



UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE NUTRIÇÃO
DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO CLÍNICA E SOCIAL**



CHRISTIANE CERCEAU VILAS BOAS SERGIO

**EFEITO DA INFECÇÃO PELO *TOXOPLASMA GONDII* SOBRE A MUCOSA
INTESTINAL DE CAMUNDONGOS C57BL/6 ALIMENTADOS COM DIETA *HIGH
FAT* OU RICA EM FRUTOSE**

OURO PRETO

2023

CHRISTIANE CERCEAU VILAS BOAS SERGIO

**EFEITO DA INFECÇÃO POR *TOXOPLASMA GONDII* SOBRE A MUCOSA
INTESTINAL DE CAMUNDONGOS C57BL/6 ALIMENTADOS COM DIETA *HIGH
FAT* OU RICA EM FRUTOSE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a Dr^a Joana Ferreira do Amaral

Coorientadora: Prof^a Dr^a Samantha de Souza Ribeiro

OURO PRETO

2023

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S484e Sergio, Christiane Cerceau Vilas Boas.

Efeito da infecção por toxoplasma gondii sobre a mucosa intestinal de camundongos c57bl/6 alimentados com dieta high fat ou rica em frutose. [manuscrito] / Christiane Cerceau Vilas Boas Sergio. - 2023. 39 f.

Orientadora: Profa. Dra. Joana Ferreira do Amaral.
Coorientadora: Profa. Dra. Samantha de Souza Ribeiro.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Nutrição. Graduação em Nutrição .

1. Toxoplasma gondii. 2. Permeabilidade. 3. Leite. 4. Disbiose. 5. Dietas. I. Amaral, Joana Ferreira do. II. Ribeiro, Samantha de Souza. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 613.2:616.993.1

Bibliotecário(a) Responsável: Sônia Marcelino - CRB6/2247



FOLHA DE APROVAÇÃO

Christiane Cerceau Villas-Boas Sérgio

Efeito da infecção por *Toxoplasma gondii* sobre a mucosa intestinal de camundongos C57BL/6 alimentados com dieta *high fat* ou rica em frutose

Monografia apresentada ao Curso de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de nutricionista

Aprovada em 06 de setembro de 2023

Membros da banca

Dra. Joana Ferreira do Amaral - Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Samantha de Souza Ribeiro - Co-Orientadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Melina Oliveira de Souza - Avaliadora - Universidade Federal de Ouro Preto
Dra. Mayla Cardoso Fernandes Tófollo - Avaliadora - Universidade Federal de Ouro Preto

Joana Ferreira do Amaral, orientadora do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 06 de dezembro de 2023



Documento assinado eletronicamente por **Joana Ferreira do Amaral, CHEFE DO DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO CLÍNICA E SOCIAL**, em 07/12/2023, às 09:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0637931** e o código CRC **D9DE9657**.

DEDICATÓRIA

Aos meus amados pais (Patrícia e Geraldo) e irmãs (Luana e Dhébora), agradeço a vocês por estarem ao meu lado durante toda essa jornada de estudos e dedicação. Vocês sempre foram meu maior apoio e inspiração, fazendo com que eu acreditasse em mim mesma quando os desafios pareciam insuperáveis.

Pai, sua força e determinação sempre foram exemplos para mim. Sua habilidade em encontrar soluções e enfrentar os obstáculos com coragem me ensinou a perseverar e nunca desistir dos meus sonhos.

Mãe, sua dedicação e amor incondicional são verdadeiramente admiráveis. Com seu apoio constante, eu sempre tive a confiança necessária para seguir em frente e superar qualquer dificuldade que surgisse no caminho.

Irmãs, vocês são minhas melhores amigas e confidentes. Suas palavras de encorajamento, risadas compartilhadas e abraços apertados fizeram com que eu me sentisse amada e valorizada em todos os momentos.

Este trabalho é dedicado a vocês, pois sei que sem o apoio e amor de vocês, eu não estaria aqui hoje. Agradeço por serem pilares sólidos em minha vida, por acreditarem em mim e por me incentivarem a buscar sempre o meu melhor.

Que essa conquista seja também compartilhada por cada um de vocês, pois sem a presença e influência de vocês, nada disso teria sido possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de estudar, por ser meu guia em todos os momentos e por tudo o que tem feito e ainda irá fazer.

Aos meus pais, minhas irmãs, meu sobrinho Emanuel e ao meu cunhado Flávio, pessoas que me completam e são meu porto seguro, agradeço pelo amor incondicional e por estarem sempre ao meu lado me apoiando em todos os meus sonhos.

As amigas que a vida me proporcionou e que estiveram juntas comigo a graduação inteira, Luana Júlia Barbosa, Luiza Vasconcelos, Yasmin Faria e Lorraine Vilas Boas mulheres incríveis amorosas e de corações especiais que compartilharam a vida comigo.

Ao Felipe e seus pais (Rosa e Isaac), pelo apoio, segurança, equilíbrio e pela alegria de estarem ao meu lado.

Aos meus cunhados, sobrinhos, primos e tios pelos momentos de alegria e por sempre me receberem com carinho.

À minha orientadora Profa. Dra. Joana Ferreira do Amaral e à coorientadora Profa. Dra. Samantha de Souza Ribeiro, muito obrigada pela oportunidade, confiança, ensinamentos e palavras de incentivo!

Aos amigos que a Nutrição me proporcionou, especialmente a Sabrina Aparecida, minha duplinha desde o início da graduação e de quarto no apartamento, obrigada pelo companheirismo e por tornar os momentos da graduação mais leves. E a Paloma, Orlando e Maria, pela amizade construída ao longo desse tempo, por todos os momentos de descontração, risadas e carinho.

Aos funcionários da Escola de Nutrição, do CCA e ICEB, que permitiram a realização da pesquisa em suas unidades. Aos alunos e professores pela receptividade e voluntariedade em participar desta pesquisa, contribuindo para a conclusão deste trabalho.

À Mayla Toffolo e Sílvia Maurício, pela generosidade em compartilhar seus conhecimentos na área clínica da nutrição e por tornar meu currículo enriquecido academicamente.

Aos professores do curso de graduação em Nutrição, pela valiosa contribuição na minha formação.

Por fim, gostaria de agradecer à Universidade Federal de Ouro Preto, pelo ensino público de qualidade e por ter me proporcionado tantos aprendizados.

Muito obrigada a todos que contribuíram para tornar este trabalho possível.

RESUMO

A disfuncionalidade decorrente dos hábitos alimentares tem instigado pesquisadores, e recentemente muitos estudos abordaram os efeitos decorrentes da alteração da microbiota desenvolvida pela agressão de dietas inadequadas, rica em gorduras saturadas e carboidratos simples, promovendo disbiose e levando a problemas de saúde. Assim como também o parasito *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), durante a infecção no hospedeiro intermediário, o ser humano, provoca danos às células intestinais semelhantes aos sintomas de doenças inflamatórias intestinais em humanos, tais como desequilíbrios alimentares. Dessa forma, a associação entre a infecção pelo *T. gondii* e alimentação baseada em dietas ocidentais podem potencializar o processo de alterações intestinais. Por isso, este projeto teve como objetivo avaliar o impacto da infecção por *T. gondii* em animais com disbiose induzida por dietas ricas em frutose e gordura saturada. Para isso, foi realizada uma pesquisa de delineamento experimental com animais, camundongos C57/BL6, recebidos e mantidos no CCA da UFOP, receberam-se 30 camundongos que foram divididos em 6 grupos, cada grupo consumia uma dieta específica; eram 3 grupos controle e 3 foram alimentados com as dietas específicas assim como o grupo controle, porém os camundongos foram infectados pelo *T. gondii* - Controle (C), Controle infectado pelo *Toxoplasma gondii* (C toxo), *High Fat* (HF), *High Fat* infectado pelo *Toxoplasma gondii* (HF toxo), Frutose (FR), Frutose infectado pelo *Toxoplasma gondii* (FR toxo). A infecção por *T. gondii* ocasionou diminuição do apetite, perda de massa corporal significativa e aumento na permeabilidade intestinal nos camundongos infectados que consumiram dieta rica em frutose. A dieta rica em gordura saturada ou dieta *high fat* não causou um aumento na permeabilidade intestinal, o que pode indicar uma resposta inflamatória diferente para essa infecção, uma vez que houve perda de animais significativa neste grupo. No entanto, nem todos os animais que consumiram a dieta controle resistiram à infecção, o que sugere que fatores individuais, como o estado imunológico, podem influenciar a suscetibilidade à infecção. Diante disso, julga-se necessário mais pesquisas para entender os mecanismos exatos por trás dessas interações e como elas podem ser aplicadas à saúde humana.

Palavras-chave: *T. gondii*; disbiose; permeabilidade; ileíte; dietas ocidentais.

ABSTRACT

The dysfunctionality resulting from eating habits has instigated researchers, and recently many studies have addressed the effects resulting from the alteration of the microbiota developed by the aggression of inadequate diets, rich in saturated fats and simple carbohydrates, promoting dysbiosis and leading to health problems. Just like the *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) parasite, during infection in the intermediate host, humans, it causes damage to intestinal cells similar to the symptoms of inflammatory bowel diseases in humans, such as dietary imbalances. Therefore, the association between *T. gondii* infection and Western diets can enhance the process of intestinal changes. Therefore, this project aimed to evaluate the impact of *T. gondii* infection in animals with dysbiosis induced by diets rich in fructose and saturated fat. For this, an experimental design research was carried out with animals, C57/BL6 mice, received and maintained at the UFOP CCA, 30 mice were received and divided into 6 groups, each group consumed a specific diet, there were 3 control groups and 3 were fed specific diets as well as the control group, but the mice were infected with *T. gondii* - Control (C), Control infected by *T. gondii* (C toxo), High Fat (HF), High Fat infected by *Toxoplasma gondii* (HF toxo), Fructose (FR), Fructose infected by *T. gondii* (FR toxo). *T. gondii* infection caused decreased appetite, significant loss of body mass and increased intestinal permeability in infected mice that consumed a diet rich in fructose. The diet rich in saturated fat or high fat diet did not cause an increase in intestinal permeability, which may indicate a different inflammatory response to this infection, since there was significant loss of animals in this group. However, not all animals that consumed the control diet resisted infection, which suggests that individual factors, such as immune status, may influence susceptibility to infection. Therefore, more research is needed to understand the exact mechanisms behind these interactions and how they can be applied to human health.

Keywords: *T. gondii*; dysbiosis; permeability; ileitis; Western diets.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1- Massa corporal dos animais, 2023.....	25
Gráfico 2- Curva de sobrevivência, 2023	26
Gráfico 3- Consumo alimentar, 2023.....	27
Gráfico 4- Permeabilidade intestinal, 2023.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IL-12- Interleucina 12

IFN-g - Interferon Gama

LPS -Lipopolissacarídeo

T. gondii- Toxoplasma Gondii

HDL- Colesterol de alta densidade

OMS- Organização Mundial da Saúde

F/B- Firmicutes/Bacteroidetes

CCA- Centro de Ciência Animal CCA

UFOP- Universidade Federal de Ouro Preto

C - Controle

C toxo- Controle infectado pelo *Toxoplasma gondii*

HF- *High Fat*

HF toxo -*High Fat* infectado pelo *Toxoplasma gondii*

FR- Frutose

FR toxo-Frutose infectado pelo *Toxoplasma gondii*

CEUA- Comissão de Ética no Uso de Animais

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 SANEAMENTO BÁSICO VERSUS INFECÇÃO PARASITÁRIAS.....	12
2.2 MICROBIOMA HUMANO E O EQUILÍBRIO DA SUA COMUNIDADE DE MICROORGANISMOS.....	13
2.3 EFEITOS DO TOXOPLASMA GONDII NO ROMPIMENTO DOS ENTERÓCITOS E A POSSÍVEL INFLUÊNCIA DAS DIETAS HIPERCALÓRICAS.....	18
3 OBJETIVOS.....	21
3.1 OBJETIVO GERAL.....	21
4 METODOLOGIA.....	22
4.1 ANIMAIS.....	22
4.1.1 Cálculo amostral.....	22
4.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	22
4.3 DIETAS.....	23
4.4 PARASITO.....	23
4.5 INFECÇÃO.....	23
4.6 PERMEABILIDADE.....	24
4.7 ANÁLISE DOS DADOS.....	24
5 RESULTADOS.....	25
6 DISCUSSÃO.....	29
7 CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma doença infecciosa de caráter cosmopolita que acomete animais vertebrados, inclusive humanos de todas as idades. Sua ocorrência geográfica é mundial e dependente das condições do ambiente para proliferação, tendo como preferência regiões com climas quentes (Spagnol *et al.*, 2009). Essa parasitose conhecida popularmente como a “doença do gato” é uma zoonose adquirida, causada pelo parasito intracelular obrigatório *Toxoplasma gondii* (Moura *et al.*, 2019).

Quando o parasito é ingerido, seja através da ingestão de carne contaminada (cistos) ou do contato direto com fezes de gatos (oocistos), ele entra no trato digestivo humano. No estômago, o parasito é liberado das células da carne ou do material fecal e se transforma em uma forma ativa chamada de taquizoíto. Ao chegar à mucosa intestinal e enfrentar a resistência física e imunológica, o parasito desenvolve várias estratégias para aderência e invasão dos enterócitos e disseminação além do epitélio intestinal, alcançando o sistema nervoso e o tecido muscular (Melchor; Ewald, 2019).

O parasito induz uma resposta imune do tipo Th1, caracterizada pela alta produção de interleucina 12 (IL-12) e interferon gama (IFN-g). Essa resposta é essencial para o controle do parasito, mas pode ser prejudicial ao hospedeiro, uma vez essa resposta pode ser, exacerbada pela ação de Lipopolissacarídeo (LPS) derivado da microbiota, causando alterações importantes nas células intestinais que se assemelham as fases agudas das doenças inflamatórias intestinais humanas (Partida-Rodríguez *et al.*, 2017; Heimesaat *et al.*, 2006, 2007).

Sendo a microbiota um fator exacerbador das lesões intestinais, o desequilíbrio microbiano denominado disbiose, conceituado como a redução de microrganismos benéficos, crescimento excessivo de microrganismos potencialmente prejudiciais e perda da diversidade microbiana geral, tem sido um importante fator associado a um microambiente inflamatório crônico, em modelos animais e humanos. Entre os vários fatores conhecidos por afetar os níveis e a composição da microbiota intestinal, acredita-se que a dieta seja o principal contribuinte. Por isso, muito se tem estudado sobre o papel da dieta na regulação e

composição da microbiota intestinal, sua função no processo de saúde e na doença humana vem ganhando cada vez mais foco e atenção (De Gruttola *et al.*, 2016).

O aumento da ingestão de alimentos processados e *fast food* está associado ao desenvolvimento de doenças inflamatórias intestinais. Esses alimentos, quando ingeridos em frequência regular, podem resultar em níveis aumentados de triglicerídeos e níveis diminuídos de colesterol de alta densidade (HDL) e no acúmulo de gordura; induzindo alterações na barreira intestinal, mudanças na microbiota com crescimento bacteriano exagerado e comprometimento das respostas imunológicas (Seo *et al.*, 2020; Sood *et al.*, 2019).

São diversas as situações fisiológicas em que se sobrepõe a atuação do protozoário *T. gondii* no organismo com atividades reguladas e influenciadas pela microbiota intestinal, o que corrobora a hipótese de que o microbioma humano pode ser alvo deste parasito que tenta se adaptar ao hospedeiro (Netto Cândido; Alfenas; Bressan, 2018; Wang *et al.*, 2019). Além disso, semelhanças entre as alterações teciduais observadas nas doenças inflamatórias intestinais com o curso da ileíte toxoplásmica, faz dessa infecção um ótimo modelo para desvendar os mecanismos celulares envolvidos. O presente projeto é uma pesquisa inédita que visa examinar quais serão as ocorrências causadas por essa situação impostas aos animais experimentais e relacionar, futuramente, as possíveis intercorrências que surgirão com as pessoas que podem ser submetidas às mesmas circunstâncias.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 SANEAMENTO BÁSICO *VERSUS* INFECÇÃO PARASITÁRIAS

A precariedade do saneamento básico nos países em desenvolvimento é uma realidade angustiante, caracterizada pela falta generalizada de acesso à água segura, instalações sanitárias adequadas e sistemas de tratamento de esgoto. Milhões de pessoas enfrentam diariamente condições insalubres, expostas a doenças transmitidas pela água e à poluição ambiental devido à ausência de infraestrutura de saneamento adequada. Essa situação impacta melhorias na saúde pública, na qualidade de vida e na perspectiva de desenvolvimento dessas nações, exacerbando desigualdades sociais e econômicas e criando desafios significativos para o meio ambiente. Abordar essa precariedade requer esforços em infraestrutura, investimentos, políticas eficazes e educação, a fim de melhorar a vida de muitas comunidades e promover um desenvolvimento sustentável (Fewtrell *et al.*, 2005; Prüss-Ustün *et al.*, 2019).

O estudo de Prüss-Ustün e colaboradores (2019) da Organização Mundial da Saúde (OMS), analisa os custos, benefícios e sustentabilidade de várias intervenções para melhorar o acesso à água potável e prevenir doenças relacionadas à água. Ele destaca que investir em sistemas de abastecimento de água seguros e limpos é altamente benéfico em termos de redução de doenças e promoção da saúde.

Além disso, enfatiza que a implementação de intervenções eficientes requer a colaboração de diversos setores, incluindo saneamento básico, agricultura e educação. Por fim, ressalta a necessidade de garantir a sustentabilidade dessas intervenções ao longo do tempo. Para isso é necessário o envolvimento das comunidades locais, a capacitação de recursos humanos e a implementação de políticas abrangentes (Prüss-Ustün *et al.*, 2019).

A água potável é essencial para a saúde humana, mas muitas comunidades em todo o mundo ainda não têm acesso a água limpa. Isso leva a uma série de problemas de saúde, como doenças transmitidas pela água, por alimentos expostos a territórios propícios à contaminações fecais, desnutrição e mortes prematuras (Fewtrell *et al.*, 2005; Prüss-Ustün *et al.*, 2019).

Levando em consideração as informações relatadas, o presente trabalho propõe destacar o *Toxoplasma gondii*, um parasito que apresenta diversas formas de infecção. Em relação às principais fontes do parasito e vias de transmissão do *Toxoplasma*, a prevalência da doença reflete principalmente as práticas higiênicas e dietéticas das populações humanas. A maioria das pessoas estão cientes da associação da toxoplasmose com gatos, mas desconhecem a exposição ao parasito durante suas atividades diárias, especialmente o risco associado à carne mal cozida e contaminação cruzada. Deve-se ter em mente que o parasito também pode ser transmitido se não houver o cuidado de lavar bem as mãos após cortar a carne e durante o cozimento da carne. Daí a necessidade de educar a sociedade sobre o risco de transmissão da toxoplasmose, por meio da divulgação de orientações para cozinhar com segurança: sanitizando frutas e vegetais, cozinhando as carnes adequadamente. A redução da contaminação, advinda das carnes e vegetais, por *T. gondii*, também o aumento da educação dos profissionais de saúde e do público em relação aos fatores de risco, podem ajudar a reduzir ainda mais a carga da toxoplasmose (Miller, 2019; Salas-Lais *et al.*, 2020).

2.2 MICROBIOMA HUMANO E O EQUILÍBRIO DA SUA COMUNIDADE DE MICROORGANISMOS

O ser humano é colonizado por ricas comunidades de microrganismos por toda extensão corpórea, sendo o trato gastrointestinal o lar de uma comunidade diversificada e rica em células. O microbioma intestinal consiste em vários tipos de micróbios eucarióticos (fungos, helmintos e protozoários) e procarióticos (bactérias e archaea), bem como vírus. Embora protozoários e helmintos sejam colonizadores frequentes do intestino em países em desenvolvimento, sua prevalência é significativamente reduzida em países desenvolvidos, o que os torna pouco estudados (Hitch, *et al.*, 2022).

Alguns danos que afetam as células intestinais diante de uma disbiose podem estar relacionados com colonização da mucosa intestinal por um patógeno, logo, o hospedeiro intervém por meio de resposta inflamatória no intuito de destruir o agente agressor. Entretanto, apesar da microbiota comensal servir como base para um bom funcionamento do intestino, ela não induz uma forte resposta defensiva epitelial, mas

atua com algum tipo de modulação imunológica no hospedeiro (Blum; Schiffrin, 2002).

A comunidade bacteriana que habita o corpo humano é altamente dinâmica, há a possibilidade de constante alteração de sua composição e atividade ao longo da vida, essa ocorrência se dá através das interações entre os microrganismos com as células do hospedeiro, com os demais microrganismos que compõem a microbiota e com os estímulos ambientais, como estilo de vida, alterações na dieta, uso de medicamentos e antibióticos, entre outros possíveis influentes (Rajilić-Stojanović *et al.*, 2013; Wu, 2015; Zhang *et al.*, 2015).

A interação bactéria e hospedeiro é complexa com a mucosa gastrointestinal. Sua camada externa é favorável para colonização por bactérias e pode ser diretamente manipulada pela dieta, uma vez que os microrganismos que degradam o muco são influenciados por dietas ricas em nutrientes indesejados, quando ingeridos em quantidades excessivas. Assim, fica evidente que a dieta tem papel importante na modulação do ecossistema microbiano (García-Montero *et al.*, 2021; Netto Candido; Alfenas; Bressan, 2018; Seo *et al.*, 2020).

Firmicutes (maioria gram +) e Bacteroidetes (maioria gram-) são os filos que se destacam em maior quantidade na composição da microbiota intestinal, cerca de 90% do ambiente microbiano (Ley Re *et al.*, 2005). Existem vários fatores que interferem e contribuem para a perda da diversidade da microbiota intestinal, sendo um deles, o processo de industrialização dos alimentos e aderência a dietas hipercalóricas (compostas com altos teores de gordura e carboidratos simples), resultando em significativas alterações metabólicas (Sonnenburg *et al.*, 2016; Palmas V *et al.*, 2021).

Obesos possuem diversidade de bactérias diminuída e com maior abundância relativa do gênero Firmicutes e diminuição acentuada dos Bacteroidetes, reação associada a ingestão de dieta rica em gordura (Fava *et al.*, 2013; Palmas *et al.*, 2021; Wabitsch, 2017). O aumento dos Firmicutes está relacionado diretamente com a gordura corporal, circunferência da cintura e contrário à massa muscular (Palmas *et al.*, 2021).

Ademais, a baixa diversidade bacteriana associa-se a perfil inflamatório mais pronunciado, além de resistência à insulina, isso se comprova ao comparar microbiota de indivíduos que apresentam maior diversidade (Bouter *et al.*, 2017; Turnbaugh *et al.*, 2009; Le Chatelier *et al.*, 2013). Pesquisas realizadas por Bäckhed

et al., (2004), envolvendo o transplante de microbiota intestinal, apresentaram a possibilidade da causa da obesidade relacionada ao perfil da microbiota (Bäckhed *et al.*, 2004). Um dos primeiros estudos deste tema relatou que ao transplantar uma microbiota de camundongos obesos ou magros para camundongos magros germ-free gerou um aumento de gordura corporal nos animais receptores da microbiota dos obesos, mesmo ambos recebendo quantidade de calorias e gasto energético iguais (Turnbaugh *et al.*, 2006). Nesse estudo, percebeu-se que as bactérias dos obesos extraíram mais energia da dieta consumida do que o outro grupo. Entretanto, os camundongos germ-free resistiram melhor ao aumento de massa corporal quando submetidos a dieta rica em gordura e açúcares comparando-se com camundongos convencionalizados (Backhed *et al.*, 2007).

Os métodos atuais para amostragem direta do intestino são altamente invasivos, portanto, a maioria dos estudos do microbioma humano é limitada ao estudo das fezes. Embora o microbioma fecal possa fornecer informações sobre mudanças gerais no microbioma, ele representa apenas o ponto final de um processo dinâmico que ocorre ao longo do trato gastrointestinal. A comparação de seu perfil com o de outras localizações intestinais mostrou que muitas espécies que são dominantes em todo o intestino não são detectadas nas fezes por sequenciamento, mas ainda podem estar presentes. Dispositivos ingeríveis estão atualmente em desenvolvimento para facilitar a amostragem de locais ao longo do trato gastrointestinal, embora mais desenvolvimento e testes sejam necessários antes da aplicação generalizada (Hitch *et al.*, 2022).

A ingestão exagerada de carboidratos simples promove disbiose, estimula inflamação e eleva a permeabilidade intestinal (Sen *et al.*, 2017; Collins *et al.*, 2016). Foi apresentado por um estudo em camundongos consumindo água adoçada com frutose reações adversas na microbiota por diversas vias, como aumento da razão firmicutes/ bacteroidetes e diminuição de 46% da espessura da camada de muco (forma uma camada semipermeável, selecionando a entrada de íons, água e nutrientes e regula o contato direto do conteúdo luminal com os enterócitos), o que favoreceu o aumento da translocação de endotoxinas (toxinas lipídicas, como o LPS) (Volynets V *et al.*, 2017).

Experimento em camundongos retratou que a alta ingestão de dietas açucaradas e engorduradas (gorduras saturadas) induziu disbiose e inflamação no

epitélio intestinal, levando a alteração da ativação da via vagal aferente que pode levar a hiperfagia e obesidade (Paulino *et al.*, 2009; De Lartigue *et al.*, 2011).

A dieta ocidental, segundo a literatura é caracterizada pelo alto consumo de gorduras e açúcares e baixo consumo de fibras, isso promove reações adversas que desfavorecem a composição da microbiota intestinal, conseqüentemente originando disbiose conseqüentemente maior permeabilidade intestinal, caracterizada pela diminuição da diversidade bacteriana (Walker; Lawley, 2013; Sonnenburg; Bäckhed F, 2016).

A ingestão excessiva dessas dietas pode causar um aumento na permeabilidade intestinal, o que permite que toxinas, bactérias e substâncias prejudiciais sejam absorvidas em maior quantidade pela corrente sanguínea. Isso pode resultar em um ambiente inflamatório, que potencialmente contribui para o desenvolvimento de doenças crônicas como obesidade, doenças cardíacas e diabetes (Sonnenburg; Bäckhed F, 2016).

Um bom exemplo é a maior transferência de LPS, um componente de membrana celular de bactérias gram negativas para a circulação que, juntamente com o aumento de citocinas inflamatória, leva a um cenário de endotoxemia, reconhecida como inflamação de baixo grau observada na obesidade, esse problema ocasionado por uma infiltração propicia o aumento de inflamação e a resistência à insulina no tecido. Um dos responsáveis por esta inflamação é o LPS que pode atravessar o intestino e chegar às células adiposas. O LPS é uma toxina que provoca uma forte resposta pelo sistema imune. Células como macrófagos quando em contato com o LPS promovem resposta inflamatória (Erridge *et al.*, 2007; Pendyala *et al.*, 2012; Schulz *et al.*, 2014).

A composição do microbioma intestinal varia significativamente, ela pode ser afetada por diversos fatores como idade, ambiente, dieta e doenças. A dieta desempenha um papel fundamental na modulação do microbioma intestinal. Diferentes tipos de dieta, como dietas ricas em fibras e dietas ocidentais ricas em gordura e açúcar, foram associadas a diferentes composições bacterianas. Além disso, certos nutrientes presentes na dieta podem favorecer o crescimento de certas espécies bacterianas em detrimento de outras. Foi observado que certas doenças estão associadas a uma redução na diversidade bacteriana e a alterações na presença de certas espécies bacterianas (Rinninella *et al.*, 2019).

Os Firmicutes são um dos principais grupos bacterianos presentes no trato gastrointestinal humano. Dados coletados revelam que eles representam uma proporção significativa da comunidade bacteriana no intestino saudável. Os Firmicutes possuem a capacidade de degradar polissacarídeos complexos, como a celulose e a quitina. Essa habilidade contribui para a fermentação dos alimentos não digeríveis pelo hospedeiro, resultando na produção de ácidos graxos de cadeia curta, que são importantes fontes de energia para as células intestinais (Stojanov; Berlec; Štrukelj, 2020).

Estudos têm demonstrado que os Firmicutes desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostase intestinal. Essas bactérias estão envolvidas na regulação da permeabilidade intestinal, na modulação do sistema imunológico local e na produção de substâncias protetoras, como a mucina. (Magne *et al.*, 2020; Stojanov; Berlec; Štrukelj, 2020).

Embora a presença aumentada de Firmicutes esteja associada à inflamação intestinal, nem todas as espécies dessa família bacteriana têm efeitos negativos. Alguns estudos sugerem que certas espécies de Firmicutes podem ter efeitos protetores, regulando a resposta imunológica e reduzindo a inflamação. Compreender o papel dos Firmicutes na homeostase intestinal e na doença inflamatória intestinal é fundamental para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. A manipulação da composição bacteriana, através do uso de probióticos, prebióticos ou transplante fecal, pode ser uma estratégia para modular a microbiota intestinal e desempenhar um papel positivo na prevenção e tratamento dessas doenças (Stojanov; Berlec, 2020; Štrukelj, 2020).

A proporção entre Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) é um marcador relevante de disbiose intestinal em pacientes obesos. A disbiose é caracterizada pelo desequilíbrio na composição microbiana do intestino, que pode levar a consequências negativas para a saúde. Pacientes obesos apresentam uma proporção F/B significativamente maior em comparação com indivíduos não obesos. Isso sugere que a abundância relativa de Firmicutes em relação aos Bacteroidetes está associada à obesidade. A proporção F/B também está associada a alterações metabólicas, como resistência à insulina e aumento dos níveis de ácidos graxos de cadeia curta nas fezes. Essas alterações podem contribuir para o desenvolvimento de outras comorbidades associadas à obesidade (Magne *et al.*, 2020; Fewtrell *et al.*, 2019).

As alimentações ocidentais ricas em gordura e carboidratos simples têm sido associadas a um aumento na proporção de bactérias do filo Firmicutes em relação às bacteroidetes no microbioma intestinal. Essa desproporção é conhecida como a "relação Firmicutes/Bacteroidetes". Estudos sugerem que indivíduos com obesidade tendem a apresentar uma proporção Firmicutes/Bacteroidetes mais alta em comparação a indivíduos com peso saudável. Isso levou a especulações de que o aumento dos Firmicutes e a diminuição dos Bacteroidetes podem estar relacionados ao aumento da obesidade e da resistência à insulina (Rinninella, 2019).

Uma dieta rica em gordura e açúcar pode levar a alterações na composição do muco intestinal. O muco normalmente serve como uma barreira protetora entre as células intestinais e o conteúdo do intestino. No entanto, a dieta inadequada pode causar mudanças na composição do muco, tornando-o menos eficaz na proteção contra substâncias prejudiciais. Isso significa que substâncias tóxicas, patógenos e outros elementos indesejáveis podem passar através do revestimento intestinal e entrar na corrente sanguínea. Isso aumenta o risco de inflamação e outros problemas de saúde (Martinez; Leone; Chang, 2017; Suriano *et al.*, 2022).

No entanto, é importante ressaltar que a pesquisa sobre a relação Firmicutes/Bacteroidetes e sua associação com a dieta é ainda muito recente e complexa. A diversidade e a composição do microbioma intestinal podem variar entre indivíduos, e outros fatores, como genética, estilo de vida e outros hábitos alimentares, também desempenham um papel importante. Portanto, embora haja evidências preliminares de que a alimentação ocidental rica em gordura e açúcar possa afetar a proporção Firmicutes/Bacteroidetes, é necessária mais pesquisa para entender completamente a relação entre microbioma intestinal, alimentação e saúde humana (Rinninella, 2019).

2.3 EFEITOS DO *TOXOPLASMA GONDII* NO ROMPIMENTO DOS ENTERÓCITOS E A POSSÍVEL INFLUÊNCIA DAS DIETAS HIPERCALÓRICAS

O *Toxoplasma gondii* é um parasito intracelular que causa a toxoplasmose, uma infecção comum em seres humanos e animais. Estudos recentes sugerem que o *T. gondii* pode desempenhar um papel na ruptura dos enterócitos. Essa disfuncionalidade pode levar a uma falha na absorção de nutrientes, bem como a um aumento da permeabilidade intestinal e um encurtamento das vilosidades,

prejudicando a absorção adequada de nutrientes, podendo ocorrer também destruição das células epiteliais e desestruturação das vilosidades nas áreas infectadas, permitindo a passagem de toxinas e bactérias para a corrente sanguínea. Isso pode desencadear uma série de inflamações como a ileíte (Miller; Farajidavar; Vegesna, 2019).

O sistema imunológico reconhece a presença do parasito como um agente invasor e inicia uma resposta imune para tentar eliminá-lo, liberando citocinas e células imunológicas, como linfócitos, macrófagos e células dendríticas para combater a infecção. Algumas células imunes, como os macrófagos, liberam substâncias tóxicas na tentativa de defesa contra o *T. gondii*. No entanto, a capacidade do parasito de se homizar e modular a resposta imune pode levar a uma infecção persistente e a episódios recorrentes de inflamação intestinal. Além disso, acredita-se que dietas hipercalóricas possam potencializar os efeitos do parasito, uma vez que ingerida excessivamente apresentando reações similares à infecção do *T. gondii* (Miller; Farajidavar; Vegesna, 2019).

Dietas ricas em carboidratos simples e gorduras saturadas quando consumidas exageradamente, podem causar danos à integridade da mucosa intestinal, surgimento de desequilíbrios no microbioma, resultando numa diminuição de bactérias benéficas e no aumento de bactérias patogênicas. Essas alterações podem promover inflamação intestinal e absorção inadequada de nutrientes, prejudicando o funcionamento adequado do intestino. Desencadeando maior permeabilidade intestinal, proporcionando absorção aumentada de toxinas, bactérias e outras substâncias prejudiciais, na corrente sanguínea, conseqüentemente, originando um ambiente inflamatório e potencialmente contribuinte ao desenvolvimento de doenças crônicas e vulnerabilidade imunológica (Sonnenburg, Bäckhed, 2016).

Há poucos estudos relacionando dietas, inflamação intestinal e infecção por *T. gondii*, entretanto, alguns estudos comparam a eficiência de probióticos na tentativa de reverter a inflamação causada pelo parasito no microbioma intestinal, através desses estudos observou-se que a ingestão dos microrganismos vivos presente em tal composto recupera o equilíbrio entre a comunidade bacteriana presente no intestino, ajuda a manter a microbiota intestinal saudável, seletiva no processo de absorção, devido a reconstituição das vilosidades, além de colaborar na otimização

do funcionamento digestivo e imunológico (Salas-Lais *et al.*, 2020; Kemgang *et al.*, 2014; Marranzino *et al.*, 2012).

Apesar desse projeto não estar nessa mesma linha de pesquisa, o abordado é praticamente o oposto, uma vez que está proposto analisar quais os efeitos causados pela ingestão da dieta hipercalórica (frutose e gordura saturada) para com microbioma intestinal associadas à infecção pelo *T. gondii* na fase aguda. Visto que a infecção por *T. gondii* na fase aguda provoca inflamação intestinal e que as dietas hipercalóricas também, quando consumidas em excesso (Souza *et al.*, 2020; Palmas *et al.*, 2021).

Dessa forma, já que esse tipo de dieta vem se sobressaindo e ganhando um público alvo em alta escala, uma verdadeira pandemia de maus hábitos alimentares, julga-se importantíssimo iniciar estudos acerca dessas patologias, uma vez que as doenças parasitárias também vem ganhando espaço novamente (Souza *et al.*, 2020; Albuquerque *et al.*, 2017).

A globalização e o desenvolvimento econômico estimularam as transições nutricionais em muitos países em desenvolvimento. Essa mudança nutricional global geralmente envolve aumento do consumo de gordura animal e alimentos ricos em energia, diminuição das fibras e ingestão mais frequente de *fast food* (Hu, 2011). Se agrava no Brasil quando somada aos hábitos alimentares tradicionais de muitos estados brasileiros que tendem ao consumo preferencial de carboidratos simples, ampliando não só a disbiose como também causando estados de desnutrição (Zanin; Bacchi; Almeida, 2019). Além disso, coexistem a desnutrição e as carências nutricionais, associadas a disbiose, comorbidades importantes como o sobrepeso e a obesidade, associados a um conjunto de doenças crônicas não transmissíveis (Guerra; Bezerra; Carnut, 2020; Monteiro, 1995).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a ação da disbiose causada pela alteração no padrão dietético interfere na ileíte por *Toxoplasma gondii* em camundongos infectados pelo parasito.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em camundongos C57Bl/6:

- Avaliar o impacto do consumo das dietas na massa corporal dos animais;
- Avaliar o impacto da infecção na massa corporal dos animais;
- Avaliar o impacto do consumo das dietas na ileíte provocada pela infecção do *T. gondii* na mucosa intestinal.

4 METODOLOGIA

4.1 ANIMAIS

Foram utilizados camundongos C57Bl/6, com 8-10 semanas de idade, obtidos e mantidos no Centro de Ciência Animal (CCA) da UFOP, em caixas de polipropileno, com 5 animais por caixa, com controle de luz e temperatura, e receberam água e dietas *ad libitum*. Todos os procedimentos contidos neste projeto foram submetidos à aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFOP antes de seu início, CEUA: protocolo N° 5422280721.

4.1.1 Cálculo amostral

Para o cálculo amostral foi utilizado o programa Biostat 5.3. O dado de referência para o cálculo foi a ileíte, com diferença na média entre os grupos de 3,8; desvio padrão do erro (0,2); 6 tratamentos e poder de teste de 80%, com alfa de 0,05. O número encontrado foi de 4 animais para tratamento. Foi acrescentado um percentual de perda de 10% para os grupos sem infecção (gavagem) e de 30% para os grupos infectados (gavagem + infecção). Assim, no final foram utilizados 30 animais.

4.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Foram recebidos no CCA 40 camundongos da linhagem C57Bl/6, com 8 a 10 semanas de idade, sendo 10 animais para treinamento e 30 para experimento, os 30 camundongos experimentais foram divididos em seis grupos: Controle (C), Controle infectado pelo *Toxoplasma gondii* (C toxo), *High Fat* (HF), *High Fat* infectado pelo *Toxoplasma gondii* (HF toxo), Frutose (FR), Frutose infectado pelo *Toxoplasma gondii* (FR toxo). Os animais receberam a dieta referente a cada grupo (dieta controle ou HF ou FR) durante um período de 8 semanas onde se mostra estabelecida a disbiose relacionada a dieta (Safari *et al.*, 2019). Após instalada a disbiose, os animais dos grupos não infectados - controle (C, FR, HF) foram inoculados com salina, os demais animais dos grupos infectados (C toxo, FR toxo,

HF toxo) receberam 20 cistos da cepa ME49 de *Toxoplasma gondii* via gavagem completa. Durante os 8 dias de infecção fez-se o monitoramento da massa corporal dos animais. Após 8 dias da infecção, os animais foram submetidos ao ensaio de permeabilidade intestinal por meio do kit Parallel Artificial Permeability Assays (PAMPA), e em seguida eutanasiados para a coleta dos órgãos.

4.3 DIETAS

As dietas foram preparadas tendo como referência a dieta padrão para roedores AIN-93M (Reeves *et al.*, 1993), com alteração nos seus componentes, tendo como referência base para alterações de nutrientes os trabalhos de *Steatosis and gut microbiota dysbiosis induced by high-fat diet are reversed by 1-week chow diet administration* (Safari *et al.*, 2019) e de *Dietary Carbohydrate Constituents Related to Gut Dysbiosis and Health* (Seo *et al.*, 2020). Foi realizada avaliação do consumo da dieta nos grupos por meio de pesagem das dietas oferecidas e das sobras, sendo considerada a diferença entre dieta fornecida e sobras, tem-se a quantidade ingerida pelos animais (quantidade de dieta ingerida = dieta fornecida - sobra da dieta fornecida).

4.4 PARASITO

Parasitas da cepa ME49 de *Toxoplasma gondii* foram mantidos *in vivo* em camundongos Swiss infectados por via oral através de gavagem completa com solução salina contendo 10 cistos do parasito. Para a uniformização do tamanho do cisto, os camundongos foram mantidos por 30 dias e só após este período retirou-se os cérebros. Fez-se a maceração em salina, contou-se os cistos e os mesmos foram utilizados para infecção dos camundongos C57Bl/6 dos grupos C toxo, HF toxo e FR toxo.

4.5 INFECÇÃO

Camundongos C57Bl/6, com 8-10 semanas de idade, após divididos em grupos de acordo com o delineamento experimental proposto, receberam por

gavagem completa 100uL de salina para os grupos controles ou 100uL de salina contendo 20 cistos da cepa ME49 de *Toxoplasma gondii* para os grupos infectados.

4.6 PERMEABILIDADE

A permeabilidade foi avaliada por meio da administração oral, via gavagem, de FITC-dextran (44 mg por 100 g de peso corporal em uma concentração de 20 mg/mL, MW 4000; Sigma-Aldrich). Os camundongos foram submetidos a jejum total (água e dieta) por um período de 12h, antecedendo a administração de FITC-Dextran. Após 4 horas, o soro foi coletado por punção da veia facial e a intensidade de fluorescência foi medida para cada amostra. Assim, teve-se os dados apresentados como intensidade de fluorescência de FITC-dextran no sangue (Gallotti, B. *et al.*, 2020).

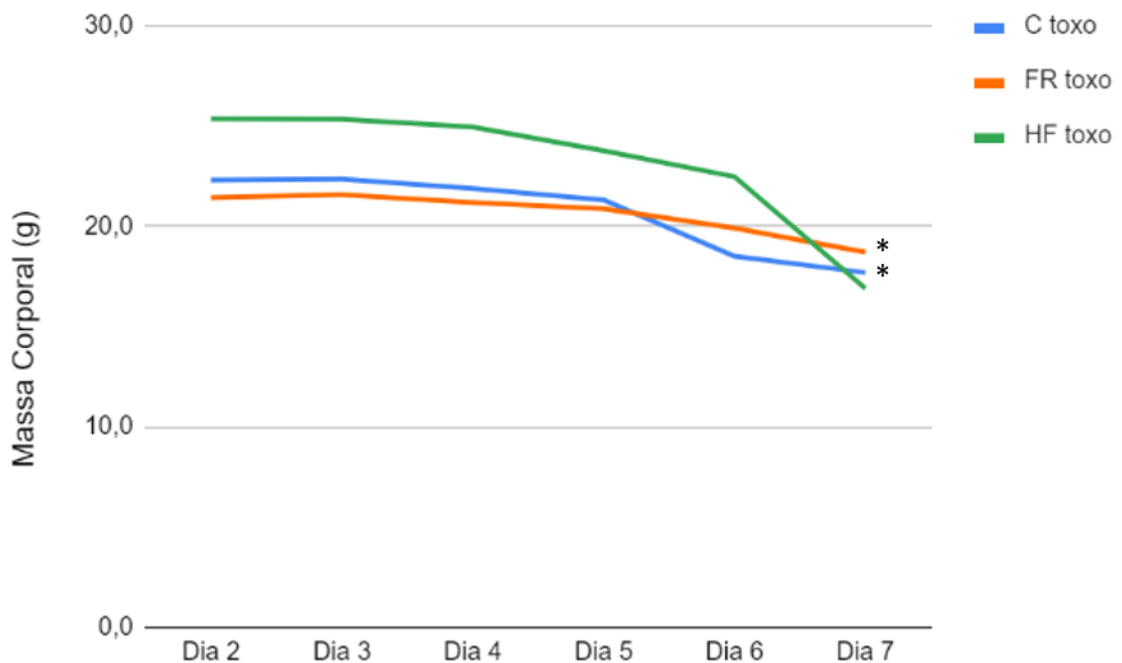
4.7 ANÁLISE DOS DADOS

Os resultados foram expressos como a média (\pm) desvio padrão. A significância da diferença entre os grupos foi calculada pelo teste T por meio do software Excel para determinação das diferenças entre os grupos. Os resultados estão expressos em média (\pm) desvio padrão, os valores de $p \leq 0,05$ foram considerados significante.

5 RESULTADOS

O impacto do consumo das dietas C e FR, e da infecção dos animais demonstrou uma perda de massa corporal nos camundongos do grupo C toxo maior, quando comparado com o grupo HF ($p=0,04$). Os camundongos do grupo FR toxo apresentaram perda de massa corporal aumentada em comparação a eles mesmos antes de serem infectados pelo *T. gondii*, (FR toxo x C $\rightarrow p=0,01$; FR toxo x FR $\rightarrow p=0,0002$; FR toxo x HF $\rightarrow p=0,0007$). Dados mostrados no GRAF.1.

Gráfico 1: Massa Corporal dos animais, 2023



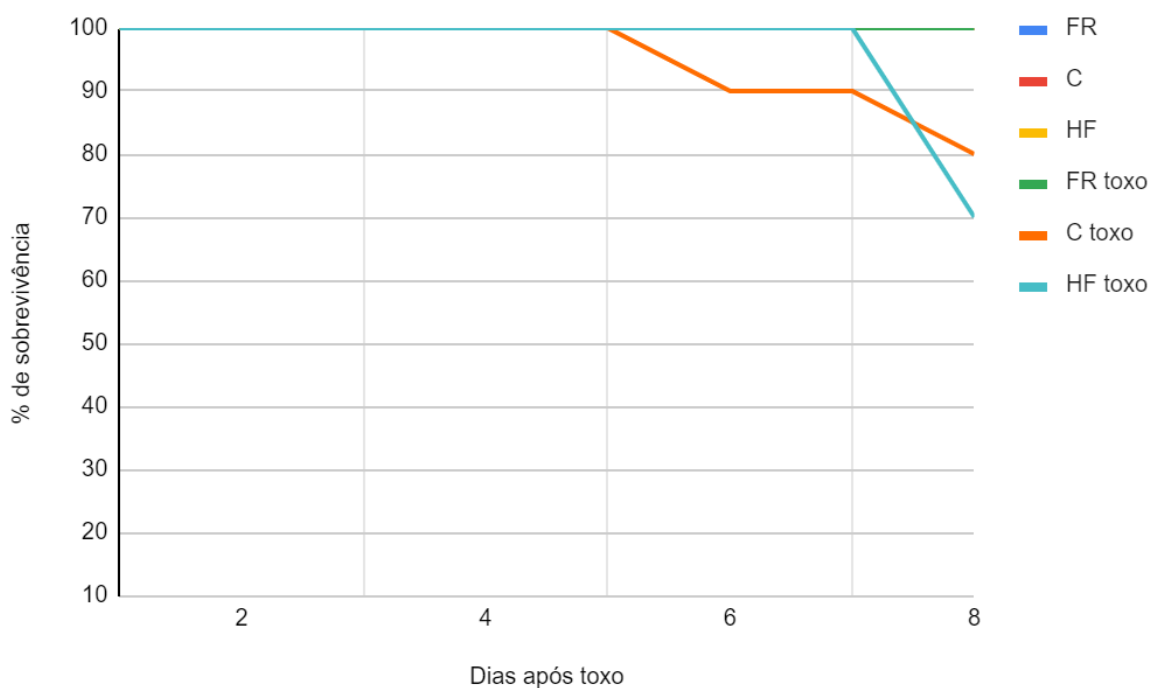
Média da massa corporal entre os camundongos C57BL/6. Camundongos fêmeas C57BL/6 foram divididos em seis grupos: C, C toxo, HF, HF toxo, FR, FR toxo. Os animais receberam a dieta referente a cada grupo (dieta C - controle ou HF - *high fat* ou FR - frutose) durante um período de 8 semanas. Após 8 semanas, os animais dos grupos não infectados - controle (C, FR e HF) foram inoculados com salina, os demais animais dos grupos infectados (C toxo, FR toxo e HF toxo) receberam 20 cistos da cepa ME49 de *T. gondii* via gavagem completa. Nesse período fez-se o monitoramento da massa corporal dos animais. Os resultados estão expressos em média (\pm) desvio padrão, os valores de $p \leq 0,05$ para os que foram considerados significantes e são sinalizados pelo símbolo *.

Fonte: Elaboração própria.

Após a infecção, observou-se alterações clínicas importantes nos animais, como a perda de peso (GRAF.1) que é uma manifestação frequente em camundongos infectados por *T. gondii*. O parasito pode afetar negativamente o

sistema digestivo e causar danos ao intestino, resultando em problemas de absorção de nutrientes, permeabilidade intestinal (GRAF.4) e, possivelmente, na redução do apetite dos animais (GRAF.3). Ademais, a presença de inflamação no organismo do camundongo infectado também pode contribuir para a perda de peso. Além destas disfuncionalidades, alguns grupos tiveram perda de animais, conforme mostrado no GRAF.2.

Gráfico 2: Curva de sobrevivência, 2023



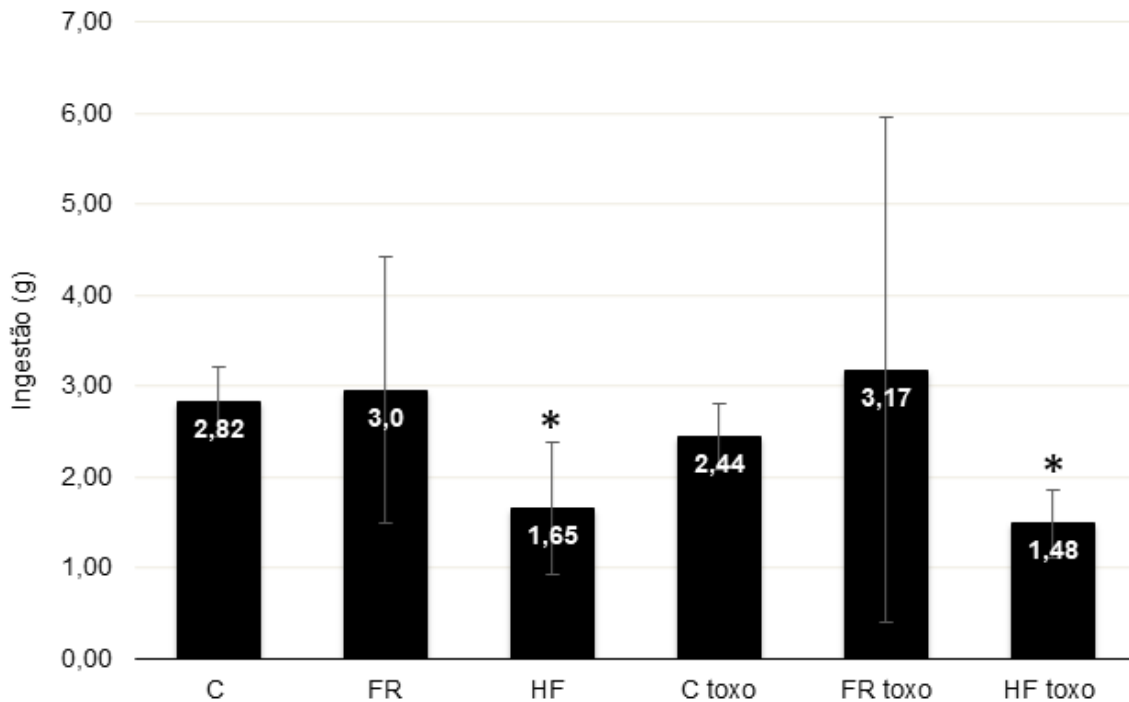
Curva de sobrevivência dos camundongos C57BL/6. Camundongos fêmeas C57BL/6 foram divididos em seis grupos: C, C toxo, HF, HF toxo, FR, FR toxo. Os animais receberam a dieta referente a cada grupo (dieta C - controle ou HF - *high fat* ou FR - frutose) durante um período de 8 semanas. Após 8 semanas, os animais dos grupos não infectados - controle (C → n= 5, FR → n= 5 e HF → n= 5) foram inoculados com salina, os demais animais dos grupos infectados (C toxo → n= 4, FR toxo → n= 5 e HF toxo → n= 5) receberam 20 cistos da cepa ME49 de *T. gondii* via gavagem completa. Observação: linhas sobrepostas em 100% (animais sobreviventes).

Fonte: Elaboração própria.

A avaliação do consumo da dieta nos grupos foi determinada por meio de pesagem das dietas oferecidas e das sobras, sendo considerada a diferença entre dieta fornecida e sobras, tem-se a quantidade ingerida pelos animais (dieta fornecida - sobras da dieta fornecida = dieta ingerida). Observou-se uma menor ingestão de dieta por animais que consumiram a dieta HF (HF x C → p= 0,00000031; HF x FR

→ $p=0,00008$; HF toxo x C toxo → $p=0,0006$; HF toxo x FR toxo → $p=0,0006$). O GRAF.2 representa a média de consumo das dietas por cada grupo.

Gráfico 3: Consumo alimentar, 2023

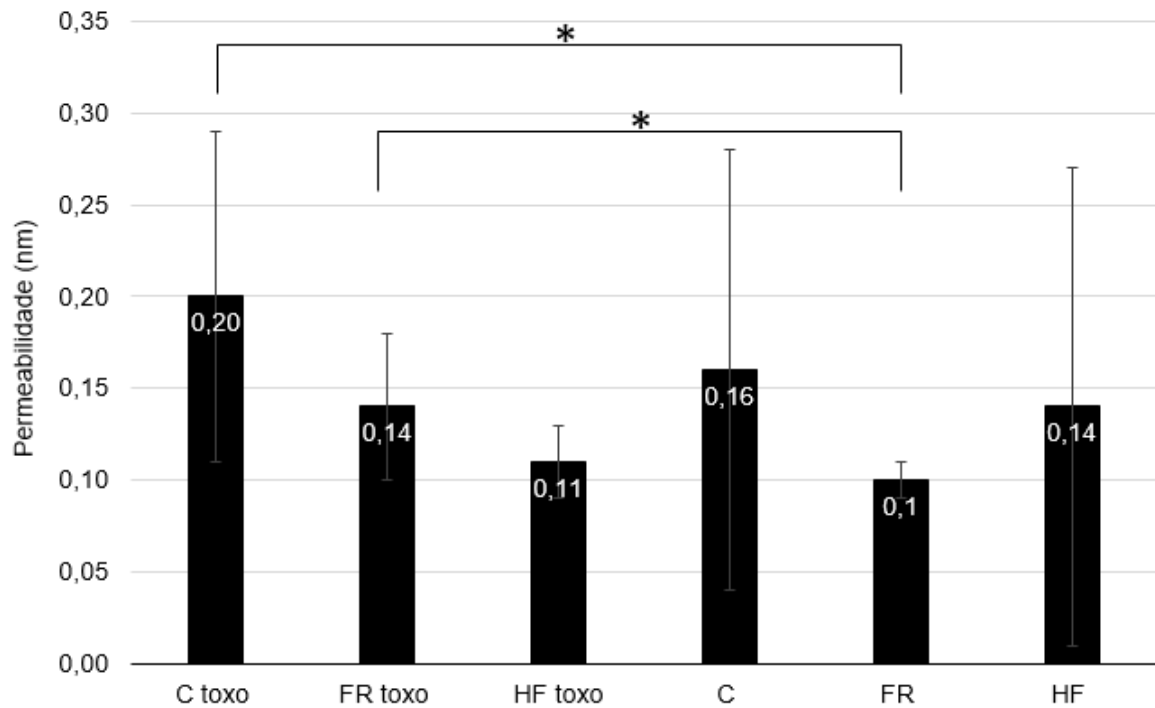


Quantidade de dieta ingerida pelos camundongos C57BL/6. Camundongos fêmeas C57BL/6 foram divididos em seis grupos: C, C toxo, HF, HF toxo, FR, FR toxo. Os animais receberam a dieta referente a cada grupo (dieta C - controle ou HF - *high fat* ou FR - frutose) durante um período de 8 semanas. Após 8 semanas, os animais dos grupos não infectados - controle (C → $n=5$, FR → $n=5$ e HF → $n=5$) foram inoculados com salina, os demais animais dos grupos infectados (C toxo → $n=4$, FR toxo → $n=5$ e HF toxo → $n=5$) receberam 20 cistos da cepa ME49 de *T. gondii* via gavagem completa. Nesse período fez-se o monitoramento da ingestão alimentar dos animais. Os resultados estão expressos em média (\pm) desvio padrão, os valores de $p \leq 0,05$ para os que foram considerados significantes e são sinalizados pelo símbolo *.

Fonte: Elaboração própria.

Ao analisarmos a permeabilidade intestinal, nossos resultados demonstraram permeabilidade aumentada apenas nos grupos FR toxo ($p=0,02$) e C toxo ($p=0,02$) (infectados), quando comparados com o grupo FR (sem infecção).

Gráfico 4: Permeabilidade intestinal, 2023



Permeabilidade intestinal avaliada nos camundongos C57BL/6. Camundongos fêmeas C57BL/6 foram divididos em seis grupos: C, C toxo, HF, HF toxo, FR, FR toxo. Os animais receberam a dieta referente a cada grupo (dieta C - controle ou HF - *high fat* ou FR - - frutose) durante um período de 8 semanas. Após 8 semanas, os animais dos grupos não infectados - controle (C → n= 5, FR → n= 5 e HF → n= 5) foram inoculados com salina, os demais animais dos grupos infectados (C toxo → n= 3, FR toxo → n= 5 e HF toxo → n= 2) receberam 20 cistos da cepa ME49 de *T. gondii* via gavagem completa. Após 7 dias da infecção, os animais foram submetidos ao ensaio de permeabilidade intestinal e em seguida eutanasiados para a coleta de órgãos. Os resultados estão expressos em média (\pm) desvio padrão, os valores de $p \leq 0,05$ para os que foram considerados significantes e são sinalizados pelo símbolo *.

Fonte: Elaboração própria.

6 DISCUSSÃO

Os camundongos que consumiram a dieta FR, grupo FR toxo (infectados), apresentaram maior permeabilidade que os camundongos do grupo de dieta FR (sem infecção) (GRAF.4). Além disso, os camundongos do grupo FR toxo, tiveram perda de massa corporal aumentada em relação aos outros grupos (C toxo e HF toxo) (GRAF.1). Acredita-se que a resposta à infecção pelo parasito *T. gondii* e a permeabilidade intestinal em animais que consumiram a dieta FR sejam influenciadas por uma resposta imunológica, resultando em reações adversas ao íleo relacionada à resposta inflamatória e permeabilidade intestinal aumentada (Sousa; Silva, 2013; Marranzino *et al.*, 2012; Salas-Lais, 2020).

A dieta rica em frutose é conhecida por causar alterações no metabolismo, incluindo resistência à insulina, aumento da gordura visceral e inflamação. Essas alterações podem contribuir para a disfunção intestinal, aumentando a suscetibilidade a infecções por patógenos intestinais, como o toxoplasma. A reação inflamatória causada pela infecção pode levar a danos no tecido intestinal, desencadeando uma resposta imunológica local e sistêmica. Essa resposta inclui a liberação de mediadores inflamatórios, como citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão, que podem afetar a permeabilidade intestinal (Stojanov; Berlec; Štrukelj, 2020; Sousa; Silva, 2013; Marranzino *et al.*, 2012; Salas-Lais, 2020). Ademais, a dieta rica em frutose pode ocasionar inflamação crônica e alterações metabólicas, que podem comprometer a função da barreira intestinal. A resistência à insulina, por exemplo, pode afetar a expressão de proteínas de junção estreita no epitélio intestinal, levando a uma barreira intestinal comprometida e aumento da permeabilidade (Fava *et al.*, 2013; Zhou *et al.*, 2019).

Com relação ao consumo alimentar os camundongos que ingeriram a dieta HF, apresentaram uma menor ingestão alimentar que todos os outros grupos. A dieta HF é uma dieta rica em gordura, especificamente gordura saturada, uma fonte rica em nutrientes e possui maior densidade calórica do que proteínas e carboidratos. Alimentos com maior densidade energética tendem a proporcionar uma sensação de saciedade mais duradoura, pois fornecem mais calorias por unidade de volume. Isso significa que, em uma quantidade igual de calorias, a gordura saturada ocupa menos espaço no estômago, mas fornece mais energia.

Isso pode levar a uma sensação de saciedade mais duradoura (Dowis; Banga, 2021).

O grupo HF toxo, no qual havia um consumo predominante de gordura saturada, substância capaz de alterar o metabolismo dos camundongos, levando ao desenvolvimento de resistência à insulina e a distúrbios metabólicos, situações que podem afetar a capacidade dos camundongos de queimar gordura e perder massa corporal durante a privação ou diminuição do consumo da dieta (Dowis; Banga, 2021). Essa afirmativa é uma possível explicação para a ausência de diferença significativa na perda de massa corporal nos camundongos do grupo HF toxo (GRAF.1), pois no estudo em questão, foi observado que ao serem infectados pelo *T. gondii*, esse grupo também apresentou uma diminuição brusca na ingestão da dieta *high fat*. No entanto, é importante ressaltar que essa é apenas uma hipótese e que outros fatores também podem ter influenciado a resposta dos camundongos. Estudos adicionais são necessários para aprofundar o entendimento sobre esse fenômeno.

Além disso, 3 camundongos do grupo HF toxo foram a óbito no oitavo e último dia após infecção pelo *T. gondii* (GRAF.4). A ingestão exagerada de gordura saturada, tem sido associada a efeitos inflamatórios e disfunção do sistema imunológico em estudos em humanos e animais (Hitch, 2022; Zhang *et al.*, 2015). Uma das possibilidades é que a dieta rica em gordura saturada tenha contribuído para um estado de inflamação crônica de baixo grau nos camundongos, o que pode ter prejudicado a resposta imunológica adequada à infecção pelo *T. gondii*, resultando em uma menor capacidade de combater o parasito.

Além disso, dietas ricas em gorduras saturadas têm sido associadas a alterações no microbioma intestinal, levando a mudanças na composição bacteriana e na integridade da barreira intestinal. Essas alterações podem aumentar a permeabilidade intestinal, permitindo que toxinas e patógenos atravessem a parede intestinal e alcancem a corrente sanguínea (Pendyala, Walker, Holt, 2012; Dowis; Banga, 2021). No entanto, no presente estudo, os camundongos que consumiram dieta HF não apresentaram aumento da permeabilidade intestinal.

Outra possível explicação está relacionada à influência da dieta HF no perfil lipídico dos camundongos. Na qual há um aumento nos níveis de colesterol e triglicerídeos, conseqüentemente, alterando a função e o reparo celular. Essas alterações podem prejudicar a resposta inflamatória e defesa do hospedeiro contra a

infecção pelo *T. gondii* (Dowis; Banga, 2021; Zhang *et al.*, 2015). Portanto, a dieta HF pode ter afetado severamente o sistema imunológico dos camundongos, tornando-os mais suscetíveis à infecção pelo *T. gondii*, justificando as perdas de alguns camundongos do grupo HF toxo.

Adicionalmente é fundamental destacar sobre a sobrevivência dos animais infectados pelo *T. gondii*, um parasito intracelular obrigatório que invade as células do sistema imunológico, como células dendríticas e macrófagos, interferindo na resposta imune do hospedeiro. Isso pode levar à imunossupressão, comprometendo a capacidade do animal de combater a infecção e tornando-o mais suscetível a doenças oportunistas. Além disso, a replicação rápida do parasito dentro das células pode causar danos e necrose tecidual, resultando em disfunções nos órgãos vitais (Miller; Farajidavar; Vegesna, 2019).

Esses fatores combinados podem levar ao agravamento da infecção e à morte prematura do animal, explicando por que alguns animais infectados podem não sobreviver aos 8 dias recomendados de inoculação. Sabendo disso, é recomendado que haja diminuição do tempo de inoculação.

7 CONCLUSÃO

Concluimos a partir dos resultados encontrados que a alimentação, especialmente o consumo de dietas ricas em frutose e gordura de porco, podem influenciar aumentando a resposta de forma negativa do organismo à infecção pelo parasito, proporcionando vulnerabilidade e, até mesmo, morte dos animais. No entanto, mais estudos são necessários para compreender os mecanismos específicos por trás dessas interações e como elas podem ser aplicadas à saúde humana.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A.K. ; Lichtman, A.H., Pillai, S. Cytokines. *In*: Abbas, A.K.; Lichtman, A.H.; Pober, J.S., editor (es). Cellular and Molecular Immunology (Saunders Text and Review Series). Nova York: **Elsevier**; 1997. p. 494.

ALBUQUERQUE, Mariana Vercesi; VIANA Ana Luiza d'Ávila; LIMA, Luciana Dias de; FERREIRA, Maria Paula; FUSARO, Edgard Rodrigues; IOZZI, Fabíola Lana. Desigualdades regionais na saúde: mudanças observadas no Brasil de 2000 a 2016. **Revista Ciência & Saúde Coletiva**. 22 (4) Abril 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/mnpHNBCXdptWTzt64rx5GSn/#:~:text=Em%202000%20C%20apenas%209%20regi%C3%B5es,mais%20de%201.000%20em%202016> Acesso em: 20 maio 2023.

BÄCKHED, Fredrik *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 2004;101(44):15718-23. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15505215/>. Acesso em: 20 maio 2023.

BACKHED, Fredrik ; MANCHESTER, Jill K.; SEMENKOVICH, Clay F.; GORDON Jeffrey L. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. **PNAS**. 2007;104(3): 979–84. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17210919/>. Acesso em: 13 maio. 2023.

BEDKE, Tanja *et al.* IL-10-producing T cells and their dual functions. *In*: Seminars in immunology. **Academic Press**, 2019. p. 101335qe. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734129/>. Acesso em: 20 jun. 2023.

BOUTER, Kristien E.; VAN RAALTE, Daniël H.; GROEN, Albert K.; NIEUWDORP, Max. Role of the gut microbiome in the pathogenesis of obesity and obesity-related metabolic dysfunction. **Gastroenterology**. 2017;152(7):1671–1678. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28192102/>. Acesso em: 20 jun. 2023.

CEBRA, J.J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Oxford, v.69, n.5, p.1046-1051, Mai. 1999. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10232647/#:~:text=Abstract,in%20the%20gut%20throughout%20life>. Acesso em: 13 jun. 2023.

COLLINS, Kelsey H. et al. A High-fat high-sucrose diet rapidly alters muscle integrity, inflammation and gut microbiota in male rats. **Scientific reports**. 2016;6:37278. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep37278>. Acesso em: 07 jun. 2023.

COUPER, Kevin N.; BLOUNT, Daniel G.; RILEY, Eleanor M. IL-10: the master regulator of immunity to infection. **The Journal of Immunology**, v. 180, n. 9, p. 5771-5777, 2008 National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18424693/>. Acesso em: 06 jun. 2023.

DE LARTIGUE, Guillaume et. al. Vagal afferent neurons in high fat diet induced obesity; intestinal microflora, gut inflammation and cholecystokinin. **Physiol Behavior**. National Library of Medicine. 2011;105(1):100-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21376066/>. Acesso em: 04 jun. 2023.

DOWIS, Kathryn; BANGA, Simran. The Potential Health Benefits of the Ketogenic Diet: A Narrative Review. **Nutrients**, v. 13, n. 5, p. 1654, 13 maio 2021. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34068325/>. Acesso em: 03 jun. 2023.

ENGELHARDT, Karin R.; GRIMBACHER, Bodo. IL-10 in humans: lessons from the gut, IL10/IL-10 receptor deficiencies, and IL-10 polymorphisms. In: Interleukin-10 in Health and Disease. **Springer**, Berlin, Heidelberg, 2014. p. 1-18

ERRIDGE, Clett; ATTINA, Teresa; SPICKETT, Corinne M.; WEBB, David J. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. **Am J Clin Nutr**. 2007;86(5):1286-1292. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17991637/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

FAVA, F., et al. The type and quantity of dietary fat and carbohydrate alter faecal microbiome and short-chain fatty acid excretion in a metabolic syndrome 'at-risk' population. **Int J Obes (Lond)**. 2013;37(2):216-23. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22410962/>. Acesso em : 09 jun. 2023.

FEDORAK, R. N. et al. Recombinant human interleukin 10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 119, n. 6, p. 1473- 1482, 2000. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113068/>. Acesso em: 15 maio. 2023.

FEWTRELL, Lorna., et al. Water, sanitation, and hygiene interventions to reduce diarrhoea in less developed countries: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, 5(1), 42-52. Jan/2005. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15620560/>. Acesso em: 15 maio. 2023.

FINK, M.P. Interleucina 6 e proteína c reativa no diagnóstico de sepse tardia no recém-nascido. **Revista da Associação Médica Brasileira**. 52 (2). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/xWjSr6NhvBGbCL99BkrY7hd/?lang=pt>. Acesso em: 05 jun. 2023.

GLOCKER, Erik-Oliver et al. IL-10 and IL-10 receptor defects in humans. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1246, n. 1, p. 102-107, 2011. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22236434/>. Acesso em : 16 abr. 2023.

HITCH, Thomas C.A. et al. Microbiome-based interventions to modulate gut ecology and the immune system. **Mucosal Immunology**, v. 15, n. 6, p. 1095–1113 nov. 2022.

National Library of Medicine. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36180583/>. Acesso em: 02 jun. 2023.

KEMGANG T.S. et. al Cross-talk between probiotic lactobacilli and host immune system. *J. Appl. Microbiol.* 2014;117:303–319. doi: 10.1111/jam.12521. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24738909/>. Acesso em: 27 maio. 2023.

LE CHATELIER, Emmanuelle, et. al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–6. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature12506>. Acesso em: 28 abr. 2023.

LEY, Ruth E., et. al. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(31):11070-5. *Nature*. 2016;535(7610):56-64. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16033867/>. Acesso em: 24 abr. 2023.

MAGNE, F. et al. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients*, v. 12, n. 5, p. 1474, 19 maio 2020. National Library of Medicine. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7285218/>. Acesso em: 24 abr. 2023.

MARRANZINO, Gabriela; VILLENA, Julio; SALVA, Susana; ALVAREZ, Susana. Stimulation of macrophages by immunobiotic Lactobacillus strains: influence beyond the intestinal tract. *Microbiol. Immunol.* 2012;56:771–781. doi: 10.1111/j.1348-0421.2012.00495.x. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22846065/>. Acesso em: 20 abr. 2023.

MARTINEZ, Kristina B; LEONE, Vanessa; CHANG, Eugene B. Western diets, gut dysbiosis, and metabolic diseases: Are they linked? *Gut Microbes*, v. 8, n. 2, p. 130–142, 4 mar. 2017. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28059614/>. Acesso em: 20 abr. 2023.

MILLER, L.; FARAJIDAVAR, A.; VEGESNA, A. Use of Bioelectronics in the Gastrointestinal Tract. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 9, n. 9, p. a034165, set. 2019. National Library of Medicine. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6719595/>. Acesso em: 27 abr. 2023.

PALMAS, Vanessa, et. al. Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Sci Rep.* 2021;11(1):5532. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750881/>. Acesso em: 26 abr. 2023.

PAULINO, Gabriel, et al. Increased expression of receptors for orexigenic factors in nodose ganglion of diet-induced obese rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;296(4):E898-903. National Library of Medicine. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2670626/>. Acesso em: 13 abr. 2023.

PENDYALA, Swaroop, et. al. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1100-1101.e2. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22326433/>. Acesso em: 28 abr. 2023.

PRÜSS-USTÜN, A., et al. (2019). Safer water, better health: costs, benefits and sustainability of interventions to protect and promote health. **World Health Organization**. Geneva, 2008. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43840>. Acesso em: 26 ago. 2023.

RAJILIĆ-STOJANOVIĆ, Mirjana, et. al. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. **Environ Microbiol**. 2013;15(4):1146–1159. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23286720/>. Acesso em: 28 abr. 2023.

RAMÍREZ, Publio Giovanni Saavedra; DUQUE, Gloria María Vásquez; NARANJO, Luis Alonso González. Interleucina-6: ¿ amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. **Iatreia**, v. 24, n. 2, p. 157-166, 2011. Disponível em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-07932011000200005&script=sci_abstract&tlng=es. Acesso em: 25 jun. 2023.

RASTELLI, Marialetizia ; CANI, Patrice D.; KNAUF, Claude. The gut microbiome influences host endocrine functions. **Endocr Rev**. 2019;40(5):1271-1284. **Rev Microbiol**. 2013;11(4):227-38. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31081896/>. Acesso em: 26 jun. 2023.

RINNINELLA, Emanuele. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, p. 14, 10 jan. 2019. National Library of Medicine. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351938/>. Acesso em: 20 jun. 2023.

SALAS-LAIS, Angel Gustavo, et. al. Immunobiotic and Paraprobiotic Potential Effect of *Lactobacillus casei* in a Systemic Toxoplasmosis Murine Model. **Microorganisms**, 8, 113, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8010113>. Acesso em: 20 abr. 2023.

SARAF, Pooja. et al. On the determination of *Toxoplasma gondii* virulence in mice. **Experimental Parasitology**, v. 174, p. 25–30, mar. 2017. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153801/>. Acesso em: 21 abr. 2023.

SCHIFFRIN, E.J; BLUM, S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. **European Journal of Clinical Nutrition**. v.56, n.3, p.60-64, 2002. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12142966/>. Acesso em: 16 jun. 2023.

SCHREIBER, Stefan et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 119, n. 6, p. 1461-1472, 2000. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113067/>. Acesso em: 14 abr. 2023.

SCHULZ, Manon, D., et. al. High-fat-diet-mediated dysbiosis promotes intestinal carcinogenesis independently of obesity. **Nature**, 514, 508-512. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature13398>. Acesso em: 18 abr. 2023.

SEN, Tanusree, et al. Diet-driven microbiota dysbiosis is associated with vagal remodeling and obesity. **Physiol Behavior**. 2017;173:305-317. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28249783/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

SOMMER, Felix, BÄCKHED, Fredrik. The gut microbiota--masters of host development and physiology. **Nature Reviews Microbiology**, 11, 227-238 (2013). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2974>. Acesso em: 19 abr. 2023.

SONNENBURG, Erica D. et. al. Diet-induced extinctions in the gut microbiota compound over generations. **Nature**. 2016;529(7585):212-5. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26762459/>. Acesso em: 29 abr. 2023.

SONNENBURG, Justin L; BÄCKHED, Fredrik. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. **Nature**, 7 ; 535, 56-64, jul/2016. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27383980/>. Acesso em: 02 jun. 2023.

SOUZA, Helen Paredes de Oliveira, et. at. Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil de 2010 a 2017: aspectos para vigilância em saúde. **Rev. Panam. Salud Publica**. 2020;44:e10. Disponível em: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.10>. Acesso em: 19 abr. 2023.

SOUSA, Romulo Oliveira de. **Administração oral das bactérias probióticas *Lactobacillus spp.* controla a translocação bacteriana e reduz a ileíte experimental induzida por *Toxoplasma gondii* em camundongos C57BL/6.** Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. Orientador: Dra. Neide Maria da Silva. Uberlândia: maio de 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/16691/1/Romulo%20Oliveira.pdf>. Acesso em: 18 abr. 2023.

STOJANOV, Spase; BERLEC, Ales; ŠTRUKELJ, Borut. The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. **Microorganisms**, v. 8, n. 11, p. 1715, 1 nov. 2020. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33139627/>. Acesso em: 15 abr. 2023.

SURIANO, Francesco. et al. Diet, microbiota, and the mucus layer: The guardians of our health. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 13 set. 2022. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36177011/>. Acesso em: 18 abr. 2023.

TILG, H. et al. Treatment of Crohn's disease with recombinant human interleukin 10 induces the proinflammatory cytokine interferon γ . Commentary. **Gut**, v. 50, n. 2, p. 146-147, 2002. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11788558/>. Acesso em: 17 maio 2023.

TURNBAUGH, Peter J., et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. **Nature**. 2009;457(7228):480–4. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19043404/>. Acesso em: 17 maio. 2023.

TURNBAUGH Peter J., et. al. An obesity associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**. 2006;444:1027–1031. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nature05414>. Acesso em: 12 maio 2023.

VOLYNETS, Valentina. et al. Intestinal barrier function and the gut microbiome are differentially affected in mice fed a western-style diet or drinking water supplemented with fructose. **J Nutr**. 2017;147(5):770-780. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28356436/>. Acesso em: 25 abr. 2023.

WABITSCH, Martin. Gastrointestinal endocrinology in bariatric surgery. **Endocr Dev**. 2017;32:124–38. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28873388/>. Acesso em: 24 abr. 2023.

WALKER, Alan W. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis. **Pharmacol Res. National Library of Medicine. Disponível em:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23017673/>. Acesso em: 20 abr. 2023.

WU, Hao ; TREMAROLI, Valentina, BÄCKHED, Fredrik. Linking microbiota to human diseases: A systems biology perspective. **Trends Endocrinol Metab**. 2015;26(12):758-70. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26555600/>. Acesso em: 29 maio. 2023.

ZHANG, Xu, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. **Sci Rep**. 2015;5:14405. National Library of Medicine. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep14405#:~:text=We%20found%20that%20both%20berberine,the%20HFD%2Dinduced%20structural%20variations>. Acesso em: 27 maio 2023.

ZHOU, Xiaoli; et al. Early-life food nutrition, microbiota maturation and immune development shape life-long health. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. v.59, n.S1, p.30–38. 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29874476/>. Acesso em: 25 maio 2023.

ZOETENDAL, Erwin G. et al. The human small intestinal microbiota is driven by rapid uptake and conversion of simple carbohydrates. **The ISME Journal**, v. 6, n. 7, p. 1415–1426, 19 jul. 2012. Disponível em : <https://www.nature.com/articles/ismej2011212>. Acesso em : 26 maio 2023.