

PRÉBIÓTICOS E PROBIÓTICOS NA PREVENÇÃO DA TRANSLOCAÇÃO BACTERIANA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

PREBIOTICS AND PROBIOTICS IN THE PREVENTION OF BACTERIAL TRANSLOCATION: A LITERATURE REVIEW

Lucas Rocha de Mesquita¹

Nutricionista (Bacharelado em Nutrição pelas Faculdades INTA)
Especialização em Nutrição Clínica e Esportiva (Faculdade Futura)
Residente pelo programa de Residência Multiprofissional em Urgência e Emergência (Santa Casa de Misericórdia de Sobral/Centro Universitário INTA)

RESUMO

Probióticos são microrganismos vivos capazes de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal, enquanto os prebióticos são compostos alimentares não digeríveis que levam ao estímulo a proliferação ou atividade de bactérias desejáveis no colón. Translocação bacteriana é o processo onde certos antígenos e microrganismos transpassam a barreira de proteção intestinal. Este artigo objetiva apresentar através de revisão bibliográfica o papel dos prebióticos e probióticos na prevenção da translocação bacteriana. Propõe-se que os prebióticos sirvam de substrato as bactérias intestinais benéficas, promovendo o crescimento destes microrganismos, também atuam bloqueando os sítios de aderência, além de imobilizar e/ou reduzir a capacidade de fixação de bactérias patogênicas na mucosa intestinal, já os próbióticos seriam responsáveis por inibir competitivamente as cepas patogênicas e melhorar a função da barreira da mucosa intestinal. Apesar da necessidade de pesquisas mais esclarecedoras, é notável o papel dos probióticos e prebióticos como potenciais redutores da incidência de translocação bacteriana.

Palavras-chave: Ciências da Nutrição, Simbióticos, Translocação Bacteriana

ABSTRACT

Probiotics are live microorganisms capable of improving the microbial balance intestine as prebiotics are nondigestible food lead to compounds that stimulate the proliferation or activity of bacteria present in the colon. Bacterial translocation is the process where certain antigens and microorganisms pierce the intestinal barrier protection. This article presents through literature review the role of prebiotics and probiotics in preventing bacterial translocation. It is proposed that prebiotics serve as a substrate beneficial intestinal bacteria, promoting the growth of these microorganisms also act by blocking the adhesion sites, in addition to immobilize and / or reduce the binding capacity of pathogenic bacteria to the intestinal mucosa, as probiotics would responsible for competitively inhibit pathogenic strains and improve the function of intestinal mucosal barrier. Despite the need for more enlightening research, it is remarkable the role of probiotics and prebiotics as potential reducing the incidence of bacterial translocation.

Keywords: Nutritional Sciences, Synbiotics, Bacterial Translocation

INTRODUÇÃO

De acordo com a Agência Brasileira de Vigilância Sanitária (ANVISA), probióticos são microrganismos vivos capazes de melhorar o equilíbrio microbiano intestinal produzindo efeitos benéficos à saúde do indivíduo (BRASIL, 2002).

Para ser definido como probiótico, o microrganismo tem ainda de respeitar alguns parâmetros, que são eles: Ter origem humana, não ser patogênico, ser resistente ao processamento, ser estável e permanecer viável após exposição aos sucos digestivos, aderir-se à célula epitelial, ser capaz de persistir no trato gastrointestinal, ser capaz de influenciar atividade metabólica local (NOGUEIRA; GONÇALVES, 2011).

Os microrganismos com função probiótica mais utilizados são as espécies *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, apesar de seus mecanismos ainda não serem bem definidos, acredita-se que prováveis mecanismos envolvam: inibição de proliferação de microrganismo patógenos, competição por nutrientes e/ou dos sítios de ligação ou receptores celulares, e produção de compostos como as citocinas e o ácido butírico. Seus efeitos benéficos vão da diminuição da incidência de diversas patologias gástricas até uma possível redução da incidência de câncer, esta ainda afirmação ainda carece de mais estudos comprovatórios. (CUPPARI, 2007)

Já os prébióticos são definidos por SAAD (2006) como compostos alimentares não digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro por estímulo a proliferação ou por estimularem a atividade de bactérias desejáveis no colón, dentre estes compostos ressaltam-se as fibras e os oligossacarídeos.

Por translocação bacteriana entende-se o processo no qual certos antígenos e microrganismos transpassam a barreira de proteção intestinal composta pelas placas de Peyer (AZEVEDO *et al.*, 2009) devido a ocorrência de injúrias nestas estruturas levando a ruptura das junções de oclusão (*tight junctions*) ou através dos enterócitos (STEFE *et al.*, 2009)

Assim, este artigo objetiva apresentar através de uma revisão bibliográfica da literatura brasileira o papel dos prebióticos e probióticos na prevenção da translocação bacteriana.

MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia utilizada para a elaboração do presente artigo trata-se de revisão bibliográfica de artigos, em português, inglês e espanhol através das bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde – BVS, *Scientific Electronic Library Online* – Scielo e Google Acadêmico.

Utilizaram-se na pesquisa as seguintes palavras chave: probióticos, translocação bacteriana, sepse, não havendo filtro quanto à data de publicação.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A microbiota intestinal representa um complexo ecossistema dotado de cerca de mil microrganismos distintos, os quais os principais colonizadores são bactérias do tipo anaeróbias. A colonização entérica se dá logo após o nascimento podendo o canal de parto e amamentação serem consideradas as primeiras vias de colonização do indivíduo (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

Nos últimos anos vem crescendo o número de publicações relacionando o papel da microbiota intestinal na gênese de patologias diversas como depressão (DINAN; CRYAN, 2013), doenças cardiovasculares (TANG; HAZEN, 2014), doenças inflamatórias e autoimunes (RICHARDS *et al.*, 2016), câncer colo-retal (KEKU *et al.*, 2015), diabetes mellitus 2 (HAN; LIN, 2014) e obesidade (BAOTHMAN *et al.*, 2016) o que reflete na importância da relação central do intestino com todo o sistema.

Em condições normais o intestino é colonizado por mais de 10^{14} microrganismos em sua maioria do gênero *Bacteria* e é bem claro na literatura que mudanças em sua composição podem implicar diretamente sobre o processo saúde-doença do hospedeiro (ROBLES-ALONSO; GUARNER, 2013).

No início da vida a microbiota é, em grande parte dependente de microrganismos presentes no canal de parto seja ele normal ou cesárea. Em crianças nascidas de parto normal bactérias acidoláticas como o *Lactobacillus*,

além de *Prevotella* e *Sneathia* presentes na região vaginal da mãe são as principais colonizadoras, enquanto no parto cesárea, a microbiota adquirida é predominantemente composta por microrganismos presentes na pele e no ambiente, como os gêneros *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium*. Aos três anos de idade a microbiota intestinal começa a estabilizar-se e assume padrão semelhante a microbiota do adulto sendo composta por *Bacteroidetes* e *Firmicutes* como *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Bacteroides* (LACH *et al.*, 2017).

A microbiota proporciona ao cólon uma alta atividade metabólica caracterizada pela fermentação de produtos ainda não absorvidos com impacto diretamente sobre a saúde e ou doença do hospedeiro. A fermentação de fibras e carboidratos não digeríveis gera ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) que tem potencial proteção contra carcinógenos e reduzem lipídeos de baixa densidade, a microbiota também atua na metabolização de outros nutrientes não absorvidos como colesterol e bilirrubina, é responsável pela síntese de vitamina K e inativação de tripsina. Entretanto a fermentação de gorduras e proteínas de origem animal podem gerar ácidos biliares hepáticos que atuam como metabolitos na geração de carcinógenos e também a oxidação de etanol que gera acetaldeído, um composto altamente volátil que também possui características mutagênicas e carcinogênicas (LEITE *et al.*, 2014).

O supercrescimento de bactérias que não são próprias da microbiota leva a um processo chamado de disbiose, situação que perturba o equilíbrio da microbiota intestinal causando alterações como desconjugação de sais biliares e posterior metabolização a compostos aromáticos policíclicos que teriam relação na etiologia do câncer de colón, as alterações também levariam a estatorreia e desconjugação de vitamina B12 e até mesmo uma relação com síndrome metabólica associada a obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e esteatohepatite não alcóolica (PEREZ; MENEZES; D'ACAMPORA, 2014).

A perturbação da microbiota pode-se dar por fatores diversos e compreendem um estado em que a colonização por microrganismos potencialmente patogênicos se sobrepõem aos microrganismos que compõem a microbiota inata do hospedeiro.

Dietas ricas em gorduras do tipo saturadas, açúcares e sódio em detrimento de fibras, minerais, vitaminas e compostos antioxidantes possuem a capacidade de alterar de forma significativa a composição do microbioma intestinal (SILVA; SANTOS; BRESSAN, 2013; VALDES *et al.*, 2015). Este padrão dietético estaria associado a perda da integridade da barreira intestinal e endotoxemia metabólica, condição caracterizada pelo aumento do lipopolissacarídeos (LPS) bacterianos no sangue (REQUENA *et al.*, 2013).

Os LPS se configuram como uma endotoxina associada a ativação da resposta imunológica e comumente apontada como um dos fatores responsáveis pelo desencadeamento de inflamação sistêmica responsável por ações que podem induzir a disfunções na homeostase de insulina e energia, neste contexto a manutenção de dietas que tem por característica o alto valor calórico, as chamadas dietas hipercalóricas, teria potencial para aumentar os níveis de LPS. (SILVA *et al.*, 2016).

Contudo, a literatura é clara e converge para um ponto em comum: a disbiose tem como causa principal a maior colonização de *Firmicutes* em relação à *Bacterioides* (ANDRADE *et al.*, 2015; ETXEBERRIA *et al.*, 2016) e estes por sua vez impactariam diretamente e indiretamente sobre o metabolismo e homeostase intestinal mediante ação de metabolitos produzidos pelas reações destes microrganismos e estes por sua vez seriam os responsáveis pela modulação de muitos dos efeitos sobre a saúde do hospedeiro.

O início dos estudos das propriedades benéficas dos probióticos data do começo do século XIX com os estudos de Metchnikoff no Instituto Pasteur. Metchnikoff postulava que a ação benéfica de leite fermentado se dava no hospedeiro pelo antagonismo às bactérias perniciosas no intestino, inicialmente foi proposto que as cepas bacterianas que aderissem à superfície da mucosa intestinal de forma mais eficiente seriam mais benéficas para os seus portadores (NOVAK *et al.*, 2001).

O termo probiótico deriva do grego e tem significado alusivo à “para vida”. Conceitualmente a primeira definição destes microrganismos data de meados da década de setenta, e esta definição propunha que os probióticos

fossem organismos ou substâncias que possuem a capacidade de equilibrar o microbioma intestinal (NOGUEIRA; GONÇALVES, 2011).

A definição passou por posteriores reformulações, como a de Fuller em 1989 que refere probióticos como “suplemento alimentar constituído de microrganismos vivos capazes de beneficiar o hospedeiro através do equilíbrio da microbiota intestinal”, a de Havenaar & Huis de 1992 que conceitua probiótico como uma “cultura de microrganismos vivos que fornecidos ao homem ou a animais, afetam benéficamente o hospedeiro por melhorar as propriedades da microbiota” até a atual definição da Organização Mundial de Saúde e Organização de Agricultura e Alimentos de que são “microrganismos vivos, que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro (BARBOSA *et al.*, 2011).

A definição proposta pela Organização Mundial da Saúde embasou a atual legislação sobre probióticos no Brasil, na qual a Agência Nacional de Vigilância Sanitária no Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e/ou de Saúde que afirma que probióticos são microrganismos vivos com capacidade de melhorar o equilíbrio intestinal produzindo efeitos benéficos a saúde do indivíduo (BRASIL, 2002).

Os gêneros de probióticos mais utilizados são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* sendo que dentre as bactérias do gênero *Bifidobacterium*, aeróbicas estritas ou anaeróbicas, Gram-positivas e presentes no cólon, pode-se destacar: *B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. lactis*, *B. animalis*, *B. longum* e *B. thermophilum*. Já dentre os *Lactobacillus*, anaeróbicas facultativas e Gram-positivas, normalmente predominantes no intestino delgado, destacam-se as *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. casei* – subsp. *paracasei* e subsp. *tolerans*, *L. paracasei*, *L. fermentum*, *L. reuteri*, *L. johnsonii*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* e *L. salivarius* (JUIZ, RIBEIRO, PASSOS, 2017)

No trato gastrointestinal pode-se perceber a ação dos probióticos de diversas maneiras, atuando principalmente por três possíveis mecanismos de ação:

1. Supressão do número de células viáveis pela produção de compostos dotados de atividade antimicrobiana, competição por nutrientes e por sítios de adesão.
2. Alteração do metabolismo microbiano, através do aumento ou diminuição da atividade enzimática.
3. Estímulo da imunidade do hospedeiro, através do aumento dos níveis de anticorpos e o aumento da atividade dos macrófagos (SAAD, 2006).

A presença de microrganismos com ações benéficas ao organismo pode ser notada de forma natural desde o colostro produzido na lactação, como as bactérias do ácido lático (BAL), responsáveis por prevenir o desenvolvimento de diversos patógenos na mucosa entérica, por lançar enzimas no lúmen intestinal e por participarem no processo digestório. (NOVAK *et al*, 2001).

Por translocação bacteriana entende-se a passagem potencial de bactérias do lúmen intestinal ou de endotoxinas através da mucosa epitelial do trato gastrointestinal para o sangue ou sistema linfático, processo que inicia uma resposta inflamatória a nível sistêmico, de um modo geral, a etiologia é desconhecida, mas alguns dos fatores principais estariam relacionados a ingestão dietética e desequilíbrio da microbiota intestinal (ALMEIDA *et al*., 2008).

O lúmen intestinal é uma região sabidamente composta por milhões de microrganismos que produzem constantemente metabolitos diversos dentre estes pode-se ressaltar, o lipolissacarídeo (LPS), um dos principais componentes da membrana externa de bactérias gram-negativas. O LPS é capaz de induzir a resposta imune e ativar vias que levam a inflamação de baixo grau a nível sistêmico o que leva ao desenvolvimento de distúrbios diversos como por exemplo a inibição da sinalização insulínica que pode levar ao ganho de peso (MOREIRA, 2015).

Os LPS são reconhecidos pelo sistema imune como padrões moleculares relacionados a patógenos sinalizando como forma de alerta os receptores do tipo Toll (TRL), dado sua presença na corrente sanguínea o sistema imune tem de lançar mão de uma resposta a nível sistêmico a o que resulta em uma resposta inflamatória (OLIVEIRA; HAMMES, 2016).

LPS no intestino induz a uma resposta imune que resulta em inflamação, esta por sua vez, induz ao aumento da permeabilidade da barreira intestinal, que em condições fisiológicas permite a difusão apenas de moléculas de tamanho demasiado pequeno possa difundir moléculas maiores diretamente do lúmen para a corrente sanguínea. A LPS em especial pode acessar a corrente sanguínea por difusão direta ou por incorporação ao quilomícrons (OLIVEIRA; HAMMES, 2016).

De modo mais específico, a translocação bacteriana, se dá em crianças pela imaturidade da barreira intestinal, está por sua vez se dá por alterações na microbiota intestinal, diminuição da resposta imune ou incompetência da barreira intestinal. (FREITAS, *et al.*, 2011).

Em adultos a translocação bacteriana tem como alguns fatores, a administração de nutrição parenteral, que culmina na atrofia da mucosa com consequente aumento da permeabilidade (FLORA; DICHI, 2006) tal observação já havia sido descrita por CÔRTEZ *et al.* em artigo de 2003.

AZEVEDO *et al.* em artigo de revisão de 2009 afirma que uma maior produção de mediadores inflamatórios aumenta a permeabilidade da mucosa, sem no entanto causar dano a esta, permitindo assim a passagem de microrganismo, no mesmo trabalho indica uma relação entre a constipação intestinal e a hiperproliferação bacteriana que poderiam levar ao aumento da produção de endotoxinas que aumentariam a permeabilidade da membrana permitindo a translocação bacteriana em pacientes críticos (AZEVEDO *et al.*, 2009).

A translocação bacteriana é sabidamente um dos fatores mais severos implicados na etiopatogenia de uma das mais graves complicações relacionadas à assistência à saúde do paciente crítico, a sepse.

A sepse pode ser definida como a presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do organismo à infecção, sendo seu diagnóstico clínico de disfunção orgânica baseado na variação de dois ou mais dos seguintes pontos no escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA): frequência respiratória > 22/incursões por minuto,

alteração do nível de consciência (escore segundo a Escala de Coma de Glasgow inferior a 15), ou pressão arterial sistólica de < 100mmHg (MACHADO et al., 2016).

Em estudo coordenado pelo Fundo Brasileiro de Educação e Pesquisa da AMIB realizado em Unidades de Terapia Intensivas (UTI) de 65 hospitais em todo Brasil observou-se uma incidência de 16,7 de sepse nos 3128 pacientes internados no período do estudo. Observou-se ainda que As duas principais fontes de infecção foram o trato respiratório (69%) e o abdômen (23,1%). Os bacilos gram-negativos foram mais prevalentes (40,1%) (SALES JUNIOR et al., 2006).

As infecções mais comuns em sepse resultam de bactérias gram-negativas, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus*, *Neisseria meningitidis* e *Bacteróides fragilis*, perfazendo mais da metade dos casos hospitalares de. Bactérias gram-positivas, como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, também têm sido implicadas em casos de morbidade e mortalidade (PEREIRA et al., 2007)

Em estudos experimentais observou-se que as espécies que mais facilmente se translocam são: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* (TORRES, 1999).

Propõem-se que os prebióticos sirvam de substrato as bactérias intestinais benéficas, promovendo o crescimento destes microrganismos, por outro lado atuam bloqueando os sítios de aderência, além de imobilizar e/ou reduzir a capacidade de fixação de bactérias patogênicas na mucosa intestinal (VARALLO et al., 2008).

Os prébióticos também atuariam pela redução do pH através do aumento da quantidade de ácidos orgânicos oriundos da fermentação, especula-se ainda que os oligossacarídeos possam atuar estimulando o sistema imune por meio da redução indireta da translocação intestinal por patógenos, que determinariam infecções após atingir a corrente sanguínea. (FLESCH, POZIOMYCK e DAMIN, 2014)

Em artigo de revisão MACHADO, LAZZARETTI e POZIOMYCK (2014) mostram que a utilização de prebióticos como inulina e oligofrutose no pré e pós-operatório de câncer colorretal apresenta benefícios a nível de colón pela maior predominância de bifidobactérias e redução das bactérias patogênicas intestinais.

Já em 2003 STRAUSS e CALY propunham que entre os mecanismos de ação do efeito benéfico dos probióticos na profilaxia da translocação bacteriana estão inibição competitiva com as cepas patogênicas; e a melhora da função da barreira da mucosa intestinal.

Segundo ANTUNES *et al.*, (2007) a produção de ácidos graxos de cadeia curta, como produtos do metabolismo dos probióticos, são importantes fontes para o metabolismo normal dos colonócitos, logo, para a homeostase da mucosa intestinal, FONSECA & COSTA (2010) relatam ainda que o uso de probióticos em pacientes em nutrição enteral favorece o aumento da expressão de Ig-A, fortalecendo a junção entre as células epiteliais e o sistema imune local do intestino.

Conforme KARKOW, FAINTUCH e KARKOW (2007) o uso de prebióticos e probióticos teria reduzido substancialmente a incidência de sepse, bem como melhorado a evolução pós-operatória de pacientes submetidos à cirurgias do trato digestivo, entretanto pondera que essa utilização de prebióticos e probióticos possa ter indicação limitada ou que seus constituintes, doses, apresentações e tempo de oferta carecem de mais estudos e análises.

Embora saiba-se dos inúmeros benéficos dos probióticos e prebióticos na prevenção da translocação bacteriana o efeito destes é questionável quando se volta o olhar para o paciente gravemente imunocomprometido.

Unterkircher (2012) mostra que os probióticos mais comumente relacionados com infecções em indivíduos imunocomprometidos são *Lactobacillus rhamnosus* e o *Saccharomyces boulardii* o autor ainda mostra que entre os fatores de risco associados a infecção por probióticos encontram-se com principais fatores de risco: paciente imunocomprometidos e prematuros e entre os menores fatores de risco estão: cateter venoso central, barreira

epitelial intestinal prejudicada por condições como diarreia e inflamação intestinal, administração do probiótico por jejunostomia, a administração concomitante de antibióticos de largo espectro em que probiótico é resistente, probióticos com propriedades de aderência da mucosa elevada ou conhecida patogenicidade e doença valvular cardíaca no caso de *Lactobacillus*.(UNTERKIRCHER, 2012).

CONCLUSÃO

Apesar da necessidade de estudos e pesquisas mais esclarecedores sobre o assunto, é notável o papel dos probióticos e prebióticos como agentes profiláticos na fisiopatologia da translocação bacteriana.

A utilização destes compostos dá base para novas possibilidades terapêuticas ainda que de forma adjuvante, considerando-se os diversos benefícios, como redução dos casos de sepse, prevenção da atrofia da mucosa e disbiose intestinal e menor incidência de complicações intestinais.

Entretanto, cabe-se ressaltar aqui que mesmo considerando-se os benefícios já conhecidos mais estudos se fazem necessários a fim de avaliar a segurança no que diz respeito a utilização destes produtos na saúde humana.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L.B *et al.* Disbiose intestinal. **Rev Bras Nutr Clin**, v. 24, n. 1, p. 58-65, 2008.

ANDRADE, Vera Lucia Ângelo *et al.* Obesidade e microbiota intestinal. **Rev Med Minas Gerais**, 2015.

ANTUNES, A.E.C *et al.* Probióticos: agentes promotores de saúde. **Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.= J. Brazilian Soc. Food Nutr.**, São Paulo, SP, v. 32, n. 3, p. 103-122, dez. 2007.

AZEVEDO, R.P. *et al.* Constipação intestinal em terapia intensiva. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo, v. 21, n. 3, Aug. 2009.

BAOTHMAN, O.A. *et al.* The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. **Lipids in health and disease**, v. 15, n. 1, p. 108, 2016.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada nº 2 de 7 de janeiro de 2002. Aprova o Regulamento Técnico de Substâncias Bioativas e Probióticos Isolados com Alegação de Propriedades Funcional e/ou de Saúde. Brasília, 2002.

CÔRTEZ, J.F.F *et al.* Terapia nutricional no paciente criticamente enfermo. **Medicina (Ribeirao Preto. Online)**, v. 36, n. 2/4, 2003.

CUPPARI, L. Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/Escola Paulista de Medicina: Nutrição Clínica no Adulto. **Ed. Manole**, 2ª. Ed, São Paulo: 2012.

ETXEBERRIA, U. *et al.* Papel en la obesidad de la microbiota intestinal. In: **Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia**. 2016.

FERREIRA BARBOSA, F.H *et al.* Probióticos - microrganismos a favor da vida. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**, v.11, n.1, 2011.

FLESCHE, A.G.T., POZIOMYCK A.K; DAMIN, D.C. O Uso Terapêutico dos Simbióticos. **ABCD Arq Bras Cir Dig.** p. 206-209, 2014.

FLORA, A.P.L.; DICHI, I. Aspectos atuais na terapia nutricional da doença inflamatória intestinal. **Rev Bras Nutr Clin**, v. 21, n. 2, p. 131-7, 2006.

FONSECA, F.C.P; COSTA, C.L. Influência da nutrição sobre o sistema imune intestinal. **CERES**. p. 163-174, 2010.

FREITAS, B.A.C *et al.* Terapia nutricional e sepse neonatal. **Rev Bras Ter Intensiva**, v. 23, n. 4, p. 492-8, 2011.

FULLER, 1999 apud SAAD, S. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, vol. 42, n. 1, jan./mar. São Paulo, 2006.

HAN, J.L; LIN, H.L. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. **World journal of gastroenterology: WJG**, v. 20, n. 47, p. 17737, 2014.

JUIZ, P.J.L; RIBEIRO, B.K.A; PASSOS, R.A. O estado da arte sobre a atividade antimicrobiana e imunomoduladora de probióticos. **Brazilian Journal of Food Research**, v. 8, n. 3, p. 141-155, 2017.

KARKOW, F.J.A; FAINTUCH, J.; KARKOW, A.G.M. Probióticos: perspectivas médicas. **Rev. AMRIGS**, v. 51, n. 1, p. 38-48, 2007.

KEKU, T. O. *et al.* The gastrointestinal microbiota and colorectal cancer. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 308, n. 5, p. G351-G363, 2015.

LACH, G. *et al.* Envolvimento da flora intestinal na modulação de doenças psiquiátricas. **VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 64-82, 2017.

LEITE, L. *et al.* Papel da microbiota na manutenção da fisiologia gastrointestinal: uma revisão da literatura. **Boletim Informativo Geum**, [S.l.], v. 5, n. 2, p. 54, jun. 2014.

MACHADO, F.R *et al.* Chegando a um consenso: vantagens e desvantagens do Sepsis 3 considerando países de recursos limitados. **Rev Bras Ter Intensiva**. 2016

MACHADO, F.F; LAZZARETTI, R.K; POZIOMYCK, A.K. Uso de Prebióticos, Probióticos e Simbióticos nos Pré e Pós--Operatórios do Câncer Colorretal: uma Revisão. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 60, n. 4, p. 363-370, 2014.

MOREIRA, A.P.B. Influência da dieta na endotoxemia metabólica. **HU Revista**, v. 40, n. 3 e 4, 2015.

NOGUEIRA, J.C.R; GONÇALVES, M.C.R. Probióticos-Revisão da Literatura. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 15, n. 4, p. 487-492, 2011.

NOVAK, F.R. et al . Colostro humano: fonte natural de probióticos?. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre , v. 77, n. 4, Aug. 2001.

OLIVEIRA, A.M; HAMMES, T.O. Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade. **Clinical and biomedical research**. Porto Alegre. Vol. 36, n. 4,(2016), p. 222-229, 2016.

PAIXÃO, L.A; DOS SANTOS CASTRO, F.F. Colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, v. 14, n. 1, p. 85-96, 2016.

PEREIRA, K.R *et al.* Sepsis: Epidemiologia, Fisiopatologia e Tratamento. **Multítemas**, n. 35, 2007.

PEREZ, H.J; MENEZES, M.E; D'ACÂMPORA, A.J. Microbiota intestinal: Estado da arte. **Acta Gastroenterológica Latinoamericana**, v. 44, n. 3, 2014.

REQUENA, T. *et al.* Papel de la microbiota intestinal en la obesidad humana. Empleo de prebióticos y probióticos. **Alimentacion, Nutricion y Salud**, v. 1136, n. 4815/13, p. 25-30, 2013.

RICHARDS, J.L. et al. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. **Clinical & translational immunology**, v. 5, n. 5, p. e82, 2016.

ROBLES-ALONSO, V.; GUARNER, F. Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota. **Nutr. Hosp., Madrid** , v. 28, n. 3, p. 553-557, jun. 2013.

SALES JUNIOR, J.A.L. *et al.* Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. **Rev. bras. ter. intensiva**, vol. 18, 2006.

SILVA, G.E.*et al.* Exercícios físicos como ferramenta de enfrentamento às comorbidades associadas à obesidade: revisão da literatura. **Archives of Health Investigation**, v. 5, n. 2, 2016.

SILVA, S.T; SANTOS, C.A; BRESSAN, J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. **Nutricion hospitalaria**, v. 28, n. 4, 2013.

STEFÉ, C.A; ALVES, M.A.R; RIBEIRO, R.L. Probióticos, prebióticos e simbióticos-artigo de revisão. **Saúde & Ambiente em Revista**, v. 3, n. 1, 2009.

STRAUSS, E.; CALY, W.R. Peritonite Bacteriana Espontânea. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 36(6): 711-717, nov-dez, 2003.

TANG, W.H.W; HAZEN, S.L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. **The Journal of clinical investigation**, v. 124, n. 10, p. 4204, 2014.

TORRES, O.J.M *et al.* Translocação bacteriana: efeito de dieta imunestimuladora em ratos com oclusão intestinal. **Rev. Col. Bras. Cir**, v. 26, n. 1, p. 1-6, 1999.

UNTERKIRCHER, M.V. *et al.* Segurança no uso de probióticos em pacientes imunocomprometidos. **JBT J Bras Transpl.** 2012

VALDÉS, B. *et al.* Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad. **MediSan**, v. 19, n. 12, p. 6033-6043, 2015.

VARALLO, M.A.; THOMÉ, J.N; TESHIMA, E. Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina**, v. 29, n. 1, p. 83-104, jan./jun. 2008.