que tem uma grande capacidade de influenciar e modular a microbiota intestinal desde o nascimento.

Como na dieta mediterrânica os alimentos predominantes são os vegetais, frutas, leguminosas, cereais complexos e como fonte de gordura o azeite, influenciam de forma

benéfica a microbiota intestinal humana e melhoram a qualidade de vida das pessoas, desta forma, toda a população deveria adotar este padrão alimentar, pois é capaz de manter a microflora intestinal saudável, prevenindo a disbiose e estimula a produção de AG de cadeia curta, como foi demonstrado anteriormente apresenta vários benefícios ao hospedeiro.

Os polifenóis que são provenientes do consumo de uma dieta mediterrânea, derivado do consumo de fruta, legumes, vinho, café, chocolate e chá, apresentam propriedades benéficas no organismo. Podemos considerar que a dieta mediterrânea é um bom modificador da microbiota intestinal devido ao elevado consumo de fibra.

A ingestão diária de fibra alimentar, determina a modulação da microbiota intestinal humana, a ingestão de água adequada e a prática de exercício físico são as bases fundamentais para funcionamento do trânsito intestinal.

Uma forma de se poder prevenir e/ou tratar determinados sintomas relacionados com as doenças intestinais ou mesmo os desconfortos, é consumir alimentos prebióticos e ricos em probióticos, de forma a manter equilibrada a microbiota intestinal humana.

Deste modo, adotar um padrão alimentar mediterrânico assim como suplementar a dieta com probióticos e prebióticos, é garantia de uma microflora intestinal saudável, em equilíbrio e sem inflamação e resulta na prevenção de um elevado risco de doenças.

Para finalizar destaco a importância da dieta mediterrânea uma vez que há uma forte relação desta com a melhoria do funcionamento intestinal em consequência da diversidade e riqueza da microflora.

8. Referências bibliográficas:

1. Tosti V, Bertozzi B, Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. Vol. 73, *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*. Oxford University Press; 2018. p. 318–26.
2. Serra-Majem L, Trichopoulou A, de la Cruz JN, Cervera P, Álvarez AG, La Vecchia C. Does the definition of the Mediterranean diet need to be updated? *Public Health Nutr*. 2004;7(7):927–9.
3. Demarin V, Lisak M, Morović S. Mediterranean diet in healthy lifestyle and prevention of stroke. Vol. 50, *Acta Clinica Croatica*. 2011. p. 67–77.
4. Tindall AM, Petersen KS, Kris-Etherton PM. Dietary patterns affect the gut microbiome—the link to risk of cardiometabolic diseases. *J Nutr*. 2018;148(9):1402–7.
5. Tuohy KM, Conterno L, Gasperotti M, Viola R. Up-regulating the human intestinal microbiome using whole plant foods, polyphenols, and/or fiber. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. American Chemical Society; 2012. p. 8776–82.
6. Chan YK, Estaki M, Gibson DL. Clinical consequences of diet-induced dysbiosis. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(SUPPL.2):28–40.
7. de Moraes ACF, da Silva IT, de Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: Mecanismos e modulação dietética. Vol. 58, *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia; 2014. p. 317–27.
8. Lopez-Legarrea P, Fuller NR, Zulet MA, Martinez JA, Caterson ID. The influence of Mediterranean, carbohydrate and high protein diets on gut microbiota composition in the treatment of obesity and associated inflammatory state. Vol. 23, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. HEC Press; 2014. p. 360–8.
9. Moles L, Otaegui D. The Impact of Diet on Microbiota Evolution and Human Health. Is Diet an Adequate Tool for Microbiota Modulation? *Nutrients*. 2020;12(6):1654.

10. Andrade VLÂ, Regazzoni LA de A, Moura MTRM, Anjos EMS dos, Oliveira KA de, Pereira MVR, et al. Obesity and intestinal microbiota. *Rev Médica Minas Gerais*. 2015;25(4):583–9.
11. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–5.
12. Drell T, Štšepetova J, Simm J, Rull K, Aleksejeva A, Antson A, et al. The Influence of Different Maternal Microbial Communities on the Development of Infant Gut and Oral Microbiota. *Sci Rep*. 2017;7(1).
13. Albenberg LG, Wu GD. Diet and the intestinal microbiome: Associations, functions, and implications for health and disease. *Gastroenterology*. 2014;146(6):1564–72.
14. Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Biomed Pap*. 2016;160(4):461–6.
15. Melberg J. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia.
16. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães VD, Sokol H, Doré J, et al. The firmicutes/bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol*. 2009;9.
17. Swann JR, Rajilic-Stojanovic M, Salonen A, Sakwinska O, Gill C, Meynier A, et al. Considerations for the design and conduct of human gut microbiota intervention studies relating to foods. *European Journal of Nutrition*. Springer; 2020. p. 1–22.
18. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. Vol. 74, *Cellular and Molecular Life Sciences*. Birkhauser Verlag AG; 2017. p. 2959–77.
19. Power SE, O’Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal microbiota, diet and health. Vol. 111, *British Journal of Nutrition*. Cambridge University Press; 2014. p. 387–402.
20. Rapozo DCM, Bernardazzi C, De Souza HSP. Diet and microbiota in

- inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. Vol. 23, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2017. p. 2124–40.
21. Marcelino G, Hiane PA, Freitas K de C, Santana LF, Pott A, Donadon JR, et al. Effects of Olive Oil and Its Minor Components on Cardiovascular Diseases, Inflammation, and Gut Microbiota. *Nutrients*. 2019;11(8):1826.
 22. Hills R, Pontefract B, Mishcon H, Black C, Sutton S, Theberge C. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1613.
 23. Lourenço J, Dores J. Influência da Microflora Intestinal na Etiopatogenia e Terapêutica da Diabetes Mellitus Tipo 2 The Influence of Gut Microbiota on Etiopathogeny and Therapeutics of Type 2 Diabetes Mellitus. Vol. 10, *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2015.
 24. Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. Vol. 63, *Journal of Medical Investigation*. University of Tokushima; 2016. p. 27–37.
 25. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. Vol. 37, *Seminars in Immunopathology*. Springer Verlag; 2015. p. 47–55.
 26. Kho ZY, Lal SK. The human gut microbiome - A potential controller of wellness and disease. Vol. 9, *Frontiers in Microbiology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
 27. Lynch S V., Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. Vol. 375, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2016. p. 2369–79.
 28. Martins-Silva IR, Rodrigues Andrade D, Oliveira Santos M, Bogado Martinez Silva I, Bighi da Silva TS, Maciel Silva-Boghossian C, et al. ALMANAQUE MULTIDISCIPLINAR DE PESQUISA Microbiota intestinal na obesidade e homeostase energética. Vol. 1, *Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa*. 2016.
 29. Chong-Nguyen C, Duboc H, Sokol H. Le microbiote, un nouveau facteur de risque cardiovasculaire ? Vol. 46, *Presse Medicale*. Elsevier Masson SAS; 2017. p. 708–13.
 30. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. Vol. 15, *Journal of*

- Translational Medicine. BioMed Central Ltd.; 2017. p. 73.
31. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, Bamba S, Naito Y, Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Vol. 11, *Clinical Journal of Gastroenterology*. Springer Tokyo; 2018.
 32. Krznarić Ž, Vranešić Bender D, Meštrović T. The Mediterranean diet and its association with selected gut bacteria. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(5):401–6.
 33. Klement RJ, Paziienza V. Impact of Different Types of Diet on Gut Microbiota Profiles and Cancer Prevention and Treatment. *Medicina (B Aires)*. 2019;55(4):84.
 34. Rinninella, Cintoni, Raoul, Lopetuso, Scaldaferri, Pulcini, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019;11(10):2393.
 35. Singhvi N, Gupta V, Gaur M, Sharma V, Puri A, Singh Y, et al. Interplay of Human Gut Microbiome in Health and Wellness. Vol. 60, *Indian Journal of Microbiology*. Springer; 2020. p. 26–36.
 36. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 73, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2019. p. 2089–105.
 37. Serban DE. Microbiota in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis and Therapy. *Nutr Clin Pract*. 2015;30(6):760–79.
 38. Jin Q, Black A, Kales SN, Vatter D, Ruiz-Canela M, Sotos-Prieto M. Metabolomics and Microbiomes as Potential Tools to Evaluate the Effects of the Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2019;11(1):207.
 39. Mohajeri MH, Brummer RJM, Rastall RA, Weersma RK, Harmsen HJM, Faas M, et al. The role of the microbiome for human health: from basic science to clinical applications. *Eur J Nutr*. 2018;57(Suppl 1).
 40. De Filippis F, Pellegrini N, Vannini L, Jeffery IB, La Stora A, Laghi L, et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. *Gut*. 2016;65(11):1812–21.

41. Tsukumo DM, Carvalho BM, Carvalho-Filho MA, A Saad MJ. review Translational research into gut microbiota: new horizons on obesity treatment: updated 2014. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59(2).
42. Sartor RB. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* 2008;134(2):577–94.
43. Voreades N, Kozil A, Weir TL. Diet and the development of the human intestinal microbiome. *Front Microbiol.* 2014;5:494.
44. Haro C, Garcia-Carpintero S, Alcalá-Díaz JF, Gomez-Delgado F, Delgado-Lista J, Perez-Martinez P, et al. The gut microbial community in metabolic syndrome patients is modified by diet. *J Nutr Biochem.* 2016;27:27–31.
45. Garcia-Mantrana I, Selma-Royo M, Alcantara C, Collado MC. Shifts on gut microbiota associated to mediterranean diet adherence and specific dietary intakes on general adult population. *Front Microbiol.* 2018;9.
46. Newman TM, Vitolins MZ, Cook KL. From the Table to the Tumor: The Role of Mediterranean and Western Dietary Patterns in Shifting Microbial-Mediated Signaling to Impact Breast Cancer Risk. *Nutrients.* 2019;11(11):2565.
47. Mills S, Stanton C, Lane JA, Smith GJ, Ross RP. Precision nutrition and the microbiome, part I: Current state of the science. Vol. 11, *Nutrients.* MDPI AG; 2019.
48. Bailey MA, Holscher HD. Microbiome-mediated effects of the Mediterranean diet on inflammation. Vol. 9, *Advances in Nutrition.* Oxford University Press; 2018. p. 93–206.
49. Kuo SM. The interplay between fiber and the intestinal microbiome in the inflammatory response. Vol. 4, *Advances in Nutrition.* Oxford Academic; 2013. p. 16–28.
50. Hemler EC, Hu FB. Plant-Based Diets for Personal, Population, and Planetary Health. *Adv Nutr.* 2019;10(Supplement_4):S275–83.
51. Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev.* 2012;70:S10–3.

52. Baümler AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. Vol. 535, *Nature*. Nature Publishing Group; 2016. p. 85–93.
53. Noerman S, Kolehmainen M, Hanhineva K. Profiling of Endogenous and Gut Microbial Metabolites to Indicate Metabotype-Specific Dietary Responses: A Systematic Review. *Adv Nutr*.2020.
54. Tuttolomondo A, Simonetta I, Daidone M, Mogavero A, Ortello A, Pinto A. Metabolic and Vascular Effect of the Mediterranean Diet. *Int J Mol Sci*. 2019;20(19):4716.
55. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. Vol. 57, *European Journal of Nutrition*. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag GmbH and Co. KG; 2018.
56. Haro C, Montes-Borrego M, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, et al. Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):233–42.
57. Karl JP, Saltzman E. The role of whole grains in body weight regulation. Vol. 3, *Advances in Nutrition*. Oxford Academic; 2012. p. 697–707.
58. Flint HJ. The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev*. 2012;70(SUPPL. 1):S10–3.
59. Zhang X, Shen D, Fang Z, Jie Z, Qiu X, Zhang C, et al. Human Gut Microbiota Changes Reveal the Progression of Glucose Intolerance. Federici M, editor. *PLoS One*. 2013;8(8):e71108.
60. Del Chierico F, Vernocchi P, Dallapiccola B, Putignani L. Mediterranean diet and health: Food effects on gut microbiota and disease control. Vol. 15, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2014. p. 11678–99.
61. Ditano-Vázquez P, Torres-Peña JD, Galeano-Valle F, Pérez-Caballero AI, Demelo-Rodríguez P, Lopez-Miranda J, et al. The fluid aspect of the mediterranean diet in the prevention and management of cardiovascular disease and diabetes: The role of polyphenol content in moderate consumption of wine and olive oil. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.

62. Hegelmaier T, Lebbing M, Duscha A, Tomaske L, Tönges L, Holm JB, et al. Interventional Influence of the Intestinal Microbiome Through Dietary Intervention and Bowel Cleansing Might Improve Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Cells*. 2020;9(2):376.
63. Mitsou EK, Kakali A, Antonopoulou S, Mountzouris KC, Yannakoulia M, Panagiotakos DB, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the gut microbiota pattern and gastrointestinal characteristics in an adult population. *Br J Nutr*. 2017;117(12):1645–55.