



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS APLICADAS**



VANESSA MATOS DE SOUZA

**MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL A PARTIR DE PADRÕES
ALIMENTARES VEGETARIANOS E O IMPACTO EM MARCADORES DO
SISTEMA IMUNE E INFLAMAÇÃO**

Uma revisão de literatura

Limeira

2021



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS APLICADAS



VANESSA MATOS DE SOUZA

**MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL A PARTIR DE DIETAS
VEGETARIANAS E O IMPACTO EM MARCADORES DO SISTEMA IMUNE E
INFLAMAÇÃO**

Uma revisão de literatura

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do título de Bacharel em
Nutrição à Faculdade de Ciências
Aplicadas da Universidade Estadual de
Campinas.

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). **Adriane Elisabete Antunes de Moraes**

Limeira

2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Aplicadas
Sueli Ferreira Júlio de Oliveira - CRB 8/2380

So89m Souza, Vanessa Matos de, 1999-
Modulação da microbiota intestinal a partir de padrões alimentares vegetarianos e o impacto em marcadores do sistema imune e inflamação : uma revisão de literatura / Vanessa Matos de Souza. – Limeira, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Adriane Elisabete Costa Antunes.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Aplicadas.

1. Dietas vegetarianas. 2. Microbioma gastrointestinal. 3. Imunidade. 4. Inflamação. I. Antunes, Adriane Elisabete Costa, 1975-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Aplicadas. III. Título.

Informações adicionais, complementares

Título em outro idioma: Modulation of intestinal microbiota from vegetarian diets and the impact on immune system markers and inflammation: a literature review

Titulação: Bacharel em Nutrição

Banca examinadora:

Patrícia de Oliveira Prada

Data de entrega do trabalho definitivo: 13-01-2021

Autor: Vanessa Matos de Souza

Título: Modulação da microbiota intestinal a partir de dietas vegetarianas e o impacto em marcadores do sistema imune e inflamação

Natureza: Trabalho de Conclusão de Curso em Nutrição

Instituição: Faculdade de Ciências Aplicadas, Universidade Estadual de Campinas

Aprovado em: 13/01/2021.

BANCA EXAMINADORA



Prof(a). Dr(a). Adriane Elisabete Antunes de Moraes – Presidente
Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA/UNICAMP)



Prof(a). Dr(a). Patricia de Oliveira Prada – Avaliador
Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA/UNICAMP)

Este exemplar corresponde à versão final da monografia aprovada.



Prof(a). Dr(a). Adriane Elisabete Antunes de Moraes
Faculdade de Ciências Aplicadas (FCA/UNICAMP)

Dedico esse trabalho aos meus pais, Maria Lení e José Marcos, pois sem eles não seria possível realizar este e muitos outros sonhos. Aos meus irmãos e amigos que me oferecem apoio em todos os momentos difíceis.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a minha família e ao Lucas, por terem acreditado e confiado em mim incondicionalmente em todo o processo antes e ao longo da graduação. O que foi indispensável para eu ter chego aqui.

Aos meus amigos, principalmente a Isabelli, Isabel, Angie, Heidi e Alana pelo companheirismo, pelas boas memórias e conselhos. Pelo apoio na vida acadêmica e também fora dela.

A todos os professores que se fizeram presentes no meu processo de formação ao longo da vida e viabilizaram, de alguma forma, este trabalho.

As nutricionistas Luna Azevedo e Anne Dalla Costa junto a toda família Do Nutrição que através dos cursos e mentorias realizados ao longo da graduação me permitiram aprimorar, compreender a prática e humanizar muito do conteúdo visto em sala de aula.

A minha orientadora Prof(a). Dr(a). Adriane Elisabete Antunes de Moraes por aceitar meu pedido de orientação e oferecer o suporte necessário ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

Ao curso de nutrição da UNICAMP como um todo, às pessoas que tive oportunidade de conviver e trocar experiências ao longo desses anos.

"Feliz seria a terra se todos os seres estivessem unidos pelos laços da benevolência e só se alimentassem de alimentos puros, sem derrame de sangue. Os dourados grãos que nascem para todos dariam para alimentar e dar fartura ao mundo".

Buda

MATOS, Vanessa. Modulação da microbiota intestinal a partir de dietas vegetarianas e o impacto em marcadores do sistema imune e inflamação. 2021. nº44. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em nutrição.) – Faculdade de Ciências Aplicadas. Universidade Estadual de Campinas. Limeira, 2021.

RESUMO

Os estudos analisados oferecem uma ampla variedade de sólidas evidências quanto à capacidade de alteração do microbioma humano através de mudanças no padrão alimentar. A ocidentalização da dieta pode reduzir a diversidade microbiana intestinal em diversos níveis taxonômicos, de filos à espécies (caracterizando-se como disbiose), pode alterar a função de barreira e permeabilidade e leva a ativação anormal de células imunes, associada a alta incidência de doenças crônicas. Os gêneros bacterianos responsáveis pela síntese de AGCCs (ácidos graxos de cadeia curta), como o butirato que é conhecido por seus benefícios, apresentou maior prevalência em vegetarianos, considerando diferentes intervalos de tempo de avaliação. O sistema imune pode ser influenciado diretamente pela alimentação, ou sofrer os efeitos indiretos advindos da modulação da microbiota pelos componentes dietéticos como alteração da diversidade de células T e nível de expressão de IgE, além de menor relação com inflamação intestinal foram cenários observados em vegetarianos de longo prazo. É reforçada a necessidade de padrões alimentares equilibrados para garantia de equilíbrio entre fatores pró e anti-inflamatórios na microbiota intestinal e no sistema imune.

Palavras-chave: Dietas vegetarianas 1. Microbiota 2. Inflamação 3. Sistema imune 4. Imunidade 5.

MATOS, Vanessa. Modulation of intestinal microbiota from vegetarian diets and the impact on immune system markers and inflammation. 2021. n°44. Course Conclusion Paper (Graduation in nutrition.) - Faculty of Applied Sciences. Campinas State University. Limeira, 2021.

ABSTRACT

The analyzed studies offer a wide variety of solid evidence regarding the ability to alter the human microbiome through changes in dietary patterns. Westernization of the diet can reduce intestinal microbial diversity in several taxonomic levels from phyla to species (characterized as dysbiosis), alters barrier function and permeability, and leads to abnormal activation of immune cells, associated with a high incidence of chronic diseases. The bacterial genera responsible for the synthesis of SCAFs (short chain fatty acids), such as butyrate, which is known for its benefits, showed a higher prevalence in vegetarians, considering different time intervals. The immune system can be directly influenced by food, or suffer the indirect effects arising from the modulation of the microbiota by dietary components such as changes in the diversity of T cells and the level of IgE expression, in addition to a lesser relationship with intestinal inflammation, which has been observed in vegetarians of long term studies. The need for balanced dietary standards is reinforced to guarantee a balance between pro and anti-inflammatory factors in the intestinal microbiota and the immune system.

Keywords: Vegetarian diets 1. Microbiota 2. Inflammation 3. Immune system 4. Immunity 5.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGCC	Ácidos Graxos de Cadeia Curta
AHR	Receptor de Hidrocarboneto de Arila
COVID-19	Doença causada pelo coronavírus, denominado SARS-CoV-2
DII	Doença inflamatória intestinal
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FXR	Receptor Farnesóide X
GALT	Tecido Linfóide Associado ao intestino
GPCR	Receptor acoplado à proteína G
HDAC	Histonas Desacetilases
HOMA-IR	Medida de avaliação resistência à insulina
IEL	Linfócitos intraepiteliais
I3C	Indol-3-carbinol
IL	Interleucina
LPS	Lipopolissacarídeo
LXR	Receptor X do Fígado
OTU	Unidades taxonômicas operacionais
PCR	Proteína C reativa
PH	Potencial hidrogeniônico
PUFA	Sigla em inglês para Ácidos Graxos Poliinsaturados
PPAR	Receptores ativados por proliferador de peroxissoma
ROR	Receptor nuclear
ROS	Sigla em inglês para Espécie reativa de oxigênio
RAR	Receptor nuclear
RXR	Receptor nuclear

SREBP1	Proteína 1 de ligação ao elemento regulador de esterol
SVB	Sociedade Vegetariana Brasileira
TCD	Linfócitos, células T Regulatórias
TH	Linfócitos
TLR	Receptores do Tipo Toll
TNF-α	Fator de necrose tumoral
TREG	Células T regulatórias
TMAO	N-Óxido de trimetilamina

LISTA DE SÍMBOLOS

α	Alfa
----------	------

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
METODOLOGIA	17
DISCUSSÃO	18
Microbiota: visão geral e caracterização dos enterotipos	18
Microbiota intestinal, barreira intestinal e SI (sistema imune)	21
Marcadores inflamatórios e imunológicos	21
Carboidratos	23
Carboidratos digeríveis	23
Carboidratos não digeríveis	24
Proteínas	25
N-óxido de trimetilamina (TMAO)	26
Lipídios	27
Ácidos biliares secundários e coprostanol	29
Vitaminas, minerais e receptores nucleares	30
Polifenóis e fitoestrogênios	34
CONCLUSÃO	34
REFERÊNCIAS	36

1. INTRODUÇÃO

Diversos estudos epidemiológicos associam particularmente os distúrbios inflamatórios à chamada 'dieta ocidental', caracterizada por altos níveis de carnes vermelhas processadas, açúcares, gordura e grãos refinados e um menor teor de vegetais, frutas e peixes de acordo com (Veldhoen e Brucklacher-Waldert, 2012). Atualmente, entende-se que a dieta desempenha um papel significativo na modulação do microbioma. Dada essa associação, pode haver utilidade terapêutica significativa na alteração da composição microbiana por meio da dieta (Singh et al., 2017).

O trato intestinal humano abriga uma comunidade microbiana complexa, definida como microbiota, de mais de 100 trilhões de microrganismos residentes, incluindo bactérias, arqueas, fungos e protozoários, que são comensais ao trato intestinal humano (Jandhyala et al., 2015). Em termos de complexidade e riqueza, a microbiota é ainda maior considerando seu genoma (microbioma não é apenas o genoma da microbiota mas microbiota + “teatro de atividades”, incluindo genoma). Especificamente, o microbioma humano tem pelo menos 100 vezes mais genes do que o genoma humano; além disso, apenas 10% do microbioma é compartilhado entre os indivíduos. Portanto, o microbioma humano constitui uma impressão digital única, e sua riqueza e variabilidade podem explicar sua capacidade de rápida adaptação às condições ambientais (TURNBAUGH et al., 2007; MACPHERSON et al., 2004). A microbiota ainda exerce influência sobre a fisiologia, o metabolismo, a nutrição e a função imunológica humana (MARCHESI, 2014). Um intestino saudável depende de um equilíbrio entre os sinais pró e anti-inflamatórios para ser capaz de fornecer tolerância às bactérias benéficas e, ao mesmo tempo, lutar contra os patógenos intestinais. Desta forma, microbiota intestinal e sistema imunológico coevoluíram e são dependentes um do outro para suas funções (Hooper; Littman; Macpherson 2012).

Segundo Moles e Otaegui (2020), não há consenso sobre uma descrição detalhada de uma microbiota “normal” ou “saudável”. Apesar dos esforços de pesquisa, dado as características das ferramentas atuais a complexidade e variabilidade interindividual da microbiota tornam esse objetivo muito difícil. Embora

a variabilidade inter-sujeitos seja alta (Jabakhanji et al., 2019), algumas características como estabilidade, riqueza microbiana, diversidade, resistência e até resiliência são parâmetros globais com características específicas associadas à saúde mas que não excluem a necessidade de observação de interações microbiota-hospedeiro, diferenças genômicas individuais e variações na susceptibilidade a doenças que provavelmente desempenham um papel importante na determinação da formação da microbiota, ressaltam os autores (Moles e Otaegui, 2020). O “projeto microbioma humano” de Huttenhower et al. (2012) analisou estrutura, função e diversidade do microbioma humano saudável permitindo as seguintes observações: a variação dentro do sujeito ao longo do tempo foi consistentemente menor do que a variação entre os sujeitos, tanto na composição do organismo quanto na função metabólica. A singularidade da comunidade microbiana de cada indivíduo, portanto, parece ser estável ao longo do tempo (em relação à população como um todo), o que pode ser outra característica do microbioma humano especificamente associada à saúde.

Curiosamente, a microbiota pode ser consideravelmente alterada como resultado do tratamento com antibióticos, infecções bacterianas ou viagens (David et al., 2014). E ainda outras mudanças incluídas no conceito de ocidentalização, como evidências sugerem: mudanças no estilo de vida, incluindo dieta pobre, urbanização, atividade física escassa, ambiente construído, ampla exposição a antibióticos e melhor higiene, impactaram a composição de nossa microbiota e também o surgimento das chamadas doenças da civilização moderna (Broussard e Devkota, 2016). E vários estudos mostraram fatores dietéticos como um dos principais determinantes da composição da microbiota, com efeitos agudos e de longo prazo. Dieta rica em gordura, açúcar, variação no teor de proteína e fibras, além de dietas com restrição calórica podem influenciar a microbiota intestinal em vários graus (TREFFLICH, 2020; ZHANG, 2018).

A dieta impulsiona a composição e o metabolismo da microbiota intestinal, tornando os micróbios um elo entre a ingestão alimentar e os diferentes estados fisiológicos por meio de sua capacidade de gerar diferentes metabólitos microbianos através da fermentação microbiana de nutrientes (Koh et al., 2016). Por sua vez, esses metabólitos não apenas modulam a imunidade gastrointestinal, mas também

afetam órgãos distais como o pulmão e o cérebro (Tomova et al., 2019). Sendo que a microaspiração de bactérias intestinais ou o movimento de células imunológicas sensibilizadas através da linfa ou da corrente sanguínea também podem influenciar a resposta imunológica de outros órgãos (Anand e Mande, 2018). Através de diversos estudos foi possível inferir a associação entre a disbiose intestinal e condições de saúde, como distúrbios relacionados ao sistema imune, favorecendo a ocorrência, por exemplo, de doenças inflamatórias intestinais (Zhang et al., 2017), diabetes tipo 1 e 2 (Spasova e Surh, 2014), alergia (Lambrecht e Hammad, 2017), cânceres, principalmente de fígado e colorretal (GARRET, 2015), bem como favorecendo condições de obesidade (Singh et al., 2017) e, mais recentemente, esse ambiente inflamatório se mostrou um facilitador para o acometimento pela COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2 (variante do coronavírus) de acordo com um estudo recente de Antunes et al. (2020). Portanto, cada vez mais tem sido observada a importante relação da microbiota com nosso metabolismo, resposta imune e neuronal, sendo a disbiose um fator de risco considerável para diversas doenças.

Durante a última década, vários estudos investigaram as composições da microbiota em veganos / vegetarianos em comparação com onívoros e descreveram diferenças de acordo com o tipo de dieta que podem ser devido a diferenças nas bactérias consumidas diretamente através dos alimentos, diferenças nos substratos consumidos, variações no tempo de trânsito através do sistema gastrointestinal, pH, secreção do hospedeiro influenciada por padrões dietéticos e regulação da expressão gênica do próprio hospedeiro e/ou sua microbiota (Salonen e de Vos, 2014). Ainda, o conteúdo diferente da microbiota intestinal demonstra fornecer diferentes metabólitos de componentes alimentares, denominados posbióticos que são definidos como substâncias produzidas por probióticos e que podem ter efeito nutricional, metabólico ou no sistema imune (Howath e Wang, 2013). Por exemplo, AGCCs (ácidos graxos de cadeia curta), fitoestrogênios ou isotiocianatos estão mais ligados aos alimentos à base de plantas, enquanto o TMAO (N-óxido de trimetilamina) e ácidos biliares secundários à dieta à base de carne. Esses e outros posbióticos participam do metabolismo do hospedeiro de diferentes maneiras (Tomova et al., 2019) que serão abordadas posteriormente.

Uma série de mecanismos são provavelmente responsáveis pelos efeitos protetores observados em padrões dietéticos vegetarianos, incluindo respostas inflamatórias e imunológicas melhoradas. Esses sistemas podem ser modulados por vários padrões dietéticos e componentes dos alimentos, demonstrando que os alimentos vegetais podem fornecer resultados favoráveis (Craddock et al., 2019). O estado nutricional geral é um fator determinante para a imunocompetência, dado a correlação entre nutrição, infecção e saúde que vêm sendo reconhecidas (Calder e Jackson, 2000). Além disso, certas vitaminas e oligoelementos são necessários para funções imunológicas específicas, lembrando que, no corpo humano, a microbiota intestinal é crucial para os níveis adequados de vitaminas como a K, B9 e B12 que são produzidas por micróbios intestinais (Tomova et al., 2019). Alguns pontos favorecidos por esse padrão alimentar que merecem destaque são: síntese de componentes como o ácido butírico, que reforça a capacidade anti-inflamatória, além de melhora da função de barreira, prevenção de infecções e a modulação de tecido linfóide associado ao intestino para promover e modular imunidade intestinal e sistêmica (Antunes et al., 2020). E ao considerar a inflamação e o estado imunológico, é importante lembrar que esses sistemas estão intrinsecamente ligados e funcionam sinergicamente (Gabay e Kushner, 1999).

Desta forma, esse trabalho tem como objetivo identificar se os padrões alimentares vegetariano e vegano estão associados ou são capazes de modular inflamação ou marcadores do sistema imune além do impacto no perfil da microbiota intestinal.

2. METODOLOGIA

A estratégia de pesquisa consistiu em buscas realizadas no banco de dados MEDLINE através da interface PubMed. Foram utilizadas as seguintes combinações de palavras-chave: “Vegan” OU “Vegetarian” E “Microbiota” OU “Microbiome” OU “Intestinal microbes”/ “Inflammation” OU “Immune system” OU “Immunity” OU “Immune status” OU “Intestinal immunity” OU “Intestinal microbes” E “Microbiota” OU “Microbiome” OU “Intestinal microbes”, que aparecem no título. Nenhuma restrição foi feita em relação ao idioma e os trabalhos selecionados foram aqueles publicados

até outubro de 2020. Os termos de pesquisa definidos foram amplos com o objetivo de identificar um maior número de estudos potencialmente elegíveis. Adicionalmente, as listas de referência desses estudos, incluindo revisões e meta-análises, foram analisadas em seguida para obtenção de trabalhos adicionais.

3. DISCUSSÃO

3.1. Microbiota: visão geral e caracterização dos enterotipos

A microbiota intestinal é representada por mais de 1.000 espécies microbianas, pertencentes principalmente a apenas dois filos: *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (Lloyd-Price, Abu-Ali e Huttenhower, 2016). Os gêneros *Bacteroides*, *Prevotella*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Streptococcus* e *Enterobacteriaceae* são os mais comumente encontrados com base em amostras de fezes humanas (Yan W, et al., 2018). O significado biológico de qualquer gênero ou espécie presente pode estar mais relacionado a seu metabolismo/posbióticos e efeitos no sistema nervoso entérico, imunidade local, cérebro e genes do que por sua proporção relativa em todo o ecossistema (Tomova et al., 2019).

Quanto à distribuição das espécies microbianas, os filos *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* estão associados a maior ingestão de fibra e menor ingestão de gordura (Hildebrandt et al. 2009; Turnbaugh et al. 2009), enquanto vários táxons pertencentes a *Firmicutes* e *Proteobacteria* têm comportamento inverso. Uma dieta de estilo ocidental (rica em gordura, proteína animal e açúcar e pobre em fibras) está associada a uma menor riqueza e diversidade microbiana em comparação a uma dieta pobre em gordura, proteína animal e açúcar, e rica em fibras (De Filippo et al. 2010; Wu et al. 2011). E vários estudos em humanos observaram um aumento no total de anaeróbios, contagens de *Bacteroides* e nos níveis gerais do filo *Firmicutes* em pessoas que seguem dietas ricas em proteínas e gorduras animais (Glick-Bauer e Yeh, 2014; Ruengsomwong et al. 2014; Wu et al. 2011). Voluntários veganos apresentaram uma proporção de *Bacteroides:Prevotella* significativamente maior do que os indivíduos onívoros e maiores abundâncias de *Faecalibacterium prausnitzii* que estão associadas à degradação da fibra e efeitos anti inflamatórios (Matijasic et al. 2014). O gênero *Prevotella* foi positivamente associado à ingestão de fibras (De

Filippo et al. 2010) e a um menor risco de câncer de cólon (Ou et al. 2013). As bactérias do cluster XIV de *Clostridium*, cuja abundância está associada à ingestão de gordura na dieta e aumento da secreção de ácidos biliares secundários, foram mais baixas em veganos do que em onívoros (Di Ciaula et al. 2017 ; Ridlon et al. 2014).

Segundo a sociedade vegetariana brasileira (SVB, 2017), vegetarianismo é o regime alimentar que exclui os produtos de origem animal e reconhece variações de interpretações do termo devido ao “dinamismo da linguagem” sendo elas: ovolactovegetarianismo para aqueles que utilizam ovos, leite e laticínios na sua alimentação; lactovegetarianismo utiliza leite e laticínios; ovolactovegetarianismo para os que utilizam apenas ovos e por fim, vegetarianismo estrito denomina o grupo que não utiliza nenhum produto de origem animal na sua alimentação. Já o veganismo, segundo definição da Vegan Society, é um modo de viver (ou poderíamos chamar apenas de "escolha") que busca excluir, na medida do possível e praticável, todas as formas de exploração e crueldade contra os animais - seja na alimentação, no vestuário ou em outras esferas do consumo. O consumo desses padrões dietéticos protege contra muitas doenças crônicas, incluindo doença cardíaca coronária, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), alguns tipos de câncer e estão associados a uma mortalidade mais baixa por todas as causas (Craddock et al., 2019).

Pode-se observar que os padrões alimentares vegetarianos costumam ser mais ricos em frutas, vegetais, legumes, grãos integrais, nozes, sementes de forma a proporcionar um maior aporte de fitoquímicos e algumas vitaminas quando em comparação a padrões dietéticos não vegetarianos (Melina et al., 2016). Inúmeros estudos observacionais demonstram que alguns componentes das dietas baseadas em plantas (ácidos graxos ômega-3, nozes, grãos integrais, frutas, vegetais) estão associados a níveis mais baixos de inflamação crônicas, obesidade outros distúrbios inflamatórios relacionados possivelmente pela abundante presença de fibras e micronutrientes, que contribuem para reduzir o estresse oxidativo (mecanismo subjacente desses distúrbios) (Franco-de-Moraes et al., 2017). Apesar dos mecanismos pelos quais esse hábito pode reduzir o estado inflamatório não serem claros, especula-se que dietas à base de vegetais podem estar associadas a um

IMC mais baixo (Orlich e Fraser, 2014; Eichelmann et al., 2016), atribuível a menor densidade de energia da dieta, sendo a redução de peso possível responsável pela redução na maioria dos biomarcadores inflamatórios. Em contraste, as dietas ocidentalizadas se caracterizam por maior presença de alimentos ultraprocessados, ricos em componentes facilmente absorvidos no intestino delgado, levando a uma privação do cólon de nutrientes importantes, podendo assim alterar a composição e o metabolismo da microbiota intestinal (Singh et al., 2017). Esses padrões dietéticos ricos em amidos refinados, açúcar, ácidos graxos saturados e *trans*, e pobres em antioxidantes naturais e fibras de frutas, vegetais e grãos inteiros foram particularmente associados a indução da ativação do sistema imunológico inato, provavelmente por uma produção excessiva de citocinas pró-inflamatórias (Eichelmann et al., 2016). Este padrão conhecido como “dieta ocidental” é associado ao rápido aumento da incidência de doenças inflamatórias por estudos epidemiológicos (Veldhoen e Brucklacher-Waldert, 2012).

Há também uma tendência de diminuição da diversidade intestinal em pessoas que seguem este segundo padrão, pontualmente em relação às espécies bacterianas associadas a condições anti-inflamatórias e com capacidade de produzir metabólitos benéficos (favorecidas pela ingestão de vegetais em sua forma integral) (Moles e Otaegui, 2020). Embora os mecanismos de defesa da imunidade inata e adaptativa sejam muito complexos, podem ser descritos como sendo organizados em três grupos principais: barreiras físicas (pele, mucosa e secreções), células do sistema imunológico e os anticorpos (Maggini et al., 2007). E como citado anteriormente, o estado nutricional é um fator chave para a imunocompetência.

Segundo Rooks e Garret (2016), a microbiota intestinal produz um repertório de metabólitos extremamente diverso a partir da fermentação anaeróbia de componentes exógenos da dieta não digeridos que atingem o cólon, bem como compostos endógenos que são gerados por microrganismos e pelo hospedeiro. A camada única de células epiteliais que compõe a interface da mucosa entre o hospedeiro e os microrganismos permite que os produtos metabólicos microbianos tenham acesso e interajam com as células hospedeiras e, assim, influenciam as respostas imunológicas e o risco de doenças.

3.2. Microbiota intestinal, barreira intestinal e SI (sistema imune)

A barreira intestinal é uma unidade funcional que exerce, principalmente, duas tarefas cruciais para a sobrevivência do indivíduo: permite a absorção de nutrientes e defende o corpo da penetração de macromoléculas indesejáveis. Caracteriza-se como um sistema multicamadas contendo uma barreira “anatômica” externa e uma barreira imunológica “funcional” interna (NEISH, 2009). Sendo a primeira, uma única camada de células, as células epiteliais intestinais (CEIs) são o esteio da barreira intestinal e servem como barreira física (representada por enterócitos, células caliciformes, células Paneth, células em micro dobras (células M), células enteroendócrinas, células em taça e células em tufo (Mu et al., 2017). Entre as CEIs, estão as *tights junctions* (TJs) que permitem o transporte de substâncias através do epitélio intestinal.

A camada interna é formada por uma rede de células imunológicas especializadas junto ao tecido linfóide associado ao intestino (GALT), envolvido na resposta a microorganismos patogênicos e fornecendo tolerância imunológica a bactérias comensais (Rinninella et al., 2019). Diversos fatores, como alterações na microflora intestinal, modificações na camada de muco e dano epitelial induzido pela dieta, podem alterar o equilíbrio, levando ao aumento da permeabilidade intestinal e à translocação do conteúdo luminal para a mucosa subjacente (Mu et al., 2017). A integridade dessas estruturas é necessária para a manutenção da função normal da barreira intestinal.

3.3. Marcadores inflamatórios e imunológicos

Ao considerar a inflamação e o estado imunológico, é importante reconhecer que esses sistemas estão intrinsecamente ligados e funcionam sinergicamente (Craddock et al., 2019). Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios de intervenção avaliou o efeito de dietas baseadas em plantas nos perfis de biomarcadores inflamatórios relacionados à obesidade e demonstrou que o consumo de dietas à base de plantas está associado a uma melhora nos perfis inflamatórios em pacientes afetados metabolicamente, conforme indicado por diminuições nas concentrações de PCR (proteína C reativa) e IL-6 (interleucina 6) e, em algum grau, SICAM (molécula de adesão intracelular e sua forma solúvel (Eichelmann et al.,

2016). E, a longo prazo, uma dieta vegetariana parece estar associada a uma menor diversidade do repertório de células T e a uma microbiota menos propensa a inflamação (Zhang et al., 2018). Como demonstrado por um estudo citado anteriormente, o ácido retinóico (em abundância nos alimentos vegetais) por exemplo, pode inibir a sensibilidade das células Treg e TH17 induzidas por IL-6 e IL-23 respectivamente (Veldhoen e Brucklacher-Waldert, 2012). O PCR, um reagente de fase aguda produzido pelo fígado em resposta à IL-6, é considerado um biomarcador inespecífico de inflamação, pode ser elevado como forma de resposta a citocinas liberadas por fagócitos ao ocorrer uma infecção e/ou disfunção endotelial (dano ao tecido) (Lee, Song e Sung, 2013) associado à síndrome metabólica (CRADDOCK, 2019; EICHELMANN, 2016). Em outra revisão (Franco-de-Moraes et al., 2017), foram observados valores mais elevados de LPS (lipopolissacarídeo), PCR, relação TNF- α / IL-10 e HOMA-IR no grupo onívoro reforçando a hipótese de que uma dieta enriquecida com gordura saturada poderia induzir inflamação e resistência à insulina. Os autores especulam que a exposição a alimentos de origem animal pode ter contribuído para alterar a composição da microbiota intestinal, favorecendo o aumento de LPS e gerando endotoxemia. LPS estão presentes na membrana externa de bactérias gram-negativas e sua capacidade de reduzir a expressão de proteínas *tight junctions* e aumentar a permeabilidade intestinal e resposta imune. Além disso, há evidências de que os LPS derivados da microbiota em circulação, ao se ligar ao TLR4 (receptores do tipo toll), desencadeiam a inflamação, deterioram a sinalização da insulina e causam distúrbios metabólicos. Em outros dois estudos realizados com adventistas vegetarianos estritos brasileiros, foi observado um perfil cardiometabólico de baixo risco, principalmente quando comparados aos onívoros. Frequências mais baixas de obesidade, hipertensão e pré-diabetes foram observadas em vegetarianos estritos nos resultados deste trabalho.

Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), fitoestrogênios ou isocianatos possuem forte associação com alimentos à base de plantas. Em contrapartida, TMAO e ácidos biliares secundários estão ligados à dieta à base de carne e a doenças inflamatórias intestinais, câncer de fígado e cólon (Tomova et al., 2019). Possivelmente, essa associação se deve às propriedades antimicrobianas dos

ácidos biliares e ao seu efeito detergente que produz danos às membranas bacterianas e exerce uma forte pressão seletiva na composição da microbiota (Laura e Otaegui, 2020).

Esses e outros posbióticos participam do metabolismo do hospedeiro de diferentes maneiras. O mecanismo de comunicação entre esses órgãos decorre dos produtos e metabólitos microbianos dos nutrientes ingeridos. Dependendo da bactéria e da localização ao longo do trato intestinal, diferentes moléculas bioativas podem ser produzidas a partir de diferentes prebióticos e nutrientes (Sonnenburg e Bäckhed, 2016). Efeitos posbióticos (que de forma positiva podem ser anti-inflamatórios e imunomoduladores) resultam da modulação da expressão gênica, metabolismo e funcionamento intestinal e dependem da composição e substratos da microbiota, amplamente dependentes da dieta (Aguilar-Toalá et al., 2018).

3.4. Carboidratos

3.4.1. Carboidratos digeríveis

Amido resistente e alguns tipos de açúcares são carboidratos não digeríveis que podem alcançar o intestino grosso onde são fermentados podendo gerar energia ou sintetizar posbióticos. Todos os tipos de carboidratos se mostraram capazes de alterar a microbiota intestinal. Os carboidratos digeríveis, por exemplo, representados por glicose, sacarose e frutose colaboraram para o aumento da abundância relativa de *Bifidobacteria*, com redução de *Bacteroides*. Já os carboidratos não digeríveis aumentam de forma mais consistente as bactérias do ácido láctico, *Ruminococcus*, *E. rectale* e *Roseburia*, e reduzem as espécies de *Clostridium* e *Enterococcus* (Singh et al., 2017).

Em relação aos adoçantes artificiais sacarina, sucralose e aspartame, os resultados encontrados em Suez et al. (2014) sugerem que, quando consumidos, apresentam maior chance de indução de intolerância à glicose em comparação ao consumo de glicose e sacarose puras. Este mecanismo se dá através de alterações na composição e funcionalidade na microbiota intestinal (disbiose) evidenciada pela alteração de mais de 40 unidades taxonômicas operacionais (OTUs) sendo, muito dos aumentos de abundância, ligados ao gênero *Bacteroides*. Demonstrando assim

que, a sacarina modula diretamente a composição e função do microbioma e induz disbiose de forma a ser apontada como responsável pelo fenótipo de intolerância à glicose no hospedeiro mamífero retratado no estudo. Sendo assim, é essencial a revisão do uso indiscriminado de adoçantes artificiais não calóricos devido às controvérsias sobre sua segurança e benefícios.

3.4.2. Carboidratos não digeríveis

Uma dieta vegana apresenta consumo significativamente maior de carboidratos em comparação a onívoros (59% contra 45%, respectivamente) e, consequentemente, maior abundância de fibras que favorecem a presença de bactérias produtoras de acetato, propionato e butirato (*Roseburia* e *Faecalibacterium*). Com isso, além de evitar o crescimento de bactérias patogênicas como *Enterobacteriaceae* e *E. coli* pelo meio levemente acidificado (Zimmer et al., 2011), são conhecidos por serem uma importante fonte de energia para os colonócitos e promover expressão de proteínas *tight junction* de forma que ocorre um aumento de função de barreira intestinal e oferece uma proteção contra a translocação de LPS considerando que as células imunológicas intestinais são posicionadas para contribuir tanto para proteger a frágil monocamada que o reveste quanto para regular o acesso dos antígenos luminiais (inofensivos e os potencialmente prejudiciais) aos tecidos intestinais, equilibrando assim os níveis de intolerância e inflamação (Veldhoen e Brucklacher-Waldert, 2012). Além disso, a ação anti-inflamatória do butirato devido à inibição do fator nuclear κB nas células do cólon, uma vez que valores mais baixos de marcadores inflamatórios, PCR e relação $TNF-\alpha$ / IL-10, foram detectados no mesmo grupo de um estudo (Franco-de-Moraes et al., 2017). O efeito geral na função imunológica das dietas vegetarianas também parece ser favorável como apontou uma revisão que demonstrou concentrações de leucócitos e linfócitos totais reduzidos (em 2 de 4 estudos) além da atividade citotóxica melhorada das células NK em 1 de 2 estudos em grupos vegetarianos (Craddock et al., 2019).

A fermentação de fibras dietéticas pode levar à produção de AGCCs por meio de algumas vias bioquímicas. Como citado anteriormente, os níveis fecais desses metabólitos (e os ésteres correspondentes) se correlacionam positivamente com o

consumo de frutas, vegetais e legumes de forma que seus níveis aumentam em pessoas que iniciam dieta baseada em vegetais. Isso pode ser observado em onívoros ao consumirem uma dieta mediterrânea (de Filippis, 2016). Diferentes tipos de AGCC são gerados de acordo com as bactérias em questão. Exemplos como *Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* spp., *Prevotella* spp. E *Bacteroides* spp. os quais produzem acetato; *Bacteroides* spp. produtor de propionato; e *Coprococcus* produz butirato. As bactérias que mais produzem butirato estão no Cluster XIVa, IV e XVI do gênero *Clostridium*. Essas espécies estão positivamente correlacionadas com o consumo de alimentos vegetais e produzem AGCCs que trazem vários benefícios à saúde (Koh et al., 2016).

O papel protetor do acetato, propionato e butirato contra diferentes doenças se mostra muito claro e bem documentado. Por exemplo, o butirato e o propionato são conhecidos por agirem como inibidores de HDACs (histonas desacetilases) e, dessa forma, AGCCs podem atuar como moduladores da homeostase imunológica regulando a expressão de citocinas em células T e geração de células T reguladoras (Tregs)(Koh et al., 2016). O butirato é a principal fonte de energia para os colonócitos e também protege contra câncer colorretal e inflamação, pelo menos em parte através deste mesmo mecanismo sobre as HDACs, além de alterar a expressão de genes com diversas funções como proliferação, apoptose e diferenciação celular (Flint et al., 2012). Em relação a estrutura intestinal, o butirato auxilia na regulação de funções como motilidade intestinal, produção de muco, integridade da barreira epitelial, homeostase imunológica e gradiente de oxigênio da mucosa. Dessa forma, a fibra dietética e os carboidratos podem afetar a degradação de AGCCs enquanto alteram a abundância dos micróbios associados. Dietas ricas em fibras podem trazer benefícios para o intestino, bem como para saúde no geral, evidências demonstram apoio a teoria de que a microbiota pode funcionar como regulador epigenético da fisiologia do hospedeiro (Rooks e Garrett, 2016).

3.5. Proteínas

Muitos estudos evidenciam que o consumo de proteína se correlaciona positivamente com a diversidade microbiana (Singh et al., 2017)) mas, as proteínas de origem animal e vegetal influenciam a microbiota intestinal de diferentes

maneiras. Por exemplo, A dieta à base de proteína animal e gordura pode aumentar a abundância de microrganismos tolerantes à bile (*Alistipes*, *Bilophila* e *Bacteroides*) e diminuir os níveis de Firmicutes que metabolizam polissacarídeos de plantas dietéticas (*Roseburia*, *Eubacterium rectale* e *Ruminococcus bromii*) segundo David et al. (2014).

Adicionalmente, espera-se que uma dieta rica em proteína seja limitada quanto a quantidade de carboidratos, o que pode acarretar na diminuição da síntese de bactérias produtoras de butirato criando um ambiente intestinal associado a inflamação e aumento do risco de câncer colorretal David et al. (2014) associado ao aumento da produção de outros metabólitos associados a esse padrão alimentar, como TMAO. Um estudo prospectivo indicou que a alta ingestão de proteína total (especialmente animal) está associada a um elevado risco de DII (doença inflamatória intestinal) (Jantchou et al., 2010). O estudo de De Filippo et al. (2010) comparando crianças europeias com crianças em Burkina Faso, África encontrou resultados semelhantes como menor presença de AGCCs fecais nas crianças italianas com dietas ricas em proteínas.

3.5.1. N-óxido de trimetilamina (TMAO)

Alguns estudos demonstraram dietas à base de animais- principalmente carnes vermelhas e laticínios- aumentou a abundância de microrganismos tolerantes à bile (*Alistipes*, *Bilophila*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Clostridia*) (David et al., 2014). Essas alterações da microbiota intestinal induzem a um aumento do N-óxido de trimetilamina (TMAO), um marcador de disbiose intestinal que é conhecido por seu potencial pró-aterogênico e aumento do risco cardiovascular e de doenças inflamatórias intestinais (Barrea et al., 2019). Isso se dá porque alimentos como ovos, carne bovina e suína são ricos em carnitina e colina, os precursores de TMAO, um pequeno composto orgânico que, como se é esperado, apresenta menores concentrações em vegetarianos ao compará-los com onívoros (Rinninella et al., 2019). Koeth et al. (2013) demonstraram que, após ingestão de L-carnitina, o grupo onívoro apresentou maior produção de TMAO, por meio de mecanismos dependentes da microbiota, do que veganos e vegetarianos. Ao analisar este estudo em uma revisão, Glick-Bauer e Yeh (2014) apontam que isso pode se dever a

alguns fatos como, a possibilidade de existência de uma resposta distinta à baixa ingestão de carnitina na dieta vegana e vegetariana, sendo sua reabsorção renal mais eficiente considerando sua essencialidade para o metabolismo energético no músculo esquelético e a ausência de bactérias intestinais responsáveis por metabolizar carnitina em TMAO. Essas descobertas embasam a ideia de que a microbiota intestinal vegana é muito diferente da dos onívoros, embora não necessariamente distinta entre outros vegetarianos.

3.6. Lipídios

Os lipídios funcionam diretamente como mediadores de sinalização inter e intracelular, o que lhe conferiu o termo de “lipídios bioativos”. Esses, regulam uma infinidade de funções celulares e possuem características únicas como atuar nos receptores acoplados à proteína G (GPCRs) e terem sua formação e função estritamente dependentes da prevalência de precursores de ácidos graxos poliinsaturados (PUFA) ω -6 ou ω -3 dependentes de fatores externos como dieta (de origem vegetal ou animal) e suplementação (Chiurchiù e Maccarrone, 2016). Os ácidos graxos poliinsaturados são derivados de produtos vegetais e peixes e servem como substratos para a síntese de compostos biologicamente ativos, como hormônios esteróides. Os ácidos graxos saturados - que devido à ausência de ligações duplas apresentam maior rendimento de energia por átomo de carbono do que os ácidos graxos insaturados - são preferencialmente incorporados aos estoques de tecido adiposo (Veldhoen e Brucklacher-Waldert, 2012). Entre os papéis de destaque exercidos pelos lipídios bioativos estão, sem dúvida, a regulação imunológica (Zhang et al., 2018), a inflamação e a manutenção da homeostase sendo que o ácidos graxos saturados têm um papel na promoção da inflamação enquanto os ácidos graxos insaturados têm propriedades pró-inflamatórias e anti-inflamatórias através da síntese de prostaglandinas. Sendo que, dietas ricas em gordura interagem de várias maneiras com a microbiota intestinal, facilitando a translocação de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS), que contribuem para a geração de inflamação crônica. O LPS pode ser incorporado em micelas lipídicas formadas durante a digestão de gordura, e certos micróbios intestinais podem ser importantes na regulação desse processo (Sheflin et al., 2017).

Os ácidos graxos ativam os receptores acoplados à proteína G (nomeadamente GPR120 e GPR40) e receptores nucleares (nomeadamente PPARs, LXRs e FXR) que são expressos pelas células imunitárias. Os ácidos graxos poliinsaturados ômega-3 e ômega-6 são precursores das prostaglandinas, que são potentes reguladores da inflamação. Os ácidos graxos ômega-3 exercem seus efeitos anti-inflamatórios substituindo os ácidos graxos ômega-6 nas vias metabólicas, e isso resulta na produção de níveis mais baixos de mediadores pró-inflamatórios (foi demonstrado que os ácidos graxos de cadeia média e os ácidos graxos saturados de cadeia longa ativam a sinalização de TLR2 e TLR4 em macrófagos, resultando na secreção de citocinas pró-inflamatórias (Shi et al., 2006) e níveis mais altos de mediadores com propriedades anti inflamatórias (através da inibição do TLR e das vias de sinalização mediadas por citocinas). Ou seja, sugere-se que os tipos e quantidades de lipídios da dieta e dos metabólitos lipídicos gerados pela via da lipoxigenase afetam a homeostase imunológica intestinal segundo Veldhoen e Brucklacher-Waldert (2012). A ingestão de ácidos graxos saturados é tipicamente maior em padrões dietéticos não vegetarianos devido ao aumento do consumo de produtos de origem animal e pode contribuir para o aumento da concentração de PCR sérico e populações vegetarianas normalmente consomem uma proporção maior de sua gordura dietética na forma de ácidos graxos insaturados, uma tendência que está inversamente associada à inflamação (Craddock et al., 2019).

Como citado anteriormente, o efeito da gordura dietética na microbiota intestinal varia de acordo com o tipo em questão. Caesar et al. (2015) em um estudo com roedores alimentados com banha de porco, foram exibidos sinais de disfunção metabólica aliado a aumento da prevalência dos gêneros *Bacteroides*, *Turicibacter* e *Bilophila*, enquanto Actinobacteria (*Bifidobacterium* e *Adlercreutzia*), bactérias de ácido láctico (*Lactobacillus* e *Streptococcus*), Verrucomicrobia (*Akkermansia muciniphila*), Alphaproteobacteria e Deltaproteobacteria foram aumentados em camundongos alimentados com óleo de peixe. Indo de encontro aos outros estudos, neste trabalho foi apontado aumento dos níveis de TLR4 e LPS nos animais alimentados com banha de porco por 11 semanas. Por outro lado, a suplementação de ômega-3 se mostrou efetiva na restauração da proporção de

Firmicutes/Bacteroidetes e no aumento da taxa de Lachnospiraceae -ambos associados à produção aumentada de butirato de AGCCs e seus efeitos anti-inflamatórios (Manni et al., 2017).

3.6.1. Ácidos biliares secundários e coprostanol

O grupo de pós bióticos metabólitos do colesterol possui outro componente: o coprostanol. Convertido a partir do colesterol por diversas cepas bacterianas intestinais, têm como principal característica a baixa absorção pelo intestino humano e é excretado nas fezes (GÉRARD, 2014). O filo firmicutes (em particular, as classes *Clostridia* e *Erysipelotrichia* e a família *Enterobacteriaceae*), predominantemente presente em pessoas que seguem dietas ocidentais (alta ingestão de gordura), apresentou forte resistência aos ácidos biliares em estudos realizado em roedores (Islam et al., 2011). As bactérias *Clostridium* apresentaram menor abundância em veganos em comparação a onívoros (Di Ciaula et al. 2017). David et al. (2013) retrataram uma rápida adaptação da microbiota após exposição a padrões alimentares com e sem carne. Os níveis de ácidos biliares fecais foram incrementados e, como consequência, houve aumento na abundância de organismos tolerantes a bile e diminuição de espécies que metabolizam plantas.

Além dos lipídios, os alimentos de origem animal possuem colesterol, importante componente da membrana celular, necessário para o crescimento e proliferação celular (Veldhoen e Brucklacher-Waldert, 2012). Os receptores LXR e FXR citados anteriormente são ativados pelos metabólitos do colesterol (esteróis e ácidos biliares) (Makishima et al., 1999) e o conhecimento acerca da sua influência sobre os linfócitos ainda é limitado. O FXR é altamente expresso no intestino e fígado, um conjunto de achados fornece evidências que o FXR é um componente essencial de uma rede de receptores nucleares que regulam a imunidade inata intestinal e a homeostase. A sinalização do LXR é necessária para depuração de células apoptóticas e para manutenção da tolerância imunológica (A-Gonzalez et al., 2009). Desta forma, sugere-se que alguns metabólitos do colesterol, possivelmente gerados através de gorduras alimentares, podem inibir a diferenciação de células T e TH17. Ou seja, a perda da expressão de LXR confere uma vantagem proliferativa aos linfócitos resultando em aumento das respostas homeostáticas conduzidas por

antígenos. O mecanismo proposto para esta inibição envolve a proteína 1 de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP1), que compete diretamente com AhR por se sobrepôr ao seu local de ligação.

3.7. Vitaminas, minerais e receptores nucleares

Em relação aos componentes químicos presentes nas plantas como as vitaminas, compostos fenólicos e antioxidantes apresentam muitos benefícios à saúde (VELDHOEN, 2012; CRADDOCK, 2019). O consumo de flavonóides como quercetina, kaempferol, malvidina, peonidina, daidzeína e genisteína foram inversamente associados à PCR sérica, mesmo após o ajuste para covariáveis, incluindo vitamina C, vitamina E, carotenos e consumo de frutas e vegetais (Chun et al., 2008). Da mesma forma, os carotenóides são imunomoduladores e antioxidantes potentes embutidos na bicamada lipídica que eliminam os radicais livres e têm sido inversamente associados a marcadores de inflamação (Walston et al., 2006). Catequinas, resveratrol e beta caroteno são exemplos destes compostos cujo não é possível serem gerados pelo corpo humano, tornando a dieta fonte primária.

Vitaminas A e D tiveram papéis centrais já estabelecidos ao se tratar de influência na saúde imunológica enquanto os fitoquímicos apesar de apresentarem benefícios ainda não são considerados essenciais à saúde (Coombes et al., 2007) mas, tendem a ser mais abundantes em padrões alimentares vegetarianos, podendo atuar como antioxidantes, antibacterianos, antifúngicos, anti-inflamatorios, antialérgicos, hipotensores, agentes quimiopreventivos com poder de modular a função inflamatória e imunológica (Gupta e Prakash, 2014). Quanto a função anti-inflamatória dos carotenóides, que dão a cor amarela, vermelha, e laranja de diversas frutas e vegetais, um estudo demonstrou que possivelmente são mediados pela microbiota intestinal e, em contrapartida, os níveis séricos de carotenoides podem ser afetados pela composição da microbiota intestinal (Karlsson et al., 2012).

Os ácidos retinóicos derivados da vitamina A têm papel crucial na tolerância imunológica contra antígenos alimentares por meio do recrutamento ou indução de células Treg (COOMBES, 2007; MAGGINI, 2007). Seus metabólitos no geral funcionam como pequenas moléculas de sinalização e fazem contribuições importantes para a homeostase imunológica (afeta o tráfego de linfócitos para a

mucosa intestinal). Os metabólitos têm um papel na diferenciação e função dos subconjuntos de células B e T e influenciam suas propriedades de migração (Veldhoen e Brucklacher-Waldert, 2012).

Já a vitamina D pode ser obtida através da dieta ou na forma pré-vitamina D3 através da síntese fotoquímica com exposição à radiação ultravioleta B e seu metabólito ativo, calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3) pode ser produzido no fígado, rins ou por células do sistema imune (Sigmundsdottir et al., 2007). Esta demonstrou alterar as respostas das células B e T, inibindo de forma semelhante a atividade das células TH1 e aumentando a atividade das células TH2. Foi sugerido a vitamina D impõe um atraso na sinalização mediada pelo receptor de células T e também a influenciar indiretamente na diferenciação de células T, suprimindo a maturação de DC e a secreção de IL-12, IL-6 e IL-23 e assim favorecendo a diferenciação e expansão clonal de células T induzidas. É importante ressaltar que o principal local de captação de vitamina A e vitamina D são os locais da mucosa, em particular o trato gastrointestinal, e muitos dos receptores nucleares (como RORs, RARs, RXRs, LXR e PPARs) que se ligam a essas vitaminas são expressos por células imunes presentes na mucosa, em particular células TReg, células TH17 e ILCs. Ou seja, as vitaminas A e D, têm a capacidade de alterar a ativação e tráfego dos linfócitos, contribuindo assim para a homeostase imunológica intestinal, que é caracterizada por um estado de tolerância à maioria dos antígenos (Veldhoen e Brucklacher-Waldert, 2012).

A vitamina E exerce otimização da função imune através da sua atividade antioxidante, considerando que a peroxidação lipídica e os radicais livres são imunossupressores (Maggini et al., 2007). Um estudo (Meydani, Han e Wu, 2005) demonstrou que a suplementação com vitamina E aumenta a proliferação de linfócitos, produção de IL-2, atividade citotóxica das células NK e a atividade fagocítica por macrófagos alveolares, resultando em melhor resistência contra agentes infecciosos. Já a vitamina C também atua eliminando as espécies reativas de oxigênio (EROs) formadas a partir do processo de fagocitose evitando o estresse oxidativo e prejuízo da resposta imune, integridade de barreira, fluidez de membrana e comunicação célula-célula.

Os oligoelementos, ou mais populares minerais presentes na alimentação que possuem destaque na função imune são o selênio, o zinco, cobre e ferro. Com um papel central, o selênio é conhecido pela sua atuação no equilíbrio do estado redox, protegendo o hospedeiro do estresse oxidativo gerado durante as reações inflamatórias, e seu papel no sistema imune já que, interfere diretamente na capacidade de proliferação dos linfócitos e a quimiotaxia de neutrófilos e quantidade de imunoglobulinas (Arthur et al., 2003). Maggini et al. (2007) revisou as principais funções do zinco na função imunológica. A ingestão adequada de zinco, mostrou suportar a resposta Th1 ajudando a manter a integridade da pele e da membrana mucosa. A suplementação de zinco apresentou resultados com aumento de diferentes componentes celulares da imunidade inata, respostas de anticorpos e o número de células TCD8 citotóxicas. É um nutriente essencial para células de alta proliferação como as do sistema imune, influência tanto na imunidade inata quanto a adaptativa. O cobre trabalha junto às enzimas catalase e glutathione peroxidase na defesa antioxidante citosólica contra ROS (mas também é capaz de formar essas substâncias), diminui os danos a lipídios, proteínas e DNA. Sendo assim, se faz essencial para manutenção do sistema imune (Bonham et al., 2002). Por fim, o ferro é essencial para reações de transferência de elétrons, regulação gênica, ligação e transporte de oxigênio, regulação da diferenciação e proliferação celular. Regula produção e ação das citocinas e proteínas quinase C. Ou seja, fora do estado de homeostase celular, o ferro oferece consequências funcionais desfavoráveis no sistema imunológico (OPPENHEIMER, 2011; MAGGINI, 20017).

Os receptores nucleares são uma família crescente de fatores reguladores que exercem funções homeostáticas na interface entre o metabolismo de nutrientes e a imunidade inata (Vavassori et al., 2009). Ligantes do receptor de hidrocarboneto de arila (AhR) intestinal são predominantemente derivados da dieta de alimentos vegetais, especificamente vegetais crucíferos (do gênero *Brassica*) como brócolis, couve flor e repolho. Há pouco tempo, o conhecimento era limitado sobre a função fisiológica do AhR e quais ligantes o ativam (HOOPER, 2011). Li et. al (2011) forneceram uma nova visão, que ele é essencial para função imunológica intestinal, promovendo sua homeostase. Expresso por células Th17, são necessários para manutenção de linfócitos intraepiteliais, controle da carga microbiana e a capacidade

proliferativa de células linfóides inatas (Tomova et al., 2019). Ainda sobre o estudo citado anteriormente, Li e colegas identificaram que linfócitos intraepiteliais (IELs) do intestino expressam níveis elevados de AhR. Presentes nas barreiras do corpo, estão envolvidos na estimulação da renovação das células epiteliais do intestino delgado, oferece proteção contra danos mecânicos ou induzidos por microorganismos (Li et al., 2011) através de promoção e reparo epitelial no caso de lesões e limita a invasão de bactérias nativas que habitam no intestino. Ainda não se sabe quais genes-alvo IEL são ativados pelo AhR, ou como a sinalização do AhR leva à manutenção do IEL no epitélio (HOOPER, 2011). Além disso, segundo um trabalho de revisão, AhR está diretamente envolvido na produção de IL-22 e células Th17 de forma que poderiam influenciar o equilíbrio entre células Th17 e Treg e no status de ativação e produção de IL-22 pelas células Th17 (Veldhoen et al., 2008). Assim, qualquer comprometimento da microbiota intestinal, como uma dieta rica em gordura, pode diminuir os ligantes do AhR levando ao aumento na permeabilidade intestinal e inflamação, promovendo assim instalação da síndrome metabólica (Tomova et al., 2019) devido ao aumento da ativação imunológica e vulnerabilidade ao dano epitelial. De forma que AhR se mostra como um elo crítico entre dieta e imunidade (HOOPER, 2011).

Os isotiocianatos são compostos de glucosinolato também abundantes em vegetais crucíferos. *Escherichia coli*, certos *Bacteroides*, alguns *Enterococcus*, *Lactobacillus agilis*, certos *Peptostreptococcus* spp. e *Bifidobacterium* spp. metabolizam glucosinolatos em isotiocianatos, secretando a enzima mirosinase (Tian et al., 2017). Metabólitos cujo exercem efeitos citoprotetores e antioxidantes através da regulação da expressão gênica ligada a processos tonoplásticos, ateroscleróticos e neurodegenerativos (Derrien e Veiga, 2017). Adicionalmente, a glucobrassicina (um tipo de glucosinolato), substância química sintetizada a partir da glicose e do triptofano exerce atividade sobre os ligantes AhR (Veldhoen e Brucklacher-Waldert, 2012). O fitoquímico indol-3-carbinol (I3C), derivado do glucosinolato indólico glucobrassicina, é formado como parte da resposta de defesa da planta. I3C ao ser ingerido via oral, aumenta a formação de ligantes AhR no trato gastrointestinal (Bjeldanes et al., 1991). Outros compostos de ocorrência natural derivados de frutas e vegetais também podem ser ligantes de AhR, como o

flavonóide quercetina (maçãs), e possivelmente o resveratrol (uvas, vinho tinto). Isso torna o AhR um importante por ser capaz de iniciar a regulação da transcrição em resposta a fatores ambientais (dietéticos) considerando que camundongos alimentados com uma dieta purificada sintética que é livre de material vegetal, mas suplementada com todos os nutrientes essenciais, têm a imunidade intestinal e a arquitetura substancialmente alteradas (LI, 2011; KISS, 2011). Veldhoen e Brucklacher-Waldert (2012) destacam como uma dieta pobre em frutas e vegetais interfere na resposta imune intestinal e o cenário contrário pode ter um efeito protetor.

3.8. Polifenóis e fitoestrogênios

Mais de 10.000 compostos polifenóis foram identificados em várias plantas e alimentos vegetais (e, portanto, em dietas veganas/vegetarianas), como frutas, vegetais, chá, plantas medicinais, microalgas, ervas, sementes e cereais, e em bebidas como café, chá, cacau e vinho (Vinson et al., 2001). Fitoestrogênios são polifenóis derivados de plantas que interagem com os receptores de estrogênio com ações agonistas ou antagonistas (Tomova et al., 2019). A interação entre polifenóis e microbiota é bidirecional, as bactérias intestinais produzem metabólitos microbianos a partir de polifenóis, que por sua vez servem como prebióticos para as bactérias intestinais (Cardona et al., 2013). Esses metabólitos, particularmente as urolitinas, promovem o crescimento de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Tomás-Barberán et al., 2017), que fornecem efeitos anti patogênicos e anti inflamatórios e proteção cardiovascular (Singh et al., 2017). Além disso, os compostos polifenólicos são um dos componentes “não nutritivos” que exercem impactos sobre a função imunológica. Por exemplo, mostraram melhora na responsividade de linfócitos e a função das células natural killer (Bub et al., 2003).

4. CONCLUSÃO

O conjunto de práticas alimentares equilibradas associada a um estilo de vida saudável se mostram indispensáveis para o alcance de uma microbiota com perfil favorável, em homeostase. Dietas baseadas em plantas demonstram favorecer esse processo, permitindo assim um adequado suporte ao sistema anti-inflamatório e imunológico considerando que os metabólitos dietéticos atuam diretamente nas

células imunes ligadas ao desenvolvimento, organização e função do intestino, com implicações mais amplas para outros órgãos.

REFERÊNCIAS

- A-GONZALEZ, N.; BENSINGER, S. J.; HONG, C.; BECEIRO, S. et al. Apoptotic cells promote their own clearance and immune tolerance through activation of the nuclear receptor LXR. **Immunity**, 31, n. 2, p. 245-258, Aug 2009.
- AGUILAR-TOALÁ, J.; GARCIA-VARELA, R.; GARCIA, H.; MATA-HARO, V. et al. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. **Trends in Food Science & Technology**, 75, p. 105-114, 2018.
- ANAND, S.; MANDE, S. S. Diet, Microbiota and Gut-Lung Connection. **Front Microbiol**, 9, p. 2147, 2018.
- ANTUNES, A. E.; VINDEROLA, G.; XAVIER-SANTOS, D.; SIVIERI, K. Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic. **Food research international**, 136, p. 109577, 2020.
- ANTUNES, A. E. C.; VINDEROLA, G.; XAVIER-SANTOS, D.; SIVIERI, K. Potential contribution of beneficial microbes to face the COVID-19 pandemic. **Food research international**, 136, p. 109577, Oct 2020.
- ARTHUR, J. R.; MCKENZIE, R. C.; BECKETT, G. J. Selenium in the immune system. **Jornal of Nutrition**, 133, n. 5 Suppl 1, p. 1457S-1459S, 05 2003.
- BARREA, L.; ANNUNZIATA, G.; MUSCOGIURI, G.; LAUDISIO, D. et al. Trimethylamine N-oxide, Mediterranean diet, and nutrition in healthy, normal-weight adults: also a matter of sex? **Nutrition**, 62, p. 7-17, 06 2019.
- BJELDANES, L. F.; KIM, J. Y.; GROSE, K. R.; BARTHOLOMEW, J. C. et al. Aromatic hydrocarbon responsiveness-receptor agonists generated from indole-3-carbinol in vitro and in vivo: comparisons with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 88, n. 21, p. 9543-9547, Nov 1991.
- BONHAM, M.; O'CONNOR, J. M.; HANNIGAN, B. M.; STRAIN, J. The immune system as a physiological indicator of marginal copper status? **British Journal of Nutrition**, 87, n. 5, p. 393-403, 2002.
- BROUSSARD, J. L.; DEVKOTA, S. The changing microbial landscape of Western society: Diet, dwellings and discordance. **Molecular Metabolism**, 5, n. 9, p. 737-742, Sep 2016.

BUB, A.; WATZL, B.; BLOCKHAUS, M.; BRIVIBA, K. et al. Fruit juice consumption modulates antioxidative status, immune status and DNA damage. **The Journal of nutritional biochemistry**, 14, n. 2, p. 90-98, 2003.

CAESAR, R.; TREMAROLI, V.; KOVATCHEVA-DATCHARY, P.; CANI, P. D. et al. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. **Cell metabolism**, 22, n. 4, p. 658-668, 2015.

CAESAR, R.; TREMAROLI, V.; KOVATCHEVA-DATCHARY, P.; CANI, P. D. et al. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. **Cell Metabolism**, 22, n. 4, p. 658-668, Oct 2015.

CALDER, P. C.; JACKSON, A. A. Undernutrition, infection and immune function. **Nutrition Research Reviews**, 13, n. 1, p. 3-29, Jun 2000.

CARDONA, F.; ANDRÉS-LACUEVA, C.; TULIPANI, S.; TINAHONES, F. J. et al. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. **The Journal of nutritional biochemistry**, 24, n. 8, p. 1415-1422, Aug 2013.

CAVALLARI, J. F.; DENOU, E.; FOLEY, K. P.; KHAN, W. I. et al. Different Th17 immunity in gut, liver, and adipose tissues during obesity: the role of diet, genetics, and microbes. **Gut Microbes**, 7, n. 1, p. 82-89, 2016.

CHUN, O. K.; CHUNG, S. J.; CLAYCOMBE, K. J.; SONG, W. O. Serum C-reactive protein concentrations are inversely associated with dietary flavonoid intake in U.S. adults. **Jornal of Nutrition**, 138, n. 4, p. 753-760, Apr 2008.

CONSORTIUM, H. M. P. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. **Nature**, 486, n. 7402, p. 207-214, Jun 2012.

COOMBES, J. L.; SIDDIQUI, K. R.; ARANCIBIA-CÁRCAMO, C. V.; HALL, J. et al. A functionally specialized population of mucosal CD103+ DCs induces Foxp3+ regulatory T cells via a TGF-beta and retinoic acid-dependent mechanism. **Journal of Experimental Medicine**, 204, n. 8, p. 1757-1764, Aug 2007.

CRADDOCK, J. C.; NEALE, E. P.; PEOPLES, G. E.; PROBST, Y. C. Vegetarian-Based Dietary Patterns and their Relation with Inflammatory and Immune Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Advances in Nutrition**, 10, n. 3, p. 433-451, 05 2019.

DAHIYA, D. K.; RENUKA; PUNIYA, M.; SHANDILYA, U. K. et al. Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review. **Front Microbiol**, 8, p. 563, 2017.

DAVID, L. A.; MATERNA, A. C.; FRIEDMAN, J.; CAMPOS-BAPTISTA, M. I. et al. Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. **Genome Biol**, 15, n. 7, p. R89, 2014.

DAVID, L. A.; MAURICE, C. F.; CARMODY, R. N.; GOOTENBERG, D. B. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. **Nature**, 505, n. 7484, p. 559-563, Jan 2014.

DE ANGELIS, M.; GARRUTI, G.; MINERVINI, F.; BONFRATE, L. et al. The Food-gut Human Axis: The Effects of Diet on Gut Microbiota and Metabolome. **Current Medicinal Chemistry**, 26, n. 19, p. 3567-3583, 2019.

DE FILIPPIS, F.; PELLEGRINI, N.; VANNINI, L.; JEFFERY, I. B. et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. **Gut**, 65, n. 11, p. 1812-1821, 11 2016.

DE FILIPPO, C.; CAVALIERI, D.; DI PAOLA, M.; RAMAZZOTTI, M. et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 107, n. 33, p. 14691-14696, Aug 2010.

DE SOUZA, E. L.; DE ALBUQUERQUE, T. M. R.; DOS SANTOS, A. S.; MASSA, N. M. L. et al. Potential interactions among phenolic compounds and probiotics for mutual boosting of their health-promoting properties and food functionalities - A review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 59, n. 10, p. 1645-1659, 2019.

DERRIEN, M.; VEIGA, P. Rethinking Diet to Aid Human-Microbe Symbiosis. **Trends Microbiol**, 25, n. 2, p. 100-112, 02 2017.

DI CIAULA, A.; GARRUTI, G.; LUNARDI BACCETTO, R.; MOLINA-MOLINA, E. et al. Bile Acid Physiology. **Annals Hepatology**, 16, n. Suppl. 1: s3-105., p. s4-s14, 11 2017.

DO ROSARIO, V. A.; FERNANDES, R.; TRINDADE, E. B. Vegetarian diets and gut microbiota: important shifts in markers of metabolism and cardiovascular disease.

Nutrition Reviews, 74, n. 7, p. 444-454, 07 2016.

DORÉ, J.; SIMRÉN, M.; BUTTLE, L.; GUARNER, F. Hot topics in gut microbiota.

United European Gastroenterol J, 1, n. 5, p. 311-318, Oct 2013.

EICHELMANN, F.; SCHWINGSHACKL, L.; FEDIRKO, V.; ALEKSANDROVA, K.

Effect of plant-based diets on obesity-related inflammatory profiles: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. **Obesity Reviews**, 17, n. 11, p. 1067-1079, 11 2016.

FLINT, H. J.; SCOTT, K. P.; LOUIS, P.; DUNCAN, S. H. The role of the gut microbiota in nutrition and health. **Nature Reviews Gastroenterology &**

Hepatology, 9, n. 10, p. 577-589, Oct 2012.

FRANCO-DE-MORAES, A. C.; DE ALMEIDA-PITITTO, B.; DA ROCHA

FERNANDES, G.; GOMES, E. P. et al. Worse inflammatory profile in omnivores than in vegetarians associates with the gut microbiota composition. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, 9, p. 62, 2017.

GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **New England Journal of Medicine**, 340, n. 6, p. 448-454, Feb 1999.

GARRETT, W. S. Cancer and the microbiota. **Science**, 348, n. 6230, p. 80-86, Apr 2015.

GLICK-BAUER, M.; YEH, M. C. The health advantage of a vegan diet: exploring the gut microbiota connection. **Nutrients**, 6, n. 11, p. 4822-4838, Oct 2014.

GUPTA, C.; PRAKASH, D. Phytonutrients as therapeutic agents. **Journal of Complementary and Integrative Medicine**, 11, n. 3, p. 151-169, Sep 2014.

GÉRARD, P. Metabolism of cholesterol and bile acids by the gut microbiota.

Pathogens, 3, n. 1, p. 14-24, Dec 2013.

HILDEBRANDT, M. A.; HOFFMANN, C.; SHERRILL-MIX, S. A.; KEILBAUGH, S. A. et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. **Gastroenterology**, 137, n. 5, p. 1716-1724.e1711-1712, Nov 2009.

HOOPER, L. V. You AhR what you eat: linking diet and immunity. **Cell**, 147, n. 3, p. 489-491, Oct 2011.

HOOPER, L. V.; LITTMAN, D. R.; MACPHERSON, A. J. Interactions between the microbiota and the immune system. **Science**, 336, n. 6086, p. 1268-1273, Jun 2012.

HOWARTH, G. S.; WANG, H. Role of endogenous microbiota, probiotics and their biological products in human health. **Nutrients**, 5, n. 1, p. 58-81, 2013.

ISLAM, K. B.; FUKIYA, S.; HAGIO, M.; FUJII, N. et al. Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. **Gastroenterology**, 141, n. 5, p. 1773-1781, Nov 2011.

ISMAIL, A. S.; SEVERSON, K. M.; VAISHNAVA, S.; BEHRENDT, C. L. et al. Gammadelta intraepithelial lymphocytes are essential mediators of host-microbial homeostasis at the intestinal mucosal surface. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, 108, n. 21, p. 8743-8748, May 2011.

JANDHYALA, S. M.; TALUKDAR, R.; SUBRAMANYAM, C.; VUYYURU, H. et al. Role of the normal gut microbiota. **World Journal of Gastroenterology**, 21, n. 29, p. 8787-8803, Aug 2015.

KARLSSON, F. H.; FÅK, F.; NOOKAEW, I.; TREMAROLI, V. et al. Symptomatic atherosclerosis is associated with an altered gut metagenome. **Nature Communications**, 3, p. 1245, 2012.

KISS, E. A.; VONARBOURG, C.; KOPFMANN, S.; HOBEIKA, E. et al. Natural aryl hydrocarbon receptor ligands control organogenesis of intestinal lymphoid follicles. **Science**, 334, n. 6062, p. 1561-1565, Dec 2011.

KOETH, R. A.; WANG, Z.; LEVISON, B. S.; BUFFA, J. A. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. **Nature Medicine**, 19, n. 5, p. 576-585, May 2013.

KOH, A.; DE VADDER, F.; KOVATCHEVA-DATCHARY, P.; BÄCKHED, F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. **Cell**, 165, n. 6, p. 1332-1345, Jun 2016.

LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. **Nature Immunology**, 18, n. 10, p. 1076-1083, Sep 2017.

LEE, K.; SONG, Y. M.; SUNG, J. Genetic and environmental associations between C-reactive protein and components of the metabolic syndrome. **Metabolic Syndrome and Related Disorders**, 11, n. 2, p. 136-142, Apr 2013.

LI, Y.; INNOCENTIN, S.; WITHERS, D. R.; ROBERTS, N. A. et al. Exogenous stimuli maintain intraepithelial lymphocytes via aryl hydrocarbon receptor activation. **Cell**, 147, n. 3, p. 629-640, Oct 2011.

LLOYD-PRICE, J.; ABU-ALI, G.; HUTTENHOWER, C. The healthy human microbiome. **Genome Medicine**, 8, n. 1, p. 51, 04 2016.

LUONGO, D.; TREPPICCIONE, L.; SORRENTINO, A.; FERROCINO, I. et al. Immune-modulating effects in mouse dendritic cells of lactobacilli and bifidobacteria isolated from individuals following omnivorous, vegetarian and vegan diets. **Cytokine**, 97, p. 141-148, 09 2017.

MACPHERSON, A. J.; HARRIS, N. L. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. **Nature Reviews Immunology**, 4, n. 6, p. 478-485, Jun 2004.

MAGGINI, S.; WINTERGERST, E. S.; BEVERIDGE, S.; HORNIG, D. H. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. **British Journal of Nutrition**, 98 Suppl 1, p. S29-35, Oct 2007.

MAKISHIMA, M.; OKAMOTO, A. Y.; REPA, J. J.; TU, H. et al. Identification of a nuclear receptor for bile acids. **Science**, 284, n. 5418, p. 1362-1365, May 1999.

MARCHESI, J. R. **The human microbiota and microbiome**. CABI, 2014. 1780640498.

MELINA, V.; CRAIG, W.; LEVIN, S. Position of the academy of nutrition and dietetics: vegetarian diets. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, 116, n. 12, p. 1970-1980, 2016.

MELINA, V.; CRAIG, W.; LEVIN, S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, 116, n. 12, p. 1970-1980, 12 2016.

MENNI, C.; ZIERER, J.; PALLISTER, T.; JACKSON, M. A. et al. Omega-3 fatty acids correlate with gut microbiome diversity and production of

N-carbamylglutamate in middle aged and elderly women. **Scientific Reports**, 7, n. 1, p. 11079, 09 2017.

MEYDANI, S. N.; HAN, S. N.; WU, D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanisms and clinical implications. **Immunology Reviews**, 205, p. 269-284, Jun 2005.

MINICH, D. M.; BROWN, B. I. A Review of Dietary (Phyto)Nutrients for Glutathione Support. **Nutrients**, 11, n. 9, Sep 2019.

MOLES, L.; OTAEGUI, D. The Impact of Diet on Microbiota Evolution and Human Health. Is Diet an Adequate Tool for Microbiota Modulation? **Nutrients**, 12, n. 6, Jun 2020.

MU, Q.; KIRBY, J.; REILLY, C. M.; LUO, X. M. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases. **Frontiers Immunology**, 8, p. 598, 2017.

NEISH, A. S. Microbes in gastrointestinal health and disease. **Gastroenterology**, 136, n. 1, p. 65-80, Jan 2009.

NEISH, A. S. Microbes in gastrointestinal health and disease. **Gastroenterology**, 136, n. 1, p. 65-80, 2009.

OPPENHEIMER, S. J. Iron and its relation to immunity and infectious disease. **Jornal of Nutrients**, 131, n. 2S-2, p. 616S-633S; discussion 633S-635S, 02 2001.

ORLICH, M. J.; FRASER, G. E. Vegetarian diets in the Adventist Health Study 2: a review of initial published findings. **The American Journal of Clinical Nutrition**, 100 Suppl 1, p. 353S-358S, Jul 2014.

RINNINELLA, E.; CINTONI, M.; RAOUL, P.; LOPETUSO, L. R. et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. **Nutrients**, 11, n. 10, Oct 2019.

ROOKS, M. G.; GARRETT, W. S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. **Nature Reviews Immunology**, 16, n. 6, p. 341-352, 05 2016a.

RUENGSONGWONG, S.; KORENORI, Y.; SAKAMOTO, N.; WANNISSORN, B. et al. Senior Thai fecal microbiota comparison between vegetarians and non-vegetarians using PCR-DGGE and real-time PCR. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, 24, n. 8, p. 1026-1033, Aug 2014.

SALONEN, A.; DE VOS, W. M. Impact of diet on human intestinal microbiota and health. **Annual Review of Food Science and Technology**, 5, p. 239-262, 2014.

SHEFLIN, A. M.; MELBY, C. L.; CARBONERO, F.; WEIR, T. L. Linking dietary patterns with gut microbial composition and function. **Gut Microbes**, 8, n. 2, p. 113-129, 03 2017.

SHI, H.; KOKOEVA, M. V.; INOUE, K.; TZAMELI, I. et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. **Journal of Clinical Investigation**, 116, n. 11, p. 3015-3025, Nov 2006.

SIGMUNDSOTTIR, H.; PAN, J.; DEBES, G. F.; ALT, C. et al. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to 'program' T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. **Nature Immunology**, 8, n. 3, p. 285-293, Mar 2007.

SINGH, R. K.; CHANG, H. W.; YAN, D.; LEE, K. M. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. **Journal Translational Medicine**, 15, n. 1, p. 73, 04 2017.

SONNENBURG, J. L.; BÄCKHED, F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. **Nature**, 535, n. 7610, p. 56-64, 07 2016.

SPASOVA, D. S.; SURH, C. D. Blowing on embers: commensal microbiota and our immune system. **Frontiers in Immunology**, 5, p. 318, 2014.

SUEZ, J.; KOREM, T.; ZEEVI, D.; ZILBERMAN-SCHAPIRA, G. et al. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. **Nature**, 514, n. 7521, p. 181-186, Oct 2014.

TIAN, S.; LIU, X.; LEI, P.; ZHANG, X. et al. Microbiota: a mediator to transform glucosinolate precursors in cruciferous vegetables to the active isothiocyanates. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 98, n. 4, p. 1255-1260, Mar 2018.

TOMOVA, A.; BUKOVSKY, I.; REMBERT, E.; YONAS, W. et al. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. **Frontiers in nutrition**, 6, p. 47, 2019.

TOMÁS-BARBERÁN, F. A.; GONZÁLEZ-SARRÍAS, A.; GARCÍA-VILLALBA, R.; NÚÑEZ-SÁNCHEZ, M. A. et al. Urolithins, the rescue of "old" metabolites to understand a "new" concept: Metabotypes as a nexus among phenolic metabolism,

microbiota dysbiosis, and host health status. **Molecular Nutrition & Food Research**, 61, n. 1, 01 2017.

TREFFLICH, I.; JABAKHANJI, A.; MENZEL, J.; BLAUT, M. et al. Is a vegan or a vegetarian diet associated with the microbiota composition in the gut? Results of a new cross-sectional study and systematic review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, 60, n. 17, p. 2990-3004, 2020.

TURNBAUGH, P. J.; LEY, R. E.; HAMADY, M.; FRASER-LIGGETT, C. M. et al. The human microbiome project. **Nature**, 449, n. 7164, p. 804-810, Oct 2007.

VAVASSORI, P.; MENCARELLI, A.; RENGHA, B.; DISTRUTTI, E. et al. The bile acid receptor FXR is a modulator of intestinal innate immunity. **Journal of Immunology**, 183, n. 10, p. 6251-6261, Nov 2009.

VELDHOEN, M.; BRUCKLACHER-WALDERT, V. Dietary influences on intestinal immunity. **Nature Reviews Immunology**, 12, n. 10, p. 696-708, Oct 2012.

VELDHOEN, M.; HIROTA, K.; WESTENDORF, A. M.; BUER, J. et al. The aryl hydrocarbon receptor links TH17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. **Nature**, 453, n. 7191, p. 106-109, May 2008.

VINSON, J. A.; SU, X.; ZUBIK, L.; BOSE, P. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: fruits. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, 49, n. 11, p. 5315-5321, Nov 2001.

WALSTON, J.; XUE, Q.; SEMBA, R. D.; FERRUCCI, L. et al. Serum antioxidants, inflammation, and total mortality in older women. **American Journal of Epidemiology**, 163, n. 1, p. 18-26, Jan 2006.

WILSON, A. S.; KOLLER, K. R.; RAMABOLI, M. C.; NESENGANI, L. T. et al. Diet and the Human Gut Microbiome: An International Review. **Digestive Diseases and Sciences**, 65, n. 3, p. 723-740, 03 2020.

ZHANG, C.; BJÖRKMAN, A.; CAI, K.; LIU, G. et al. Impact of a 3-Months Vegetarian Diet on the Gut Microbiota and Immune Repertoire. **Frontiers in Immunology**, 9, p. 908, 2018.

ZHANG, M.; SUN, K.; WU, Y.; YANG, Y. et al. Interactions between Intestinal Microbiota and Host Immune Response in Inflammatory Bowel Disease. **Frontiers in Immunology**, 8, p. 942, 2017.

ZIMMER, J.; LANGE, B.; FRICK, J. S.; SAUER, H. et al. A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. **European Journal of Clinical Nutrition**, 66, n. 1, p. 53-60, Jan 2012.