

BiomeFx™

GUIA DE INTERPRETAÇÃO

Os resultados deste kit de teste são para fins informativos apenas e não tem intenção de substituir aconselhamento médico profissional, diagnóstico ou tratamento. Procure sempre aconselhamento de seu médico ou de profissional de saúde qualificado se tiver qualquer dúvida sobre sua condição de saúde.

ÍNDICE

3 **INTRODUÇÃO, PONTUAÇÃO DE CLASSIFICAÇÃO DO MICROBIOMA, DIVERSIDADE**

4 **INTENSIDADE, PATÓGENOS**

5-6 **PROPORÇÕES DE DISBIOSE**

7 **COMPOSIÇÃO INTESTINAL**

Nível Filos

Nível Familiar

8-21 **FUNÇÕES DO MICROBIOMA INTESTINAL**

8-10 **Fermentação Sacarolítica**
Ácidos Graxos de Cadeia Curta (SCFA)
Butirato, Propionato, Acetato, Lactato

11-16 **Fermentação Proteolítica**
Aminas
Putrescina e Espermina, Cadaverina
Fenóis
Fenol e P-Cresol
Amônia
Sulfeto de Hidrogênio (H₂S)
Metano

17-19 **Hormônios e Neurotransmissores**
Psicobioma
Ácido Gama-Aminobutírico (GABA), Glutamina
Metabolismo e Saúde Intestinal
Indol, Ácido Indolepropiónico (IPA)
Hormônios Sexuais
Estroboloma

19-21 **Síntese de Vitaminas**
Vit B1: Tiamina, Vit B2: Riboflavina, Vit B5: Ácido Pantotênico, Vit B6: Piridoxina, Vit B7: Biotina, Vit B9: Folato, Vit B12: Cobalamina, Vit K2: Menaquinona-7

21 **ESPÉCIES CHAVE**

22-24 **REFERÊNCIAS**

Análise Funcional

Como análise funcional do microbioma intestinal, este relatório destina-se a fins educacionais somente e não deve ser usado para fins de diagnóstico. A pesquisa do microbioma ainda está na fase inicial, portanto incentivamos você a pensar neste relatório como peça do quebra-cabeças, e não como ficha de respostas.

Pontuação de Classificação do Microbioma

A Classificação do

Microbioma Intestinal (GMI) é uma qualificação geral da saúde do microbioma intestinal.

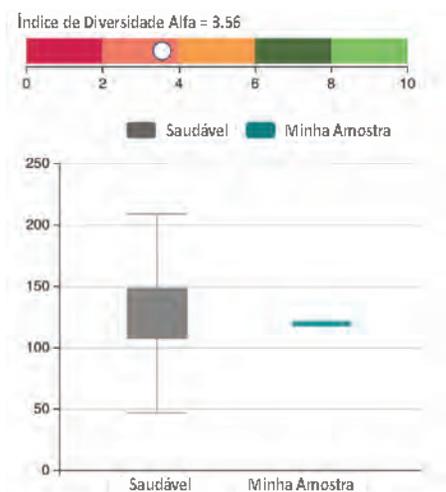
Uma qualificação acima de 30 é considerada excelente. É calculada através da avaliação de quatro indicadores chave da saúde do seu microbioma intestinal e comparando-os com um microbioma intestinal tipicamente saudável. Os quatro indicadores chave são Diversidade Alfa (intensidade da espécie), Diversidade Beta (composição), Ocorrência de Patógenos (população de patógenos) e Ocorrência Resistome (população de genes resistentes a antibióticos). Esta qualificação deve ser usada como interpretação rápida da saúde intestinal geral e pode ser usada para monitorar as alterações entre os testes feitos em diferentes períodos.

Classificação do meu Microbioma Intestinal (abaixo de 40): **22.07**

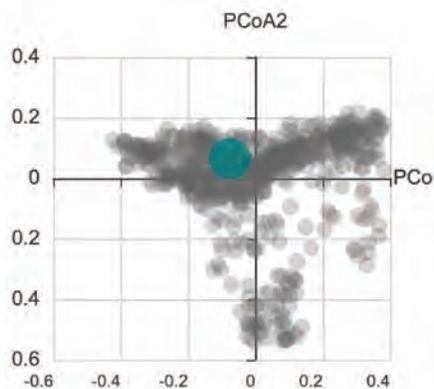


Diversidade Alfa

Em ecologia, diversidade alfa refere-se à diversidade média ou à intensidade de espécies em um ecossistema em particular. Este marcador verifica sua intensidade e diversidade pessoais dentro de seu microbioma intestinal. O eixo Y no gráfico de diversidade alfa é um índice de diversidade alfa o qual é um valor normalizado para intensidade de espécies que influenciam a distribuição de táxons. Baixa diversidade alfa sugere que seu microbioma intestinal foi recentemente danificado por antibióticos, toxinas ambientais, estresse, dieta ou outros fatores.^{1,2} Veja os resultados da Seção 9 para saber como aumentar suas bactérias protetoras chave e melhorar sua saúde.



Índice de Diversidade Beta = 9



Diversidade Beta

Diversidade beta é a variação de espécies ao comparar dois ecossistemas separados. Este marcador toma a composição de seu microbioma intestinal e o compara a populações saudáveis para ilustrar diferenças notáveis. O ponto verde representa sua amostra e mostra o quão próximo seu microbioma está de uma população saudável. Se o ponto vermelho não cair dentro dos grupos de pontos cinzas (saudável), isto indica um Índice de Diversidade Beta baixo e sugere que a composição de seu microbioma está tendendo para longe de um intestino saudável e para um intestino desequilibrado, disbiótico.^{3,4} Veja os resultados da Seção 9 para saber como aumentar suas bactérias protetoras chave e ter sua saúde de volta.

Proporções de Disbiose

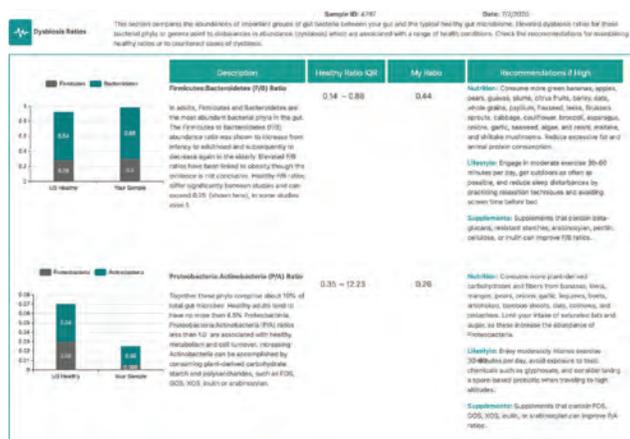
Os principais filios do microbioma intestinal são *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*. Para entender como eles se relacionam entre si, é importante entender a função e os intervenientes em cada filo.

Firmicutes: Este filo é composto por gêneros como *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* e *Ruminococcus*.¹⁰ Gêneros *Clostridium* representam 95% do filo *Firmicutes*. Cepas nocivas de bactérias deste filo podem ficar enormes devido ao excesso de ingestão de gordura saturada, que negativamente afeta a diversidade microbiana.^{11,12} Opostamente, colônias de *Faecalibacterium prausnitzii*, que representam uma pequena, porém, altamente benéfica cepa do filo *Firmicutes*, são impulsionadas pela ingestão elevada de fibras e carboidratos.¹³ Embora muitas das bactérias deste filo promovam saúde, níveis desproporcionalmente altos estão associados a ganho de gordura e desequilíbrio na disposição.^{14,15} Ademais, diversidade intensa dentro do filo *Firmicutes* está positivamente associada a eficiência do sono.¹⁶

Bacteroidetes: *Bacteroidetes* são geralmente considerados benéficos para o microbioma intestinal e consistem em gêneros predominantes como *Bacteroides* e *Prevotella*.¹⁰ *Bacteroidetes* desempenham diversas funções no organismo humano, incluindo homeostase do ferro, digestão de açúcares não provenientes da glucose e metabolismo do folato.¹⁴ Estas bactérias gram-negativas também fermentam fibras e outros polissacarídeos para produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), propionato e acetato que suportam a saúde intestinal.¹⁴ Além disso, a diversidade de *Bacteroidetes* foi associada a melhora na eficiência e qualidade do sono.¹⁶ *Bacteroidetes* são negativamente afetados por excesso de gordura e proteínas animais, porém sua abundância pode ser elevada com ingestão de fibras e carboidratos.

Proteobacteria: *Proteobacteria* é tipicamente encontrado em baixa abundância no intestino humano.¹⁷ Abundância elevada de *Proteobacteria* é sinal característico de desequilíbrio no microbioma intestinal.^{17,18}

Este grupo de bactérias prospera em gordura saturada e açúcar e contém muitos patógenos



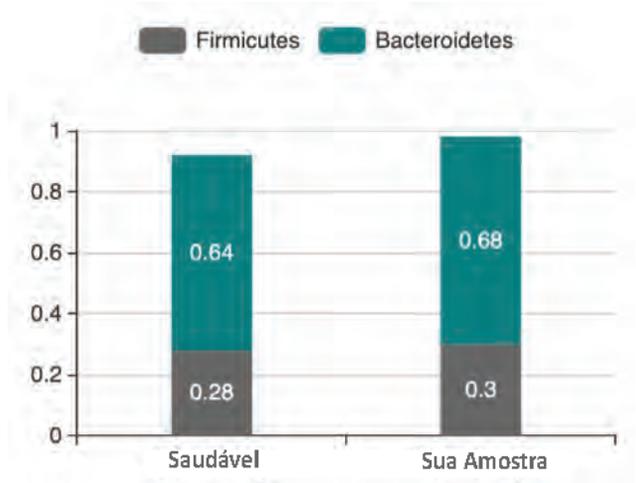
oportunistas. Dietas ocidentais são conhecidas por aumentar a abundância do filo *Proteobacteria*.¹⁴

Actinobacteria: *Actinobacteria* é proporcionalmente menos abundante e principalmente representado pelo gênero *Bifidobacterium*, que funciona como forte produtor de butirato.¹⁰ Butirato é um ácido de cadeia curta que suporta a função da barreira intestinal saudável. *Actinobacteria* estão entre os primeiros micróbios a colonizar o intestino infantil durante o parto natural e estão positivamente correlacionadas a aleitamento materno e desenvolvimento adequado do sistema imunológico.¹⁹ *Actinobacteria* também produz ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor inibidor que promove o sono e, portanto, a diversidade e a intensidade de *Actinobacteria* estão negativamente associadas a distúrbios do sono.¹⁸ *Actinobacteria* tem um metabolismo secundário extenso e produz grande quantidade de antibióticos derivados naturalmente, assim como compostos que suportam um equilíbrio saudável de parasitas e fungos comensais no intestino.²⁰ Níveis suficientes de *Actinobacteria*, especificamente *Bifidobacterium*, foram associados a digestão e intestinos mais saudáveis.²¹ Ademais, certos membros do filo *Actinobacteria* estão associados a melhora da cognição, memória e habilidades sociais, assim como redução na resposta ao medo.²² O aumento de *Actinobacteria* pode ser conseguido com aumento da ingestão de fibras e prebióticos, especificamente polissacarídeos e xilooligossacarídeos.²¹

Como eles comparam

Firmicutes: Bacteroidetes

Em adultos, *Bacteroidetes* e *Firmicutes* são dois dos mais prevalentes filos presentes no intestino.¹⁰ Baixa proporção *Firmicutes: Bacteroidetes* no intestino está geralmente associada a metabolismo mais saudável, enquanto proporções elevadas de *Firmicutes: Bacteroidetes* estão associadas a ganho não desejado de peso.²³ Esta proporção é baixa em bebês, aumenta conforme crescemos e reduz novamente quando entramos em idade avançada.



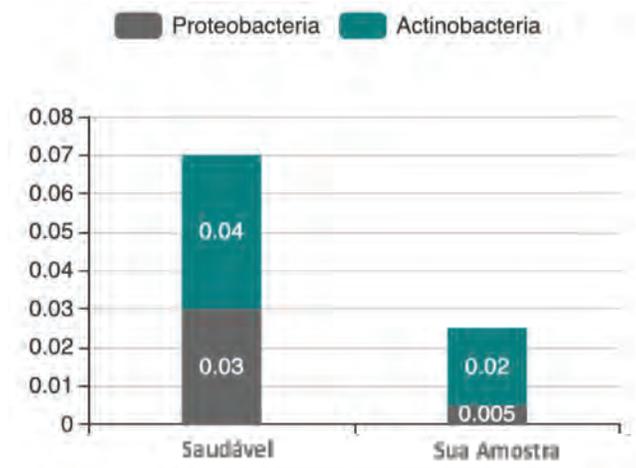
Proteobacteria: Actinobacteria

O intestino médio adulto é composto por 2-3% de *Actinobacteria* e não mais que 4,5% de *Proteobacteria*.¹⁹ Pessoas com desequilíbrios metabólicos e renovação celular prejudicada possuem até 15% de *Proteobacteria*.¹⁹

Proporções *Proteobacteria: Actinobacteria* abaixo de 1.0 estão associadas a metabolismo e renovação celular mais saudáveis.¹⁹

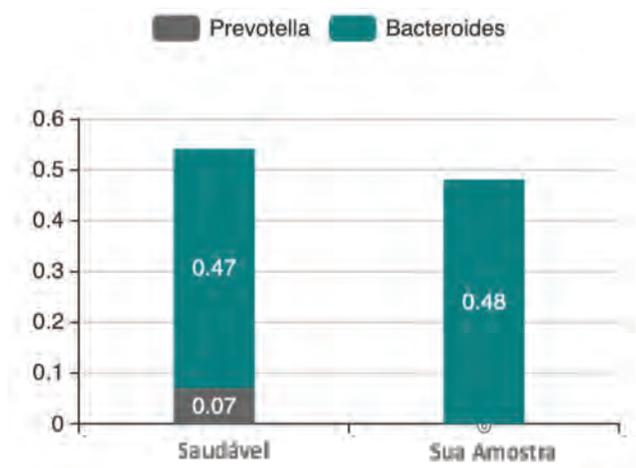
Aumento de *Actinobacteria* pode igualmente beneficiar a disposição e a saúde cerebral.²⁴

Aumento de *actinobacteria* pode ser conseguido com consumo de amidos carboidratos vegetais e polissacarídeos, como FOS, GOS, XOS, inulina ou *arabinosilano*.²⁵



Prevotella: Bacteroides

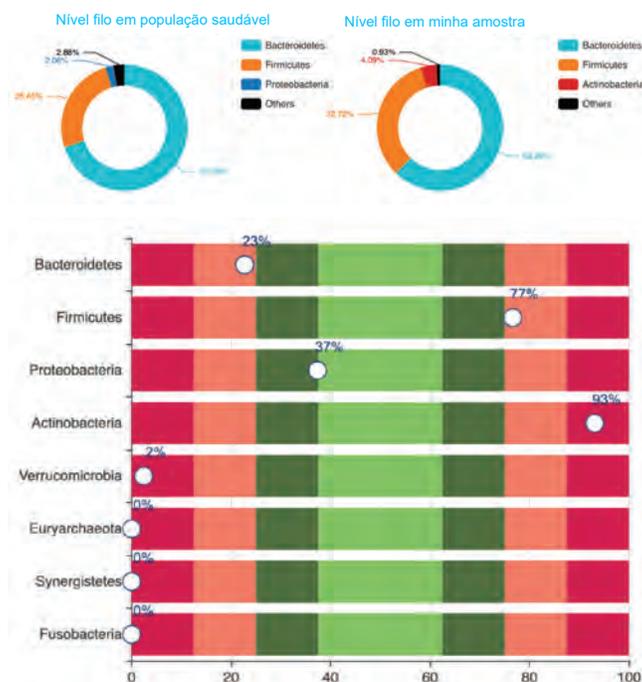
Altas proporções de *Prevotella: Bacteroides* estão associadas a IMC mais baixo e manutenção saudável do peso.¹⁰ Baixas proporções de *Prevotella: Bacteroides* estão associadas a desequilíbrio metabólico e são positivamente correlacionadas e alta ingestão de proteína e gordura animal, como parte da dieta ocidental.^{10,26} Maior abundância de *Prevotella* é observada em pessoas que consomem dietas ricas em carboidratos e fibras. *Bacteroides* são elevados devido à ingestão de açúcar e gordura saturada, enquanto *Prevotella* geralmente prospera em alimentos ricos em fibra, como frutas, legumes, feijão e grão integral.



Composição dos Níveis Filo e Familiar

NÍVEL FILO

Os gráficos roscas mostram filios bacterianos mais abundantes em seu intestino. O gráfico percentagem compara a abundância relativa (RA) para cada filo bacteriano entre seu microbioma e microbioma em populações tipicamente saudáveis. Valores percentuais entre 25% e 75% são típicos, baixos valores de um determinado filo sugerem que, em seu caso, abundâncias relativas estão no lado baixo, valores altos sugerem que suas abundâncias estão no lado alto.



FAMILY LEVEL

Os gráficos roscas mostram os gêneros mais abundantes em seu intestino. O gráfico percentagem compara a abundância relativa (RA) para cada gênero bacteriano entre seu microbioma intestinal e microbiomas em populações tipicamente saudáveis. Valores percentuais entre 25% e 75% são típicos, baixos valores de um determinado filo sugerem que, em seu caso, abundâncias relativas estão no lado baixo, altos valores sugerem que suas abundâncias estão no lado alto. A Tabela inclui todas as Famílias que tipicamente ocorrem no microbioma saudável em uma RA > 0,35%, abaixo da linha verde, as Famílias que tipicamente ocorrem em abundâncias mais baixas, porém aparecem em seu intestino em uma RA 0,5% ou maior.

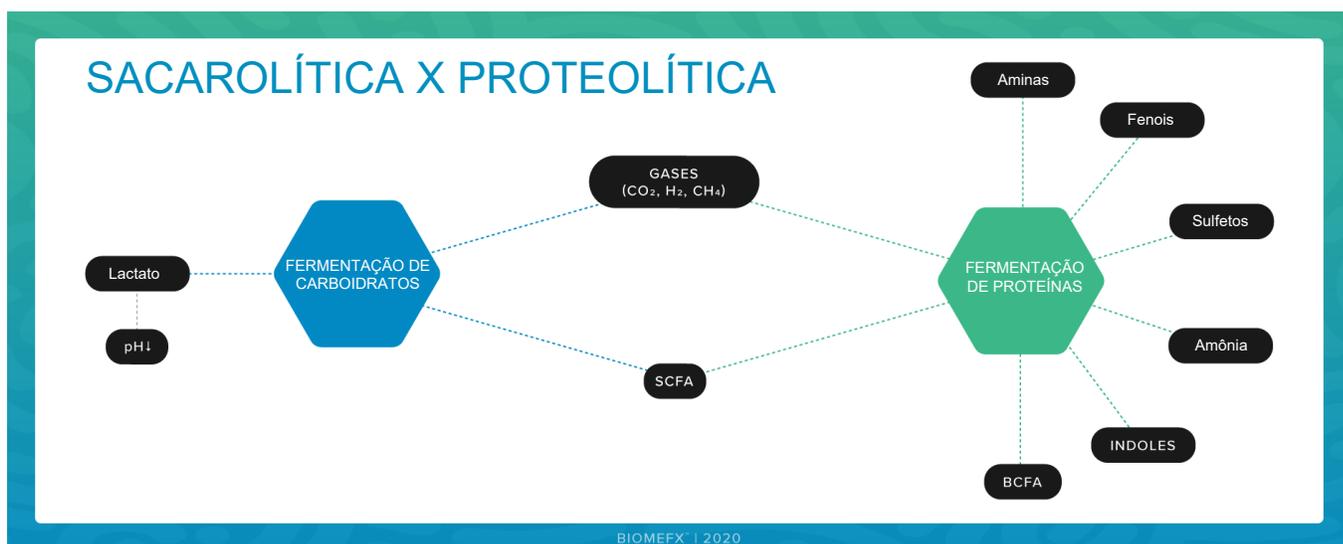
Como os Micróbios são Classificados



Funções do Microbioma Intestinal

Biologicamente, bactérias importantes podem desempenhar uma série de funções no intestino a partir da produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) para hormônios e neurotransmissores para compostos pró-inflamatórios. Bactérias intestinais alimentam-se primariamente em carboidratos não digeríveis, porém alguns microrganismos podem também usar aminoácidos e ácidos graxos para sobreviver.²⁷ Fibras e aminoácidos podem alcançar o microbioma intestinal evitando a digestão e absorção. Muitas fibras não são digeríveis pelo trato gastrointestinal humano e podem, portanto, alimentar o microbioma intestinal por concepção, porém, má digestão e má absorção podem igualmente permitir que carboidratos e proteínas entrem no microbioma intestinal e ajam como substratos para fermentação bacteriana. Micróbios intestinais podem produzir algumas enzimas protease para ajudar a promoção da digestão proteica no intestino, porém, a fermentação de aminoácidos requer mais interconversão e gasta mais energia que a fermentação de carboidratos, portanto, aminoácidos são mais comumente considerados como fonte de energia eficiente para o microbioma intestinal humano.^{28,29} Quando se trata de nutrientes que desviam da digestão e absorção no trato digestivo, bactérias intestinais preferencialmente escolhem carboidratos em vez de proteínas e proteínas em vez de gordura. Equilíbrio é chave em qualquer dieta, porém, fibras não digeríveis são essenciais para um microbioma intestinal eficiente, altamente funcional.

Ademais, ingestão de sal parece promover efeito negativo na produção de SCFA. Na verdade, um recente estudo realizado, concluiu que adultos que reduziram sua ingestão de sódio à taxa recomendada de 2300 mg/dia experimentaram um aumento acentuado em todas as formas de SCFAs.³⁰ Estes efeitos foram observados tanto em homens como em mulheres, porém, os resultados foram significativamente mais acentuados em mulheres.



FERMENTAÇÃO SACAROLÍTICA

Bactérias intestinais preferem a fermentação sacarolítica (carboidratos) à fermentação proteolítica (proteínas).³¹ Espécies chave importantes, como *Ruminococcus bromii*, *Lactobacillus* spp, *Bifidobacteria* spp e várias outras, prosperam com carboidratos dietéticos, especificamente amidos resistentes e fibra alimentar. Existe uma ampla gama de fibras, cada uma alimenta um específico grupo de bactérias intestinais. Estas fibras são fibras solúveis, fibras insolúveis, amidos resistentes, inulina, oligossacarídeos e mais. A fermentação sacarolítica também está associada a melhora do metabolismo e aumento da acidez intestinal, o que pode impedir micróbios desfavoráveis.³² A fermentação sacarolítica primariamente produz ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), em proporções de aproximadamente 20% de butirato, 20% de propionato e 60% de acetato. Tanto a dieta quanto a composição microbiana intestinal ditam a quantidade de cada SCFA produzida, destacando uma relação de alimentação cruzada complexa entre as bactérias intestinais. Ademais, a adição de fibras específicas na dieta pode promover uma ampla gama de efeitos sobre a composição microbiana, dependendo da composição

FERMENTAÇÃO SACAROLÍTICA

base dentro do microbioma de uma pessoa. Embora isto torne difícil a avaliação precisa do impacto na vida de cada fibra, ainda existe uma grande gama de informações a ser obtida da literatura existente. Alguns exemplos de fibras prebióticas, suas respectivas fontes alimentares e bactérias responsáveis por sua fermentação estão destacados na relação abaixo.³³

Amido Resistente: Fontes alimentares são plátanos, bananas verdes, feijão, ervilha, lentilha, aveia integral, cevada integral, arroz que foi cozido e resfriado. *Ruminococcus bromii* e *Bifidobacterium adolescentis* são degradantes primários de amidos resistentes.

Inulina: Fontes alimentares são alho-poró, aspargo, cebola, trigo, alho, chicória, aveia, soja e alcachofra de Jerusalém. Degradantes primários de inulina incluem numerosos *Bifidobacterium spp.*

Beta-glucano: Fontes alimentares são fibra de cevada, aveia, grão integral, cogumelos reishi, maitake e shiitake, alga marinha e algas. Esta fibra prebiótica é fermentada por cepas de *Enterococcus faecium*, *Streptococcus*, *Bacteroides* e *Clostridium* entre outras.

Frutooligossacarídeos (FOS): Fontes alimentares são chicória, cebola, aspargo, trigo, tomate e outros frutos, legumes e grãos. Esta fibra é fermentada predominantemente por *Lactobacillus spp* e *Bifidobacteria spp*, assim como membros dos filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Actinobacteria*.

Galactooligossacarídeos (GOS): Fontes alimentares são leite (incluindo o leite materno dado a bebês) e iogurte. Fermentada por membros dos *Bifidobacteriaceae* e *Bacteroidaceae*.

Xilooligossacarídeos (XOS): Fontes alimentares são broto de bambu, frutas, legumes, leite e mel. Esta fibra é fermentada por *Lactobacillus spp* e *Bifidobacteria spp*.

ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA (SCFA)

Butirato

É usado como fonte de energia por células epiteliais intestinais, porém, também desempenha outras diversas funções, como melhoria da função da barreira intestinal, limpeza da amônia, regulamento do sistema imunológico, redução do estresse oxidativo, equilíbrio dos níveis de glucose no sangue e muito mais.³⁴ A produção de butirato é mais comumente associada à fermentação de fibras. No entanto, a formação do butirato pode ocorrer através da fermentação de aminoácidos como glutamato, lisina, histidina, serina e alanina.³⁵ A fermentação de aminoácidos tipicamente ocorre em condições menos ácidas e, embora possa resultar em formação de SCFA, pode igualmente formar metabólitos potencialmente nocivos, como fenóis e amônia.⁶ O pH do intestino também diretamente impacta a produção de butirato. Ambientes ligeiramente ácidos dificultam o crescimento de *Bacteroides*, porém, não de *Firmicutes* ou *Actinobacteria*. Isto promove o efeito de limitação da formação de propionato e aumento da formação de butirato, particularmente em pH de 5.5, comparando com um pH mais neutro de 6.5-6.8.³⁶ Espécies de *Lactobacillus* podem indiretamente aumentar a produção de butirato aumentando a acidez do intestino.

Uma dieta saudável de carboidratos (HCD) rica em fibra de cereais, arabinoxilano e amidos resistentes, aumenta a produção de *Bifidobacteria* e *butirato*, enquanto dietas ricas em grãos refinados podem reduzir a produção de butirato.³⁷ Redução da ingestão de açúcar é recomendada para elevar a produção de butirato, pois é molécula sinalizadora de controle de açúcar no sangue.³⁸ Estudos mostram que dietas ricas em gordura e sódio reduzem as concentrações de butirato. Dietas com baixo teor de gordura e alto teor de carboidratos, com muito amido resistente, aumentam a produção de butirato e melhoram a abundância de *Faecalibacterium* e *Blautia*.³⁹

Butirato

Eubacterium spp., *Roseburia spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Clostridium cluster XIVa* e *IV* são os produtores primários de butirato.³⁶ *Roseburia inulinivorans* e *Coprococcus catus* trocam entre produção de butirato e propionato dependendo dos substratos da fermentação. É importante notar também que *F. prausnitzii* pode converter acetato em butirato, o que pode contribuir com sua reputação antiinflamatória.

Propionato é produzido primariamente por Bacteroidetes via succinato e por alguns Firmicutes através do lactato e do succinato.⁴⁰ No entanto, ele também pode ser produzido por *Lactobacillus plantarum*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Ruminococcus obeum*, *Coprococcus catus*, *Bacteroides vulgatus*, *Akkermansia muciniphila* e *Veillonella parvula*.⁴¹ O propionato é também conhecido por promover impacto forte, positivo sobre o sistema imunológico.^{42,43} Por exemplo, ele afeta as células T helper 2 nas vias aéreas, assim como as células macrofágicas e dendríticas na medula óssea, resultando em melhoria da saúde pulmonar e aumento da resistência a infecções.⁴² O propionato é tipicamente convertido em glucose no fígado ou usado como energia por colonócitos e hepatócitos. Além disso, o propionato também pode evitar alguns dos efeitos lipogênicos do acetato.⁴⁴

Acetato

O acetato constitui 60% da produção de SCFA no intestino. O acetato pode ser convertido em acetil-CoA e subsequentemente usado no ciclo do ácido tricarboxílico (TCA) e também pode agir como substrato para a síntese de ácidos graxos e colesterol.³² Ademais, o acetato pode ser convertido em butirato por bactérias intestinais.³² Embora o acetato possa ser fornecido através de fontes alimentares, como vinagre, o intestino fornece a maior quantidade de acetato ao organismo humano através da fermentação de fibras, particularmente galactooligossacarídeos e inulina.³⁶ Na verdade, o acetato derivado do intestino pode melhorar a resistência à insulina em pessoas obesas.⁴⁴ *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium spp.*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Ruminococcus bromii* e *B. hydrogenotrophica* são os produtores primários de acetato.³⁴ Acetato pode ser usado e convertido em butirato por *F. prausnitzii*, *Roseburia spp.*, *Eubacterium spp.* e outros.⁴³ Produtores de acetato e usuários de acetato devem estar em equilíbrio. Uma produção excessiva deste SCFA pode contribuir com ganho de peso e inflamações alimentando metanógenos, enquanto acetato insuficiente pode impactar negativamente o metabolismo.⁴⁴

HIDROXIÁCIDOS GRAXOS

Lactato é um intermediário do metabolismo dos carboidratos, produzido a partir do piruvato durante a fermentação ácido láctica.⁴⁵ O lactato também desempenha funções importantes na imunomodulação e na modulação inflamatória.⁴⁵ Produtores primários do lactato no intestino são espécies de *Lactobacillus*, *Streptococcus* e *Bifidobacterium*.⁴⁶ Usuários de lactato são *Eubacterium halli*, *Anaerostipes caccae*, *Veillonella*, *Propionibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium* e membros do grupo *Clostridia XIVa*.⁴⁷⁻⁴⁹ Estas espécies usam lactato como substrato para produção de SCFA.

No entanto, se houver abundância excessiva de lactato emparelhada com baixa abundância de usuários de lactato (ou seja, produtores de SCFA), isto causará aparecimento de lactato no intestino que pode ser tóxico e perigoso para os tecidos hospedeiros. Produção excessiva de lactato é implicada em diversas doenças como IBD (Doença Inflamatória Intestinal), isquemia intestinal e síndrome do intestino curto.⁵⁰

A redução da produção de lactato pode ser conseguida através da redução de ingestão de carboidratos simples (glucose, lactose, maltose, sucrose) e aumento do consumo de amidos resistentes e galactooligossacarídeos (GOS).^{51,52} Baixos níveis de produtores de lactato podem indicar necessidade de aumento na ingestão de alimentos fermentados como iogurte, kimchi ou kefir, assim como de alimentos prebióticos como aspargo, cebola, maçã, grão integral ou alho.⁵³

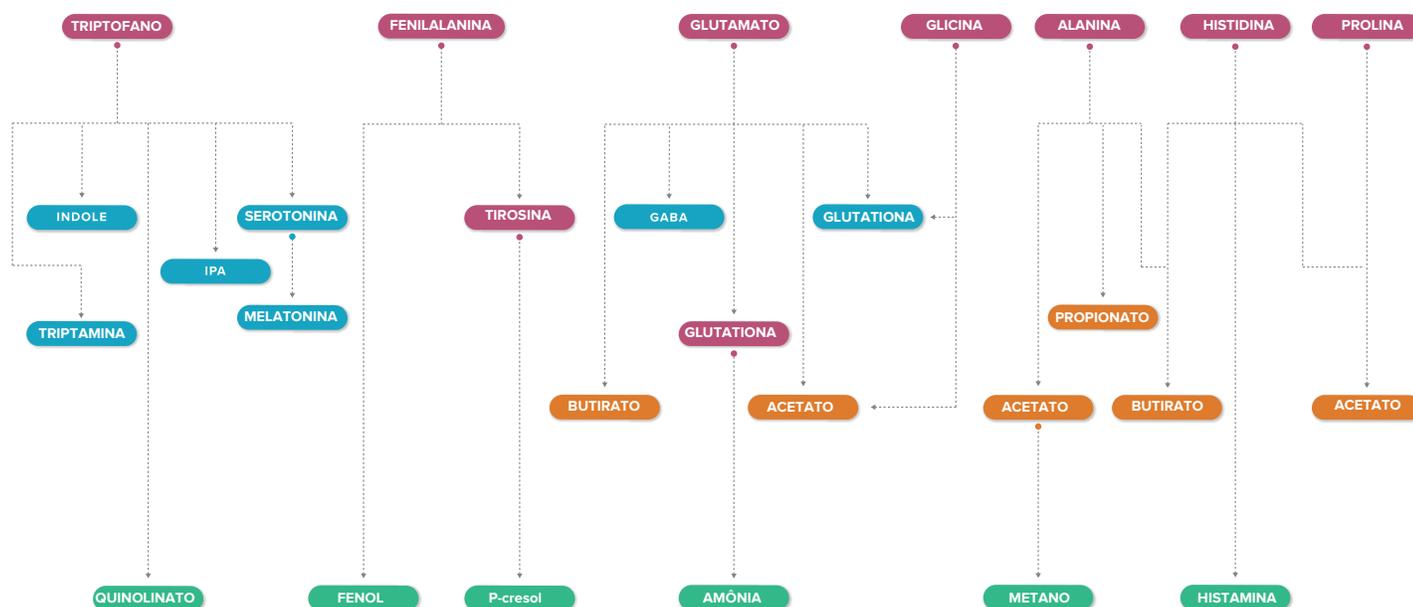
FERMENTAÇÃO PROTEOLÍTICA

A fermentação proteolítica ocorre sobretudo no cólon distal sob condições menos ácidas que a fermentação sacarolítica. A fermentação proteolítica no intestino é geralmente considerada menos favorável do que a fermentação sacarolítica, pois produz compostos tóxicos a humanos, incluindo, aminas, fenóis e compostos sulfurosos. No entanto, a proteólise também resulta em produção de SCFA; portanto, pesquisadores especularam que existem muitas sutilezas com relação a implicações à saúde da fermentação proteolítica.²⁷ Por exemplo, a quantidade de fibra e proteína suprida na dieta, assim como a composição microbiana grandemente contribuem com os subprodutos da fermentação proteolítica. Baixo teor de fibra alimentar aumenta a fermentação proteolítica devido a quantidade insuficiente de carboidratos fermentáveis no cólon. Tais alterações com relação à fermentação proteolítica podem alterar a abundância relativa de espécies microbianas no intestino e gerar produtos metabólicos bioativos, potencialmente prejudiciais.

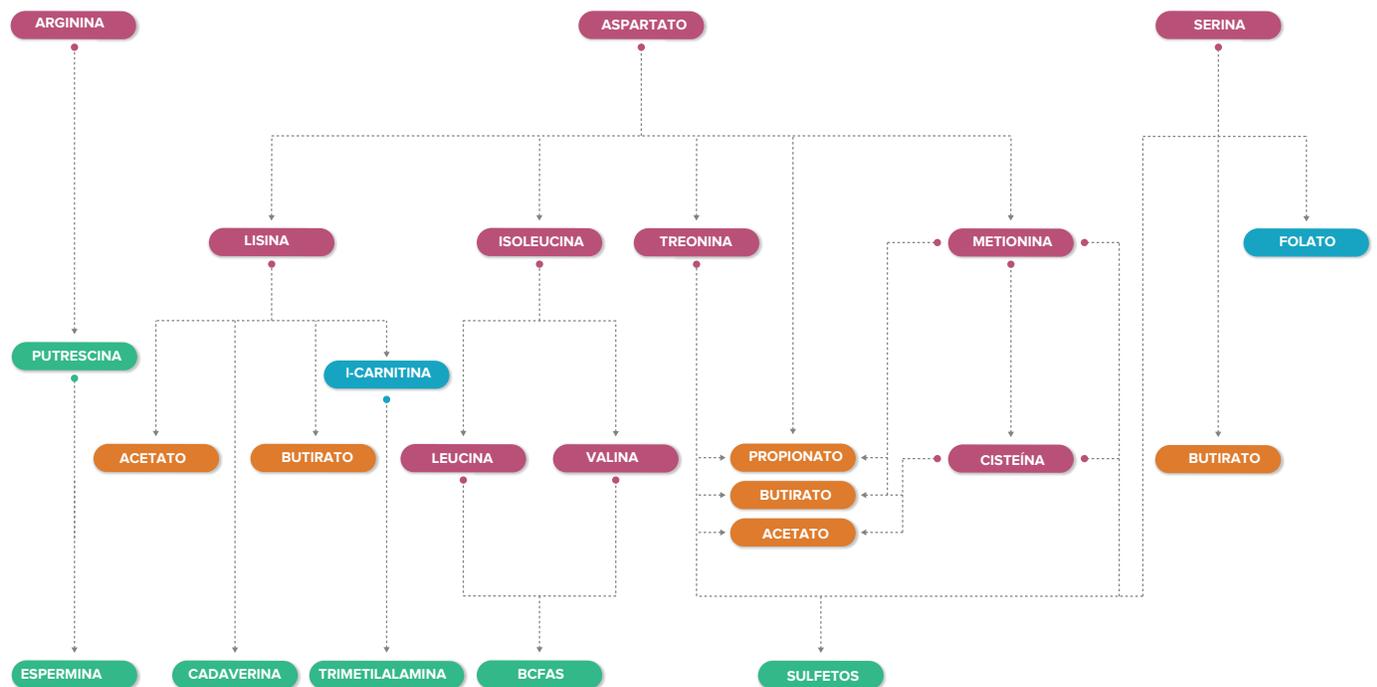
Pesquisa realizada sugere que bactérias intestinais preferencialmente metabolizam peptídeos em vez de aminoácidos, processo que é mais energeticamente eficiente.⁵⁴ Desaminação é a primeira etapa da fermentação proteolítica, processo que gera amônia e cetoácidos. A amônia pode, então, ser usada como fonte de nitrogênio para síntese 'de novo' de proteína ou convertida em urease nos rins e excretada. Cetoácidos podem ser usados para geração de SCFAs, incluindo butirato, acetato, propionato, lactato, succinato e formato. Curiosamente, o butirato é produzido através do catabolismo do glutamato e da lisina por espécies bacterianas, incluindo a potencialmente nociva *Fusobacterium* spp. Enxofre é também liberado a partir de aminoácidos durante estes processos, que pode ser incorporado em vários compostos, incluindo o sulfeto de hidrogênio inflamatório.²⁷

Embora sejam necessárias novas pesquisas para melhor entendimento dos diferentes impactos promovidos pelas fermentações proteolítica e sacarolítica, a última pesquisa sugere que a fermentação proteolítica é mais provável de produzir subprodutos tóxicos, inflamatórios quando a atividade de fermentação proteica é elevada ou quando vias específicas são visadas.²⁷ Isto significa que o consumo excessivo de proteínas pode aumentar o risco de produção de compostos mais inflamatórios mais rapidamente do que podem ser excretados do sistema. Isso não quer dizer que a proteína seja inerentemente inflamatória. Na verdade, quando amidos resistentes e fibras alimentares estão disponíveis para o microbioma intestinal, a maioria os subprodutos da fermentação proteolítica são SCFAs. Mais propriamente, estas conclusões simplesmente destacam a necessidade de equilíbrio macronutriente na dieta e a importância de fibras para o microbioma intestinal.

Alguns aminoácidos e seus respectivos produtos após fermentação microbiana estão relacionados abaixo:²⁷



A fermentação proteolítica também pode produzir moléculas potencialmente nocivas, como aminas, fenóis e amônia:



AMINAS

Putrescina e Espermina

Putrescina é uma poliamina (PA) produzida via descarboxilação do aminoácido ornitina, subproduto do metabolismo da arginina. A putrescina pode, então, ser convertida em espermina, outra PA, via descarboxilase da S-adenosil-metionina.⁵⁵ No intestino delgado, a maior parte das PAs é derivada de alimentos. Na verdade, quase todos os alimentos contêm PAs; no entanto, elas são particularmente abundantes em alimentos como soja, cogumelo, germe de trigo, carne bovina, porco, fígado de aves, laranja e folhas de chá verde.⁵⁵ No intestino grosso, a microbiota intestinal produz PAs através da fermentação proteolítica e estas podem ser subsequentemente absorvidas no fluxo sanguíneo pela mucosa do cólon.⁵⁵ A produção de poliaminas pode ser uma faca de dois gumes. Por um lado, PAs estão associadas a metabolismo saudável, limpeza de radicais livres, função da mucosa e longevidade. Por outro lado, produção excessiva de PAs pode ser citotóxica e está associada a consumo excessivo de proteínas e alta abundância de organismos degradantes de proteínas como Bacteroides. Diversos fatores impactam a produção de PA, incluindo composição microbiana intestinal e dieta.⁵⁶ A putrescina é essencial para a proliferação de células epiteliais intestinais e a espermina é capaz de aliviar o estresse oxidativo e promover longevidade celular através do estímulo da autofagia.²⁷ A putrescina e a espermina melhoram a integridade do intestino aumentando a expressão de proteínas de entroncamento estreito, promovendo restauração intestinal e aumentando a secreção do muco intestinal.⁵⁷⁻⁵⁹ PAs são produzidas por uma série de bactérias intestinais. A espermina, especificamente, é produzida por uma série de espécies de Bacteroides, Fusobacterium, Bifidobacterium, Pediococcus e Streptococcus, assim como Lactobacillus fermentum, Lactobacillus salivarius e Lactobacillus vaginalis.^{54,56,60} A putrescina é produzida por bactérias diferentes das vias biossintéticas coletivas dependendo da troca complexa de metabólitos. No geral, a produção de PA é dependente de dieta e composição microbiana.

Cadaverina

Cadaverina é outra PA que pode ser produzida pela descarboxilação da lisina. A cadaverina é um metabólito mal estudado, porém, pode ser tóxico em quantidades altas.⁶⁰ A cadaverina demonstrou aumentar a toxicidade da histamina e concentrações mais altas foram associadas a colite ulcerativa (UC).^{61,62} A cadaverina precisa ser mais estudada para completo entendimento de seu impacto sobre o microbioma intestinal, porém, por enquanto parece promover efeitos nocivos ao intestino quando em altas quantidades. Embora estas vias específicas não possam ser individualmente controladas, a produção geral de PA parece ser dependente de dieta e composição microbiana geral.

FENÓIS

Fenol e P-Cresol

Fenóis, incluindo fenol e p-cresol, são compostos aromáticos resultantes da fermentação microbiana de aminoácidos aromáticos, como triptofano e tirosina.⁷⁴ Estes compostos são citotóxicos e podem causar danos ao intestino, pele, sistema vascular, rins e mais.^{75,76} A tirosina tende a ser metabolizada em fenol por *Escherichia coli*, *Proteus spp.* e *Streptococcus faecalis*, enquanto tende a ser metabolizada em p-cresol por bactérias intestinais estritamente anaeróbicas como *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.* e *Clostridium spp.*⁷⁴ O triptofano é abundante em alimentos como queijo, aves, carne vermelha, clara de ovos e sementes; portanto, estes alimentos podem aumentar a produção de fenol no intestino.⁷⁷ Da mesma forma, a tirosina também está presente em alimentos ricos em proteína, incluindo carne bovina, porco, frango, peixe, tofu, leite, queijo, feijão, sementes, castanhas e grão integral. Quando emparelhados com uma dieta com baixo teor de fibras fermentáveis, estes alimentos possuem potencial para dramaticamente aumentar a produção de fenol e p-cresol, pois os micróbios intestinais são forçados a usar aminoácidos para energia. O aumento da acidez do intestino através da ingestão de amidos resistentes, galactooligosacarídeos e frutooligosacarídeos pode reduzir a produção destes metabólitos tóxicos.^{77,78}

AMÔNIA

Amônia é um subproduto normal da fermentação microbiana de aminoácidos, nomeadamente glutamina. Este processo metabólico é conduzido por espécies comensais, como *Clostridia*, *Enterobacteria*, *Bacillus spp.*, *E. coli*, *Staphylococcus* e *Fusobacterium*.^{79,80} Em bactérias intestinais Gram-negativas, a amônia é necessária para o anabolismo do nitrogênio. O nitrogênio é um componente essencial para a produção de aminoácidos, NAD, pirimidinas, purinas e amino açúcares. Produção de amônia derivada de bactérias está associada a três enzimas: glutamina sintase (GS), glutamato sintase (GOGAT) e glutamato desidrogenase (GDH).⁸¹

Glutamina sintase é também expressa em tecidos humanos, como músculos esqueléticos, cérebro e fígado. Esta enzima sintetiza a glutamina a partir de glutamato e amônia, que efetivamente desintoxica excesso de amônia do organismo.

Ademais, amônia produzida no intestino é enviada ao fígado, convertida em ureia e excretada pela urina. Estes dois processos primários de desintoxicação do fígado, ciclo da ureia e atividade da glutamina sintase, dependem de uma composição intestinal saudável da microbiota, um fígado funcionando bem e uma dieta balanceada. A desintoxicação da amônia via glutamina sintase é vista em espécies microbianas como *H. pylori*, porém não está claro o quanto a desintoxicação da amônia é concluída por micróbios intestinais.⁸¹ O que é sabido é que o crescimento excessivo de bactérias produtoras de amônia, emparelhado com ingestão excessiva de proteínas e disfunção do fígado ou dos rins, podem levar a aparecimento de amônia no sangue. Hiperamonemia é prejudicial ao cérebro e fígado.⁸² As cepas bacterianas sem atividade de urease reduzem as concentrações de amônia no intestino expulsando as bactérias produtoras de amônia.⁸³ Lactulose é também um método eficaz de redução de amônia no intestino e na circulação.

Lactulose é um dissacarídeo que pode ser fermentado por bactérias intestinais para produção de monossacarídeos,

AMÔNIA

ácidos graxos voláteis, hidrogênio e metano.⁸⁴ Este tratamento reduz a produção e absorção de amônia de três formas:

1. O metabolismo da lactulose tem efeito laxativo, deste modo aumentando a excreção de amônia.
2. Lactulose aumenta a acidez do intestino, promovendo captação da amônia por bactérias intestinais, que é, então, usada como fonte de nitrogênio para síntese de proteínas. Um ambiente intestinal ácido favorece a conversão da amônia (NH₃) produzida por bactérias intestinais em amônio (NH₄⁺), molécula incapaz de cruzar a barreira intestinal e, assim, incapaz de ser absorvida no fluxo sanguíneo.
3. Lactulose também causa redução na produção intestinal de amônia. O pH ácido destrói as bactérias produtoras de urease envolvidas na produção de amônia. O dissacarídeo não absorvido também inibe a atividade glutaminase intestinal que bloqueia a captação intestinal de glutamina e seu metabolismo em amônia.

Mecanismos de lactulose destacam a importância do tempo de transição, do pH intestinal e da produção de metano na prevenção de hiperamonemia.

Fibras prebióticas possuem efeitos similares, pois promovem a produção de SCFA, que também reduz o pH intestinal e melhora o tempo de transição. Na verdade, o butirato é um conhecido limpador de amônia e intervenções que melhoram a produção de SCFA parecem ser altamente benéficas para controle de produção excessiva de amônia.³¹ A incapacidade em limpar a amônia pode resultar em hiperamonemia, contribuindo com a encefalopatia hepática.

Curiosamente, um estudo recente concluiu que *B. subtilis* HU58 reduz amônia no sangue e é considerada estratégia segura e eficaz para pacientes com encefalopatia hepática.⁸⁵ Além disso, *Lactobacillus casei* e *L. plantarum* também demonstraram reduzir significativamente os níveis de amônia no sangue quando administrados com fibras fermentáveis.⁸⁰ Uma vez que amônia em excesso no intestino pode ser inflamatória ao intestino, terapias que reduzem inflamação intestinal

(óleo de peixe, curcumina etc.) também podem ser benéficas para pessoas que possuem vias de produção elevada de amônia.

A restrição de glutamina, substrato para síntese de amônia, também pode ser benéfica na redução da abundância de produtores de amônia no intestino. Alimentos que contêm glutamina são carne bovina, porco, leite, iogurte, queijo ricota, queijo tipo cottage, espinafre cru, salsa crua e repolho. Finalmente, o aumento gradual no consumo de amidos resistentes e celulose pode também promover o uso de amônia ajudando a desintoxicar a amônia. Ao adicionar fibras à dieta, é aconselhável aumentar o consumo gradualmente para melhor impacto. Alimentos como plátanos, bananas verdes, feijão, ervilha, lentilha, grão integral, farelo, castanhas, tubérculos e casca de maçã são ótimas fontes destas fibras.

SULFETOS

Sulfeto de hidrogênio (H₂S) é um subproduto do enxofre alimentar e do gás hidrogênio. As bactérias que produzem H₂S são conhecidas como produtoras de sulfeto de hidrogênio ou bactérias redutoras de sulfato (SRB). H₂S pode ser produzido por diversas espécies bacterianas de dos filos *Proteobacteria* e *Firmicutes*, incluindo gêneros como *Clostridium*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Streptococcus*, *Desulfovibrio* e *Enterobacter*.^{86,87} Acredita-se que dietas ricas em proteína aumentam o H₂S suprimindo o aminoácido rico em sulfeto, cisteína, que pode ser facilmente convertido em H₂S. Além disso, legumes crucíferos (repolho, couve-flor, couve galega, brócolis etc.) e durião podem diretamente liberar H₂S durante a digestão.⁸⁷ Em baixas concentrações, o sulfeto de hidrogênio é protetor da barreira intestinal. Porém, excesso de sulfeto de hidrogênio leva à interrupção da síntese do ATP dentro da mitocôndria que pode desestabilizar a camada mucosa do intestino e causar inflamação.

Curiosamente, redução de sulfato, acetogênese e metanogênese competem por H₂, que é produzido por micróbios hidrogenotróficos. O produto final é dependente da disponibilidade

SULFETOS

de substrato, micróbios hidrogenotróficos, da termodinâmica e do pH. O ambiente intestinal humano favorece a metanogênese devido ao pH neutro das fezes e dos baixos níveis de sulfato na dieta.⁸⁸ No entanto, o consumo de altas quantidades de sulfato alimentar (pão, cerveja, vinho) com baixa acidez estomacal, a redução de sulfato pode superar a metanogênese.⁸⁸ Como ocorre com outras coisas no organismo humano, equilíbrio é chave.

Produção excessiva de sulfeto de hidrogênio é prejudicial à saúde intestinal. A redução da produção de H₂S pode ser conseguida com a limitação de cisteína e homocisteína na dieta, que são enxofres que contêm aminoácidos.⁸⁷ O aumento da produção de H₂S pode ser conseguido através de suplementação com aminoácido e legumes crucíferos.

GASES

Gás metano é um subproduto das fermentações sacarolítica e proteolítica.

Metano pode ser produzido tanto por archaea anaeróbica, incluindo *Methanobrevibacter smithii*, *M. luminyensis* e *M. stadtmanae*, como por bactérias pertencentes aos gêneros *Methanogenium*, *Methanobacterium* e *Methanosarcina*.^{89,90} Estes micróbios produzem energia a partir da biossíntese do metano. Metanógenos estão presentes em 30–62% dos humanos, onde podem usar amidos resistentes, celulose, acetato, trimetilamina e amônia para produção de gás metano como resultado.⁹¹ Metanógenos também são conhecidos por competir com acetonógenos por H₂, porém, devido ao limite significativamente mais alto de concentração de hidrogênio, acetonógenos não podem competir com metanógenos por precursores.⁹² Por não poder ser usado por células humanas, o metano pode acumular nos intestinos, causando excesso de gás e inchaço que está relacionado a diversos distúrbios digestivos.⁹³ Além dos efeitos físicos prejudiciais, também especulou-se que o metano pertence a

uma nova família de transmissores gasosos endógenos, denominados “gasotransmissores”, com efeitos químicos biológicos.⁹⁴

Diferente do hidrogênio, não existem mecanismos conhecidos para esgotar metano do trato intestinal humano, embora existam bactérias metanotróficas que metabolizam o metano em uma série de ambientes aquosos e subterrâneos.⁹⁵ Ao contrário, parte do metano é excretado do cólon, a maior parte é absorvida no fluxo sanguíneo e expelido pelos pulmões através da exalação e, em circunstâncias raras, parte do metano pode ficar presa nos cistos submucosos do revestimento intestinal.⁹⁶ Por este motivo, a produção de metano pode ser medida mais diretamente usando amostra de fezes e indiretamente com análise do ar expirado. No entanto, é importante observar que uma concentração indetectável do metano no ar expirado não indica ausência de metanógenos, pois o metano pode ser sobrepassado ou encurralado no cólon.

Metanógenos podem contribuir com o ganho de peso retardando o trânsito intestinal e prejudicando a motilidade intestinal, desta forma aumentando a captação de calorias a partir de alimentos no trato digestivo, o que pode dramatizar o ganho de peso e outras questões digestivas como constipação.⁹⁷ Embora pareça que metanógenos são elevados em populações obesas, populações *M. smithii* parecem ser ainda maiores em pessoas que sofrem de anorexia nervosa do que em pessoas obesas.⁹⁸ Curiosamente, o microbioma intestinal de pacientes anoréxicos parece adaptar-se a ingestões calóricas gravemente baixas aumentando os metanógenos retardando o trânsito gastrointestinal, ganhando mais tempo para extração calórica adicional. Constipação também está associada à produção elevada de metano e maior abundância de metanógenos no intestino.⁹⁹ Metanógenos elevados no microbioma oral também foram observados em pacientes com periodontite, sugerindo que metanógenos são um grupo complexo de archaea e bactérias que garantem maior investigação.¹⁰⁰ Ademais, produtores de metano competem com produtores de butirato e acetato pelo uso de substrato, e é por isso que metanógenos estão

GASES

diretamente relacionados a condições inflamatórias do intestino.⁹⁷ Se metanógenos estão elevados, isto pode indicar abundância excessiva de TMA, acetato ou amônia no intestino. Se a dieta for rica em carboidratos simples e complexos, então a restrição de açúcares simples e do consumo de outras fibras prebióticas como oligossacarídeos não digeríveis pode ajudar a melhorar a diversidade de espécies chave sem excessivamente alimentar metanógenos. Se a dieta for rica em proteínas, primeiro verifique se a digestão de proteína é adequada ou não, pois má digestão e consumo excessivo de proteína podem ambos resultar em maior fermentação proteolítica. Se proteína na forma de carne vermelha estiver sendo consumida, considere a diversificação da ingestão de várias proteínas e o equilíbrio da ingestão de proteínas até que os sintomas melhorem. Em alguns casos, o consumo moderado de gorduras saturadas como óleo de coco e manteiga proveniente de leite de vaca alimentada no pasto foi associado a níveis reduzidos de metanógenos.¹⁰¹ No entanto, isto não deve ser confundido com dietas ricas em gordura, pois tais dietas demonstraram aumentar a abundância de *Methanobrevibacter smithii*, que está associada a ganho de peso. Além disso, alguns estudos realizados com animais seguem que gorduras saturadas podem promover efeito inflamatório no intestino se o revestimento intestinal for hiperpermeável, porém é necessário realizar outras pesquisas em humanos para entender os diversos efeitos que gorduras saturadas podem promover ao microbioma intestinal humano.¹⁰² Em vários casos, a melhor forma de contrariar a produção de metano é estimular a motilidade intestinal com ingredientes como raiz de gengibre, raiz de dente-de-leão, polifenóis alcaçuz, extrato de folha de alcachofra e berberina, entre outros.



HORMÔNIOS E NEUROTRANSMISSORES PSICOBIOIMA

Ácido gama-aminobutírico (GABA)

O aminoácido glutamato é metabolizado por certas bactérias intestinais para produção de ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor que bloqueia sinais específicos no sistema nervoso central retardando as ondas cerebrais.¹⁰³ Isto provoca efeito calmante no cérebro e pode melhorar a disposição e o sono. *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1), *Bifidobacterium dentium*, assim como diversas espécies de Bacteroides podem produzir GABA no intestino.^{103,104} Em estudos realizados com roedores, dietas ricas de gordura demonstraram reduzir os níveis de GABA no córtex pré-frontal em 40%.¹⁰⁴ Este resultado foi associado a níveis reduzidos de Bacteroides e comportamento parecido com depressão, porém é necessário realizar mais testes em humanos para melhor entendimento das relação entre dietas ricas em gordura e o microbioma intestinal humano. Se produtores de GABA estão baixos, pesquisa sugere que o consumo de produtos lácteos fermentados, moderação de alimentos ricos em gordura e suplementação com probióticos contendo *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1), ou *Bifidobacterium dentium* podem suportar produção adequada de GABA no intestino.

Glutaciona

Glutaciona é o antioxidante mais poderoso do organismo humano. É encontrada em quase todas as células no organismo e é o agente primário de desintoxicação no fígado. A glutaciona também pode agir como hormônio, regulando a liberação de GABA e de dopamina. Glutaciona é produzida a partir de três aminoácidos, glutamato, cisteína e glicina que são obtidos de alimentos e suplementação.¹⁰⁵ Deficiência de glutaciona pode levar à produção de radicais livres e danos oxidativos em todo o organismo. Evidências recentes sugerem que o microbioma intestinal dita os níveis de glutaciona no organismo. Por exemplo, um recente estudo realizado em murinos concluiu que bactérias residentes no intestino delgado podem consumir glicina para energia, dessa forma esgotando recursos para produção de glutaciona.¹⁰⁶ Por causa desta observação, pode ser benéfico

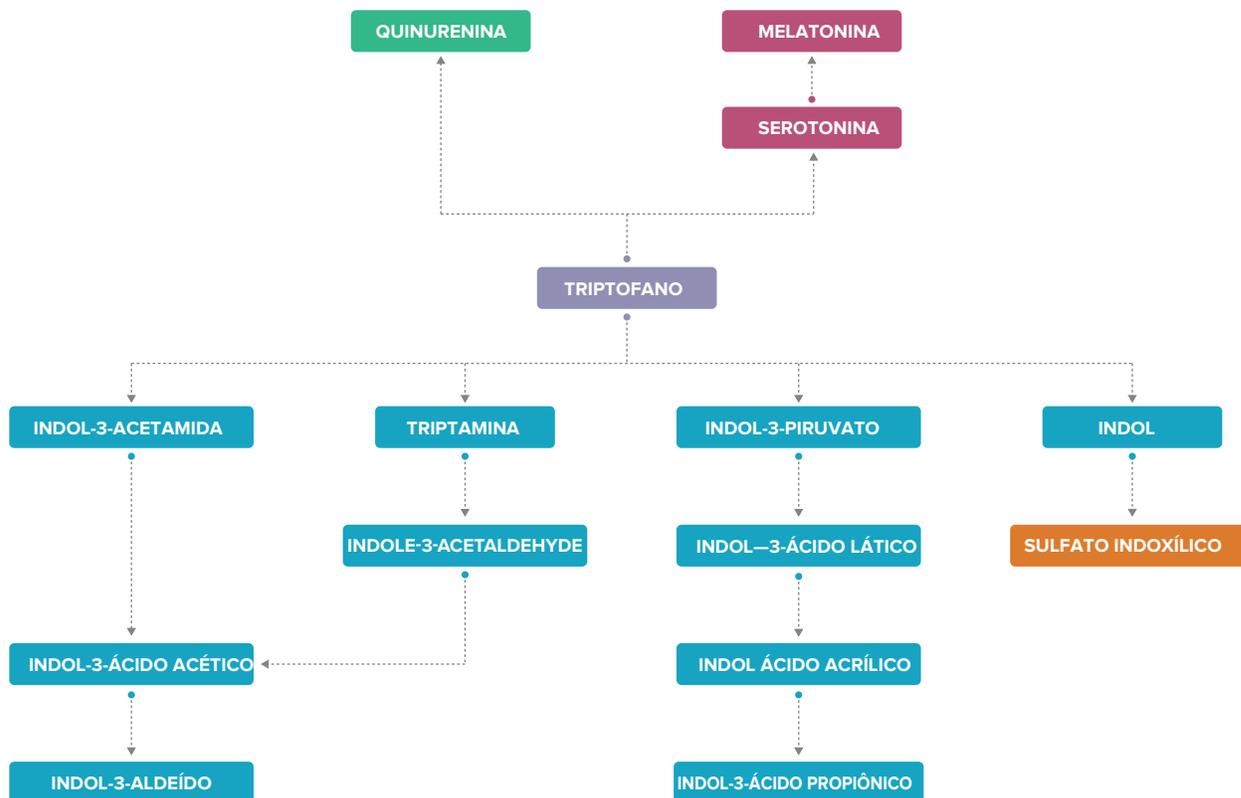
considerar a composição microbiana do intestino delgado e do intestino grosso para prever a produção de glutaciona derivada do intestino.¹⁰⁷ Bactérias do ácido láctico como *L. fermentum*, *S. thermophilus*, *E. faecalis*, *S. agalactiae*, *Lactococcus lactis*, *L. salivarius*, assim como *Listeria monocytogenes*, são conhecidas pela produção direta de glutaciona.¹⁰⁸⁻¹¹⁰ Além disso, suplementos contendo glutamato, cisteína ou glicina podem também incentivar a produção de glutaciona no intestino. Na verdade, proteína do soro, provavelmente devido a seu alto teor de cisteína, especificamente demonstrou aumentar a produção de glutaciona.¹¹¹

METABOLISMO E SAÚDE INTESTINAL

Indol é um subproduto da degradação microbiana do triptofano via enzima triptofanase. Há uma multidão de bactérias que podem produzir triptofanase, incluindo membros dos Bacteroides e *Enterobacteriaceae*.^{125, 126} O indol desempenha importante função na defesa do hospedeiro e fortifica a barreira intestinal aumentando a expressão de proteínas de entroncamento estreito e regulando a expressão de citocinas pró-inflamatórias.¹¹³ Indol também pode induzir a secreção de peptídeos-1 similar a glucagon (GLP-1), que pode promover saciedade inibindo secreção gástrica e motilidade.¹²⁷ Ademais, indol é uma molécula sinalizadora para bactérias usada para influenciar a motilidade, a formação de biofilme, resistência a antibióticos e virulência e demonstrou promover efeitos antimicrobianos contra patógenos intestinais como *Salmonella enterica*.¹²⁸ No entanto, produção excessiva de indol pode aumentar seu transporte ao fígado, onde pode ser sulfatado em 3-indoxil sulfato, toxina renal conhecida.⁷⁶ Triptofano é abundante em alimentos como queijo, aves, carne vermelha, clara de ovos e sementes; portanto, estes alimentos podem aumentar a produção de indol no intestino. Ademais, a capacidade do indol em agir como molécula sinalizadora para células e bactérias intestinais é dependente da dosagem, portanto altas concentrações podem torná-lo ineficaz.¹²⁷ Outros metabólitos indol como indole-3-lactato, indole-3-acetato e indole-3-propionato podem também desempenhar funções benéficas na função da barreira intestinal e reduzir

Indol

endotoxemia induzida por dieta rica em gordura.¹²⁹ Produtores de indol são: *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides ovatus*, *Clostridium limosum*, *Clostridium malenomenatum*, *Clostridium lentoputrescens*, *Clostridium tetani*, *Clostridium tetanomorphum*, *Clostridium ghoni*, *Clostridium sordellii*, *Desulfovibrio vulgaris*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Haemophilus influenzae*, e outros.



HORMÔNIOS SEXUAIS

Estroboloma (Reciclagem de Estrogênio)

O estroboloma é uma rede de mais de 60 gêneros de bactérias cujas enzimas e outros subprodutos são capazes de desconjugar e reciclar estrogênios excretados. As principais formas de estrogênios endógenos são estradiol (mais abundante em mulheres não grávidas antes da menopausa), estrona (mais abundante em mulheres não grávidas antes da menopausa) e estriol (mais abundante durante a gravidez). Este processo de desconjugação é realizado por bactérias intestinais com atividade β -glucuronidase e β -glucosidase.¹³³ Estrogênios circulando no fluxo sanguíneo podem ser conjugados e transportados ao trato intestinal para eliminação. Quando o estroboloma está dentro de uma faixa saudável, o organismo é capaz de excretar eficazmente estrogênios conjugados nas fezes. No entanto, quando o estroboloma está muito alto, estrogênios que são marcados para excreção podem ser reembalados e reciclados – enviados de volta ao fígado e à circulação. Desta forma, estroboloma excessivamente abundante pode, portanto, suportar a dominância de estrogênios, ignorando o mecanismo normal do organismo de excreção de estrogênios. De acordo com recente pesquisa realizada, atividade β -glucuronidase elevada foi diretamente associada a dietas ricas em gordura e proteínas e níveis elevados de circulação de estrogênios.¹³⁴ Alternativamente, dietas ricas em fibra parecem estar associadas a redução da atividade β -glucuronidase, porém é necessário realizar novas pesquisas para melhor entendimento do impacto direto da dieta sobre esta rede bacteriana complexa.¹³³ No geral, desequilíbrios hormonais parecem estar associados a abundância excessiva de bactérias com atividade β -glucuronidase (*Clostridium*, *Proteobacteria*, *E. coli*, *Salmonella*,

Estrobolome (Estrogen Recycling)

Pseudomonas, *Bacteroides*, *Shigella* e *Streptococcus*) e reduzida abundância de bactérias produtoras de SCFA e protetoras da barreira intestinal (*Akkermansia muciniphila*, *Lachnospiraceae*).^{133,135,136} Estudos também sugerem que o aumento da abundância de *Bifidobacterium* e supressão de *Clostridiaceae* podem melhorar o equilíbrio de estrogênios no organismo.¹³⁷



SÍNTESE DE VITAMINAS

Um microbioma equilibrado e saudável é necessário para digestão adequada de alimentos e produção de nutrientes essenciais. Bactérias intestinais sintetizam vitamina K2 e muitas vitaminas do complexo B, incluindo biotina, cobalamina, folatos, ácido nicotínico, ácido pantotênico, piridoxina, riboflavina e tiamina.¹⁴²

Bacteroidetes sintetizam a maioria das vitaminas do complexo B, porém, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Firmicutes* e *Actinobacteria* são também capazes de realizar esta tarefa.¹⁴²

Vitamina K2 é produzida por vários membros de bactérias intestinais, incluindo *Bacillus subtilis*, *E. coli*, certas espécies de *Lactobacillus* e outros. Parece que o fator mais importante em uma rede microbiana bem arredondada de síntese de vitaminas é a diversidade de espécies microbianas. Por exemplo, o uso de antibióticos está associado a condição ruim de vitamina K, embora durante períodos de baixa ingestão de vitamina K, um microbioma intestinal diverso e equilibrado possa compensar insuficiências dietéticas. Além disso, a síntese de vitaminas requer uma relação complexa de alimentação cruzada entre várias espécies bacterianas, destacando a importância da diversidade para produção de vitaminas.

Falando de forma geral, *Bacteroidetes* produzem o maior número de vitaminas do complexo B. A riboflavina e a biotina são produzidas por quase todos os membros de *Bacteroidetes*, *Fusobacteria* e *Proteobacteria*, enquanto *Firmicutes* e *Actinobacteria* produzem muito pouco.

Fusobacteria produzem a maior quantidade de vitamina B12. Estas bactérias biologicamente importantes podem ajudá-lo(a) a entender suas necessidades únicas de vitaminas na condição de seu microbioma intestinal.

Vit B1: Tiamina

Tiamina é necessária para conversão de carboidratos em energia. Tiamina pode ser obtida em fontes alimentares, como carne, ovos, brotos de cereais, farelo de arroz e feijão e deve ser metabolizada antes de poder ser absorvida. No entanto, a tiamina também pode ser produzida por bactérias intestinais as quais não requerem metabolismo adicional pelo organismo humano. Tiamina derivada do intestino é rapidamente absorvida e usada para geração de energia dentro do intestino. *Bacteroides fragilis*, *Prevotella copri*, *Clostridium difficile*, alguns *Lactobacillus spp.*, *Ruminococcus lactaris*, *Bifidobacterium spp* e *Fusobacterium varium* são produtores de vitamina B1.¹⁴⁶ *Lactobacillus casei* e *B. bifidum* produzem tiamina durante a produção de bebidas lácteas fermentadas. No entanto, *Faecalibacterium spp.* (*Firmicutes*) não possuem uma via de síntese de vitamina B1, mesmo que necessitem de vitamina B1 para seu crescimento, o que significa que precisam adquirir este nutriente de outras bactérias ou da tiamina alimentar.¹⁴⁶ Isto sugere que existe uma competição por vitamina B1 entre o hospedeiro e certas bactérias intestinais.

Vit B2: Riboflavin

Vitamina B2 (riboflavina) é um cofator para o ciclo TCA e oxidação do ácido graxo beta. Portanto, ela ajuda na extração de energia de nutrientes. Além disso, pesquisa realizada sugere que a vitamina B2 está associada a diferenciação e função de células imunológicas através da regulação da oxidação do ácido graxo beta.¹⁴⁶ *Bacteroides fragilis* and *Prevotella copri* (*Bacteroidetes*); *Clostridium di cile*, *Lactobacillus plantarum*, *L. fermentum*, e *Ruminococcus lactaris* (*Firmicutes*) expressam fatores essenciais para a síntese da vitamina B2, sugerindo que estas bactérias são importante fonte de vitamina B2 no intestino grosso.

Vit B2: Riboflavina

Bacteroides fragilis, *Prevotella copri*, *Clostridium difficile*, *Lactobacillus plantarum*, *L. fermentum* e *Ruminococcus lactaris* são considerados essenciais para síntese de vitamina B2.¹⁴⁶

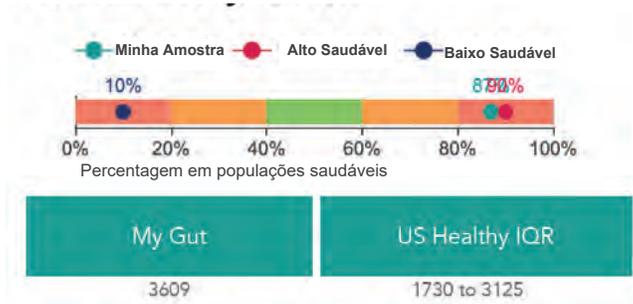
Vit B5: Ácido Pantotênico

Ácido pantotênico é um precursor da coenzima A (CoA), cofator essencial para o ciclo TCA e oxidação do ácido graxo beta. Vitamina B5 é, portanto, essencial para ganho de energia a partir de alimentos, assim como geração de energia para células imunológicas. Vitamina B5 é encontrada em alimentos como fígado, ovos, frango e soja fermentada. Vitamina B5 derivada de bactérias intestinais existe como ácido pantotênico livre, que é diretamente absorvido no intestino grosso, convertido em CoA e distribuído da mesma forma como vitamina B5 alimentar.¹⁴⁶ *Bacteroides fragilis*, *Prevotella copri*, *Ruminococcus lactaris*, *Ruminococcus torques*, *Salmonella enterica*, and *Helicobacter pylori* produzem vitamina B5 endogenamente. Ao contrário, a maioria das *Fusobacterium*, *Bifidobacterium spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, e algumas cepas de *Clostridium difficile* não são capazes de produzir B5, mesmo que precisem dela para seu crescimento, sugerindo que estas bactérias competem com o hospedeiro pelo uso de vitamina B5.¹⁴⁶

Vit B6: Piridoxina

Vitamina B6 é um nutriente incrivelmente versátil que suporta imunidade, função cerebral e metabolismo de proteínas. Ela também é um cofator necessário, limitador de taxa para produção de neurotransmissores, incluindo dopamina, serotonina, ácido gama-aminobutírico (GABA), noradrenalina e hormônio melanina.¹⁴⁷ Este nutriente é abundantemente encontrado em alimentos, particularmente peixe, frango, tofu, batata doce e abacate. B6 pode também ser produzida por espécies intestinais comensais, incluindo *Bacteroides fragilis*, *Prevotella copri*, *Bacillus clausii*, *Corynebacterium glutamicum*, *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus mutans*, *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* e *Helicobacter pylori*.¹⁴² A microflora intestinal humana contribui com até 86% da ingestão diária recomendada de B6.¹⁴⁸

Biossíntese de Vitaminas



Vit B7: Biotina

Biotina é uma vitamina hidrossolúvel necessária para o crescimento, desenvolvimento e produção de energia e pode suportar cabelos, pele e unhas saudáveis. A biotina também age como cofator para 5 carboxilases e desempenha função importante no equilíbrio de respostas imunológicas.

Biotina é sintetizada a partir do triptofano por bactérias intestinais e pode também ser encontrada em alimentos como carne, feijão, leite e grão de cereais. Curiosamente, quando o organismo humano é deficiente em biotina, células intestinais podem realmente aumentar o processo de absorção de biotina, permitindo que o hospedeiro humano alimente-se de biotina produzida no microbioma intestinal.¹⁴² *Bacteroides fragilis*, *Prevotella copri*, e diversos membros dos filos Proteobacteria possuem uma via para biossíntese de B7. Ao contrário, espécies pertencentes a *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* e *Lactobacillus* são incapazes de produzir biotina mesmo que precisem dela para sobreviver, sugerindo que estas bactérias podem competir com o hospedeiro pelo uso da biotina.¹⁴⁶ Biotina livre no intestino pode alterar a composição do microbioma intestinal e está associada ao crescimento excessivo de *Lactobacillus murinus* e resultados desfavoráveis. Ademais, *Bifidobacterium longum* produz um precursor de B7 que aumenta a produção de vitamina B7 por outras bactérias intestinais. Bactérias intestinais contribuem com apenas 5% da ingestão diária recomendada de B7 para adultos, portanto é importante garantir ingestão adequada de biotina com alimentação e/ou suplementação.¹⁴⁶

Vit B9: Folato

Vitamina B9 (folato/tetrahydrofolato) é essencial para células sanguíneas saudáveis, ela também promove homeostase imunológica e é cofator em diversas reações metabólicas, incluindo DNA síntese de amino ácidos.^{142,149} Vitamina B9 pode ser encontrada em alimentos como fígado bovino,

vegetais de folhas verdes e aspargo. Vitamina B9 produzida por bactérias intestinais é diretamente absorvida no cólon, contribuindo com até 37% da ingestão diária recomendada para B9.¹⁴⁸ Produtores de vitamina B9 são *Bacteroides fragilis*, *Prevotella copri*, *Clostridium di cile*, *Lactobacillus plantarum*, *L. reuteri*, *Streptococcus thermophilus*, algumas espécies de *Bifidobacterium spp*, *Fusobacteria* e *Salmonella enterica*.¹⁴⁶

Vit B12: Cobalamina

Vitamina B12 (cobalamina) é uma vitamina que contém cobalto que catalisa a síntese do aminoácido metionina. B12 é também crucial para células vermelhas saudáveis, cérebro e função do sistema nervoso, regulação do DNA e metabolismo. B12 pode ser encontrada em produtos animais, como carne e ovos, porém também pode ser produzida por bactérias intestinais e rapidamente absorvida nos intestinos.¹⁴² Na verdade, a produção de B12 derivada do intestino contribui com até 31% da ingestão diária recomendada para este nutriente.¹⁴⁸ Vitamina B12 bacteriana é sintetizada por *Pseudomonas denitrificans*, *Bacillus megaterium*, *Propionibacterium freudenreichii*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella copri*, *Clostridium di cile*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Ruminococcus lactaris*, *Bifidobacterium animalis*, *B. infantis*, *B.longum*, and *Fusobacterium varium*. Ademais, *Lactobacillus plantarum* e *L. coryniformis* isoladas da fermentação alimentar produzem vitamina B12, e *Bifidobacterium animalis* sintetiza a vitamina B12 durante a fermentação do leite.¹⁴⁶

Vit K2: Menaquinona-7

Vitamina K2 é uma vitamina lipossolúvel necessária para o metabolismo do cálcio que essencialmente orienta o cálcio para fora das artérias e do tecido mole nos ossos e dentes que é onde ela pertence. K2 é crítica para a saúde dos dentes, ossos, nervos e sistema cardiovascular. K2 pode ser produzida somente por bactérias, portanto alimentos fermentados são as fontes alimentares primárias deste nutriente.^{155,156} Bactérias intestinais, incluindo *Escherichia coli*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacillus subtilis* e *Bacteroides fragilis* também podem produzir K2 endogenamente.¹⁵⁷ K2 parece ser mal absorvida no fluxo sanguíneo por si só, seja proveniente de fontes endógenas ou exógenas.

No entanto, minerais como zinco e magnésio podem aumentar a absorção de vitamina K2 no intestino.

Além disso, K2 microbiologicamente derivada pode ser encontrada no íleo, onde desempenha função protetora contra danos oxidativos no tecido.¹⁵⁷

Espécies Chave

Espécies chave são bactérias benéficas que promovem desproporcionalmente grandes efeitos sobre seu habitat e sobre a condição de outras comunidades do intestino. Estas bactérias protetoras produzem moléculas que agem como alimento para outras espécies bacterianas e controlam a acidez e o mote inflamatório do intestino. Por exemplo, degradantes primários como *Bifidobacterium* e *Ruminococcus* fermentam fibras complexas como amidos resistentes e celulose em oligossacarídeos. Degradantes secundários como *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium* e *Roseburia* podem quebrar estes oligossacarídeos e convertê-los em ácidos graxos de cadeia curta benéficos como o butirato.

Espécies chave criam um ambiente de equilíbrio saudável dentro do intestino. A abundância de espécies chave pode ser relativamente alta ou baixa, pois sem elas a comunidade microbiana intestinal não pode prosperar.

Polissacarídeos Resistentes

- Farinha de banana verde
- Fécula de batata
- Inulina

1º Degradantes Primários

- *Bifidobacterium spp.*
- *Ruminococcus bromii*
- *Ruminococcus flavefaciens*

Produtos Intermediários

- Acetato
- Lactato
- Mono/Oligossacarídeos

Produtores de Butirato

- *Akkermansia muciniphila*
- *Faecalibacterium prausnitzii*
- *Eubacterium rectale*
- *Roseburia intestinalis*

Butirato

Referências Bibliográficas

1. Prehn-Kristensen A, et al. Reduced microbiome alpha diversity in young patients with ADHD. *Plos One*. 2018;13(7). 2. Liśkiewicz P. Fecal Microbiota Analysis in Patients Going through a Depressive Episode during Treatment in a Psychiatric Hospital Setting. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(2):164. 3. Wang Z, et al. Altered diversity and composition of the gut microbiome in patients with cervical cancer. *AMB Express*. 2019;9(1):40. 4. Avershina E. Major faecal microbiota shifts in composition and diversity with age in a geographically restricted cohort of mothers and their children. *FEMS Microbiology Ecology*. 2013;37(1):280-290. 5. Singh S, Verma N, Taneja N. The human gut resistome: Current concepts & future prospects. *Indian J Med Res*. 2019;150(4):345–358. 6. Fahimipour AK. Antimicrobial Chemicals Associate with Microbial Function and Antibiotic Resistance Indoors. *mSystems*. 2018;3(6). 7. Forslund K, Sunagawa S, Kultima JR, et al. Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. *Genome Res*. 2013;23(7):1163–1169. 8. Zhang H, Chang F, Shi P, et al. Antibiotic Resistome Alteration by Different Disinfection Strategies in a Full-Scale Drinking Water Treatment Plant Deciphered by Metagenomic Assembly. *Environ Sci Technol*. 2019;53(4):2141–2150. 9. Stein, T. *Bacillus subtilis* antibiotics: structures, syntheses and specific functions. *Molecular Microbiology*. 2005;56(4), 845–85. 10. Rinninella E, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. 11. Zhang M, Yang XJ. Effects of a high fat diet on intestinal microbiota and gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(40):8905–8909. 12. Senghor B, et al. Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. *Human Microbiome Journal*. 2018; 7: 1-9. 13. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016;7(3):189–200. 14. Tanca, et al. Potential and active functions in the gut microbiota of a healthy human cohort. *Microbiome*. 2017; 5(57). 15. Huang Y, et al. Possible association of Firmicutes in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:3329–3337. 16. Smith RP, et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *Plos One*. 2019;14(10). 17. Shin, et al. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in Biotechnology*. 2015; 33(9): 496-503. 18. Méndez-Salazar EO, et al. Altered Gut Microbiota and Compositional Changes in Firmicutes and Proteobacteria in Mexican Undernourished and Obese Children [published correction appears in *Front Microbiol*. 2018 Nov 16;9:2693]. *Front Microbiol*. 2018;9:2494. 19. O'Callaghan A, van Sinderen D. Bifidobacteria and Their Role as Members of the Human Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2016;7:925. 20. Enany, S (Ed.). *Basic Biology and Applications of Actinobacteria*. IntechOpen, 2018. 21. Duranti, et al. Elucidating the gut microbiome of ulcerative colitis: Bifidobacteria as novel microbial biomarkers. *FEMS Microbiology Ecology*. 2016; 92(12). 22. Smith W, et al. Microbes and the Mind: How Bacteria Shape Affect, Neurological Processes, Cognition, Social Relationships, Development, and Pathology. *Perspect Psychol Sci*. 2019 May;14(3):397-418. 23. Louis S, et al. Characterization of the Gut Microbial Community of Obese Patients Following a Weight-Loss Intervention Using Whole Metagenome Shotgun Sequencing. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149564. 24. Carlessi AS, Borba LA, Zugno AI, Quevedo J, Réus GZ. Gut-microbiota-brain axis in depression: the role of neuroinflammation. *Eur J Neurosci*. 2019;10.1111/ejn.14631. 25. Binda C, et al. Actinobacteria: A relevant minority for the maintenance of gut homeostasis. *Digestive and Liver Disease*. 2018; 50(5), 421–428. 26. Sandberg J, et al. Abundance of gut *Prevotella* at baseline and metabolic response to barley prebiotics. *European Journal of Nutrition*. 2019; 58(6): 2365–2376. 27. Oliphant K, Allen-Vercoe E. Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*. 2019; 7, 91:1-15. 28. Smith EA, Macfarlane GT. Enumeration of amino acid fermenting bacteria in the human large intestine: effects of pH and starch on peptide metabolism and dissimilation of amino acids. *FEMS Microbiol Ecol*. 1998;25:355–68. 29. Geboes KP, De Hertogh G, De Preter V, et al. The influence of inulin on the absorption of nitrogen and the production of metabolites of protein fermentation in the colon. *Br J Nutr*. 2006;96:1078–86. 30. Chen, et al. Modest Sodium Reduction Increases Circulating Short-Chain Fatty Acids in Untreated Hypertensives. *Hypertension*. 2020; 76(1):73-79. 31. Canani RB, et al. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J Gastroenterol*. 2011;17(12):1519–1528. 32. Chambers ES, et al. Role of Gut Microbiota-Generated Short-Chain Fatty Acids in Metabolic and Cardiovascular Health. *Curr Nutr Rep*. 2018;7(4):198–206. doi:10.1007/s13668-018-0248-8 33. Cantu-Jungles TM, Hamaker BR. New View on Dietary Fiber Selection for Predictable Shifts in Gut Microbiota. *mBio*. 2020;11(1). 34. Rau M, et al. Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(10):1496–1507. 35. Bach Knudsen KE, et al. Impact of Diet-Modulated Butyrate Production on Intestinal Barrier Function and Inflammation. *Nutrients*. 2018;10(10):1499. 36. Louis P, et al. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology*. 2016; 19(1), 29–41. 37. Schioldan, AG, et al. Effects of a diet rich in arabinoxylan and resistant starch compared with a diet rich in refined carbohydrates on postprandial metabolism and features of metabolic syndrome. *European Journal of Nutrition*. 2017;57(2), 795–807. 38. Puddu A, Sanguineti R, Montecucco F, Viviani GL. Evidence for the gut microbiota short-chain fatty acids as key pathophysiological molecules improving diabetes. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:162021. 39. Wan, et al. Effects of dietary fat on gut microbiota and faecal metabolites, and their relationship with cardiometabolic risk factors: a 6-month randomised controlled-feeding trial. *Gut Microbiota*. 2019; 68(8): 1417-1429. 40. Hage RE. Propionate-Producing Consortium Restores Antibiotic-Induced Dysbiosis in a Dynamic *in vitro* Model of the Human Intestinal Microbial Ecosystem. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10. 41. Tian X. Elevated Gut Microbiome-Derived Propionate Levels Are Associated With Reduced Sterile Lung Inflammation and Bacterial Immunity in Mice. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10. 42. Ciarlo E, et al. Impact of the microbial derived short chain fatty acid propionate on host susceptibility to bacterial and fungal infections *in vivo*. *Scientific Reports*. 2016;6(1). 43. Hernández MAG, et al. The Short-Chain Fatty Acid Acetate in Body Weight Control and Insulin Sensitivity. *Nutrients*. 2019;11(8):1943. 44. Mathur R, et al. Metabolic effects of eradicating breath methane using antibiotics in prediabetic subjects with obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(3):576-582. 45. Garrote, et al. Is lactate an undervalued functional component of fermented food products? *Front. Microbiol*. 2018; 6. 46. Kettle H, et al. Modelling the emergent dynamics and major metabolites of the human colonic microbiota. *Environ. Microbiol*. 17, 1615–30 (2015). 47. Belenguer, et al. Two Routes of Metabolic Cross-Feeding between *Bifidobacterium adolescentis* and Butyrate-Producing Anaerobes from the Human Gut. *Applied and Environmental Microbiology*. 2006; 72(5):3593–3599. 48. Ríos-Covián D, et al. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol*. 2016;7:185. 49. Duncan SH, et al. Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(10):5810–5817. 50. Verbeke KA, et al. Towards microbial fermentation metabolites as markers for health benefits of prebiotics. *Nutr Res Rev* 28, 42–66 (2015). 51. Hove H, et al. Colonic lactate metabolism and D-lactic acidosis. *Dig. Dis. Sci*. 40, 320–30 (1995). 52. Takahashi K, et al. A stand-alone synbiotic treatment for the prevention of D-lactic acidosis in short bowel syndrome. *Int Surg*. 2013;98(2):110–113.

Referências Bibliográficas

53. Nagpal, et al. Synbiotic Effect of Various Prebiotics on In Vitro Activities of Probiotic Lactobacilli. *Ecology of Food and Nutrition*. 2011; 50(1). 54. Diether NE, et al. Microbial Fermentation of Dietary Protein: An Important Factor in Diet Microbe Host Interaction. *Microorganisms*. 2019;7(1):19. 55. Tofalo, et al. Polyamines and Gut Microbiota. *Front. Nutr*. 2019; 6:16. 56. Ramos-Molina, et al. Dietary and Gut Microbiota Polyamines in Obesity- and Age-Related Diseases. *Front. Nutr*. 2019; 6:24. 57. Chen J, et al. Polyamines are required for expression of toll-like receptor 2 modulating intestinal epithelial barrier integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2007;293:G568–76. 58. Rao JN, et al. Polyamines regulate intestinal epithelial restitution through TRPC1-mediated Ca²⁺ signaling by differentially modulating STIM1 and STIM2. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012;303:C308–17. 59. Buts J-P, et al. Maturation of villus and crypt cell functions in a rat small intestine. *Dig Dis Sci* 1993;38:1091–1098. 60. Pugin B, et al. A wide diversity of bacteria from the human gut produces and degrades biogenic amines. *Microb Ecol Health Dis*. 2017;28(1):1353881. 61. Lyons DE, et al. Cadaverine and aminoguanidine potentiate the uptake of histamine in vitro in perfused intestinal segments of rats. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1983;70:445–58. 62. Le Gall G, et al. Metabolomics of fecal extracts detects altered metabolic activity of gut microbiota in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *J Proteome Res*. 2011;10:4208–18. 63. Lizuka, et al. Phenols produced by gut bacteria affect the skin in hairless mice. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2009; 21(1): 50–56. 64. Saito, et al. Identification of phenol- and p-cresol-producing intestinal bacteria by using media supplemented with tyrosine and its metabolites. *FEMS Microbiology*. 2018; 94(9). 65. Abdul Rahim MBH, et al. Diet-induced metabolic changes of the human gut microbiome: importance of short-chain fatty acids, methylamines and indoles. *Acta Diabetol*. 2019;56(5):493–500. 66. Kawakami K, et al. Dietary galacto-oligosaccharides mixture can suppress serum phenol and p-cresol levels in rats fed tyrosine diet. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2005;51(3):182–186. 67. Winter, et al. Inhibition by Resistant Starch of Red Meat–Induced Promutagenic Adducts in Mouse Colon. *Cancer Prev Res*. 2001; 4(11): 1920–1928. 68. Vince AJ, et al. Ammonia production by intestinal bacteria: the effects of lactose, lactulose and glucose. *Journal of Medical Microbiology*. 1980;13(2):177–191. 69. Liu J, et al. The Pharmabiotic Approach to Treat Hyperammonemia. *Nutrients*. 2018;10(2):140. 70. Joo HK. (2018). Structural Analysis of Glutamine Synthetase from *Helicobacter pylori*. *Scientific Reports*, 8(1). 71. Raj R, et al. Gut Microbiota: Its Role in Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015; 5(S1): S29–36. 72. Lunia, et al. Probiotics Prevent Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12:1003–1008. 73. Mukherjee S, et al. Lactulose. [Updated 2020 Apr 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 74. Yoseff, et al. An oral formulation of the probiotic, *Bacillus subtilis* HU58, was safe and well tolerated in a pilot study of patients with hepatic encephalopathy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2020;2020:1–7. 75. Blachier, et al. Cysteine-derived hydrogen sulfide and gut health: a matter of endogenous or bacterial origin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(1):68–75. 76. Wallace JL, Motta J-P, Buret AG. Hydrogen sulfide: an agent of stability at the microbiome-mucosa interface. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2018;314(2). 77. Smith NW. Hydrogen cross-feeders of the human gastrointestinal tract. *Gut Microbes*. 2018;10(3):270–288. 78. Gaci N, et al. Archaea and the human gut: new beginning of an old story. *World J Gastroenterol*. 2014;20(43):16062–16078. 79. Pimentel, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006; 290: G1089–G1095. 80. Sahakian AB, et al. Methane and the Gastrointestinal Tract. *Digestive Diseases and Sciences*. 2005; 55(8), 2135–2143. 81. Lopez S, et al. Effect of adding acetogenic bacteria on methane production by mixed rumen microorganisms. *Anim Feed Sci Technol* 1999, 78:1–9. 82. Mathur, et al. Obesity and the Gut Microbiome. *Expert Reviews in Gastroenterology*. 2015; 9(8): 1087–1098. 83. Wang R. Two's company, three's a crowd: can H₂S be the third endogenous gaseous transmitter?. *FASEB J*. 2002;16(13):1792–1798. 84. Kormas KA, et al. Dietary differences are reflected on the gut prokaryotic community structure of wild and commercially reared sea bream (*Sparus aurata*). *Microbiologyopen* 2014, 3:718–728. 85. McKay LF, et al. Methane excretion in man—a study of breath, flatus, and faeces. *Gut* 1985, 26:69–74. 86. Brusa, et al. Methanogenic Bacteria: Presence in Foodstuffs. *J Basic Microbiol*. 1998; 38 (2): 79–84. 87. Armougom F, et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in lactobacillus in obese patients and methanogens in anorexic patients. *PLoS One*. 2009; 4:e7125. 88. Fiedorek SC, et al. Breath methane production in children with constipation and encopresis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1990; 10:473–477. 89. Chaudhary PP, et al. Methanogens in humans: potentially beneficial or harmful for health. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2018; 102(7), 3095–3104. 90. Hook, et al. Methanogens: Methane Producers of the Rumen and Mitigation Strategies. *HINDAWI*. 2010; 1–11. 91. Mani V, et al. Dietary oil composition differentially modulates intestinal endotoxin transport and postprandial endotoxemia. *Nutr Metab (Lond)* 10, 6 (2013). 92. Strandwitz P, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol*. 2019;4(3):396–403. 93. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018;1693(Pt B):128–133. 94. Oja SS, et al. Modulation of glutamate receptor functions by glutathione. *Neurochem Int*. 2000;37(2–3):299–306. 95. Mardinoglu A, et al. The gut microbiota modulates host amino acid and glutathione metabolism in mice. *Molecular Systems Biology*. 2015;11(10):834. 96. Moine L, et al. Glutathione depleting drugs, antioxidants and intestinal calcium absorption. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24(44):4979–4988. 97. Kullisaar T, et al. Complete glutathione system in probiotic *Lactobacillus fermentum* ME-3. *Prikl Biokhim Mikrobiol*. 2010;46(5):527–531. 98. Gopal S, et al. A multidomain fusion protein in *Listeria monocytogenes* catalyzes the two primary activities for glutathione biosynthesis. *J Bacteriol*. 2005;187(11):3839–3847. 99. Janowiak BE, et al. Glutathione synthesis in *Streptococcus agalactiae*. One protein accounts for gamma-glutamylcysteine synthetase and glutathione synthetase activities. *J Biol Chem*. 2005;280(12):11829–11839. 100. Minich DM, et al. A Review of Dietary (Phyto)Nutrients for Glutathione Support. *Nutrients*. 2019;11(9):2073. 101. Roger, et al. Microbial Tryptophan Catabolites in Health and Disease. *Nature Communications*. 2–18; (9):1. 102. Gao J, et al. Impact of Gut Microbiota on Intestinal Immunity Mediated by Tryptophan Metabolism. *Front Cell Infect Microb*. 2018; 8(13). 103. Jaglin M, et al. Indole, a Signaling Molecule Produced by the Gut Microbiota, Negatively Impacts Emotional Behaviors in Rats. *Front Neurosci*. 2018;12:216. 104. Chimere C, et al. Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal Enteroendocrine L cells. *Cell Rep*. 2014;9:1202–8. 105. Li G, et al. Indole production by the tryptophanase TnaA in *Escherichia coli* is determined by the amount of exogenous tryptophan. *Microbiol Read Engl*. 2013;159:402–10. 106. Zhao ZH, et al. Indole-3-propionic acid inhibits gut dysbiosis and endotoxin leakage to attenuate steatohepatitis in rats. *Experimental & Molecular Medicine*. 2019;51(9). 107. Kwa M, et al. The Intestinal Microbiome and Estrogen Receptor-Positive Female Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2016;108(8):djw029. 108. Reddy BS, et al. Effect of high-fat, high-beef diet and mode of cooking of beef in the diet on fecal bacterial enzymes and fecal bile acids and neutral sterols. *J Nutr*. 1980;110(9):1880–1887. 109. Liu R, et al. Dysbiosis of Gut Microbiota Associated with Clinical Parameters in Polycystic Ovary Syndrome. *Frontiers in Microbiology*. 2017;8.

Referências Bibliográficas

110.Parida, et al. The Microbiome—Estrogen Connection and Breast Cancer Risk. *Cells*. 2019; 8(12):1642. 111.Vieira AT, et al. Influence of Oral and Gut Microbiota in the Health of Menopausal Women. *Front Microbiol*. 2017;8:1884. 112.Rowland I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):1-24. 113.118 Yoshii K, et al. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Frontiers in Nutrition*. 2019; 6. 114.Rosenberg J, et al. Vitamin B6 metabolism in microbes and approaches for fermentative production. *Biotechnology Advances*. 2017; 35(1), 31-40. 115.Gu Q, Li P. Biosynthesis of Vitamins by Probiotic Bacteria. *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health*. 2016;7:135-148. 116.Henao-Mejia, J., et al. Microbiota Keep the Intestinal Clock Ticking. *Cell*. 2013; 153(4), 741–743. 117.Yasin M, et al. Vitamin K2 Rich Food Products. *IntechOpen*. 2017. 118.Walther B, et al. Menaquinones, Bacteria, and Foods: Vitamin K2 in the Diet. *IntechOpen*. 2016. 119.Karl JP, et al. Fecal concentrations of bacterially derived vitamin K forms are associated with gut microbiota composition but not plasma or fecal cytokine concentrations in healthy adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2017;106(4):1052-1061.