



UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE NUTRIÇÃO



**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS SINAIS SUGESTIVOS DE DISBIOSE E
HIPERPERMEABILIDADE INTESTINAL E ESTADO NUTRICIONAL DE ADULTOS
E IDOSOS USUÁRIOS DE POLIFARMÁCIA**

MARIANA SANCHES VIEIRA

Ouro Preto-MG

2024

MARIANA SANCHES VIEIRA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE OS SINAIS SUGESTIVOS DE DISBIOSE E
HIPERPERMEABILIDADE INTESTINAL E ESTADO NUTRICIONAL DE
ADULTOS E IDOSOS USUÁRIOS DE POLIFARMÁCIA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Colegiado de Curso
de Nutrição da Universidade Federal
de Ouro Preto, como requisito parcial
para obtenção do título de bacharel em
Nutrição.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Mayla Cardoso
Fernandes Toffolo

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Silvia
Fernandes Mauricio

OURO PRETO – MG

2024



FOLHA DE APROVAÇÃO

Mariana Sanches Vieira

Associação entre os sinais sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal e estado nutricional de adultos e idosos usuários de polifarmácia

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

Aprovada em 12 de setembro de 2024

Membros da banca

Dra. Mayla Cardoso Fernandes Toffolo - Orientador(a)- (Universidade Federal de Ouro Preto)
Esp. Milena de Souza Viana
Dra. Cristiane Vilas Boas Neves-(Universidade Federal de Ouro Preto)
Dra. Sílvia Fernandes Maurício-(Universidade Federal de Ouro Preto)

Dra. Mayla Cardoso Fernandes Toffolo, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 10/03/2025



Documento assinado eletronicamente por **Mayla Cardoso Fernandes Toffolo, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 10/03/2025, às 10:30, 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 **0871319** e o código CRC **49BF4AD8**.

Dedico este trabalho à minha querida prima Sandra e à minha amada avó Maria, que fizeram parte essencial da minha história, mas que infelizmente não estão mais aqui para celebrar esta conquista comigo. Tenho certeza de que, onde quer que estejam, estão sorrindo com orgulho. O amor que sinto por vocês é eterno.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, aos meus pais, pelo incentivo constante e pelo apoio incondicional ao longo de toda a minha trajetória acadêmica. Sem vocês, nada disso seria possível. À minha mãe, minha fortaleza nos momentos difíceis, obrigada por cada palavra de incentivo, pelos conselhos, pelas conversas e por ser, acima de tudo, minha eterna melhor amiga. Ao meu pai André, que sempre me incentivou a ingressar em uma universidade pública e que é, para mim, exemplo de dedicação, resiliência e mérito. Ao meu pai Ricardo, sou grata pelos conselhos e ensinamentos que me acompanham desde a infância. Aos meus irmãos Ana Caroline, Felipe e Manuela, meu amor eterno: vocês são a minha melhor parte.

Agradeço com carinho aos meus avós, que sempre fizeram parte da minha formação e foram essenciais nessa caminhada. Ao meu avô Antônio, por nossas conversas profundas e reflexões sobre a vida. À minha avó Ana, obrigada por me incentivar tanto a estudar; sua história me inspira a nunca desistir dos meus sonhos. À minha querida avó Maria [*in memoriam*], agradeço por ter me ensinado, com sua força e sua história de vida, a ser resiliente. Mesmo com a dor da sua partida, sigo sentindo sua presença. De onde estiver, saiba que consegui vencer mais uma etapa. Sinto sua falta todos os dias.

Ao meu namorado Caio Cajazeiro, meu companheiro de vida, obrigada por acreditar nos meus sonhos, por me incentivar sempre e por caminhar ao meu lado. Esta conquista também é sua. Que seja apenas a primeira de muitas vitórias que ainda celebraremos juntos. Quero viver toda a minha vida com você.

Aos professores do ENUT, minha profunda gratidão por todos os ensinamentos e oportunidades, em especial à minha orientadora, Profª Drª Mayla, agradeço por todo o apoio, desde o projeto de iniciação científica até a conclusão deste trabalho. Foi uma honra e um prazer trilhar esse caminho ao seu lado.

Por fim, agradeço à Universidade Federal de Ouro Preto, símbolo de um ensino público, gratuito e de qualidade. Viva a universidade pública, viva a UFOP, viva a pesquisa!

RESUMO

A disbiose intestinal é um distúrbio que resulta em desequilíbrio da microbiota e leva à redução de bactérias colonizadoras e comensais. Já a hiperpermeabilidade intestinal é um mecanismo que diminui a barreira intestinal e pode ser agravada pela disbiose. Sabe-se que a composição da microbiota influencia no estado nutricional, pois elas podem ser diferentes em pessoas eutróficas e portadoras de obesidade. Neste sentido, este estudo teve como objetivo investigar a associação dos sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal e o estado nutricional em adultos e idosos usuários de polifarmácia. Para coleta de dados foi utilizado um questionário eletrônico via Google *Forms* em adultos e idosos de ambos os sexos usuários de polifarmácia, o instrumento utilizado para análise dos sinais e sintomas sugestivos foi o questionário de hiperpermeabilidade intestinal desenvolvido por Lipsky (2000), a avaliação foi dividida em 2 categorias: sem prioridade (baixa/leve) e com prioridade (moderada/alta). Já para análise do estado nutricional foi utilizado o índice de massa corporal com peso e altura autorreferidos pelos participantes. Para associação do IMC e uso de medicamentos e associação do IMC e fármacos que alteram/não alteram a microbiota foi aplicado o teste de qui-quadrado pelo programa *Jamovi*. Participaram da pesquisa 67 voluntários, sendo que 73,1% (n=49) eram do sexo feminino e 59,75% (n=40) eram adultos. Em relação a análise do perfil nutricional, os adultos com excesso de peso (sobrepeso/obesidade) correspondiam a 67,5% (n=27) e os idosos com excesso de peso correspondiam a 66,67% (n=18) da amostra. Neste estudo não foi encontrada associação entre o IMC e sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal. Porém foi encontrada uma associação entre o IMC e o consumo de fármacos que alteram/não alteram a microbiota intestinal, em que os indivíduos classificados com sobrepeso/obesidade consomem mais fármacos que não alteram a microbiota intestinal. Portanto, apesar do estado nutricional influenciar nos sinais e sintomas de disbiose e permeabilidade intestinal, o que mais se destacou nesse estudo foi o consumo de polifarmácia, em que os fármacos que alteram a microbiota intestinal foram menos consumidos pelos indivíduos classificados com sobrepeso/obesidade.

Palavras-chave: Disbiose, Permeabilidade da Barreira Intestinal; Polifármacos; Microbiota Intestinal; Obesidade.

ABSTRACT

Intestinal dysbiosis is a disorder that results in an imbalance of the microbiota and leads to a reduction in colonizing and commensal bacteria. Intestinal hyperpermeability is a mechanism that reduces the intestinal barrier and can be aggravated by dysbiosis. It is known that the composition of the microbiota influences nutritional status, as they can be different in eutrophic and obese individuals. In this sense, this study aimed to investigate the association of signs and symptoms suggestive of dysbiosis and intestinal hyperpermeability and nutritional status in adults and elderly individuals who use polypharmacy. An electronic questionnaire via Google Forms was used to collect data in adults and elderly individuals of both sexes who use polypharmacy. The instrument used to analyze the suggestive signs and symptoms was the intestinal hyperpermeability questionnaire developed by Lipsky (2000). The evaluation was divided into 2 categories: no priority (low/mild) and with priority (moderate/high). For the analysis of nutritional status, the body mass index with weight and height self-reported by the participants was used. The chi-square test was applied to assess the association between BMI and medication use and drugs that alter/do not alter the microbiota using the Jamovi program. Sixty-seven volunteers participated in the study, of whom 73.1% (n=49) were female and 59.75% (n=40) were adults. Regarding the analysis of the nutritional profile, adults with excess weight (overweight/obesity) accounted for 67.5% (n=27) and elderly individuals with excess weight accounted for 66.67% (n=18) of the sample. In this study, no association was found between BMI and signs and symptoms suggestive of dysbiosis and intestinal hyperpermeability. However, an association was found between BMI and the consumption of drugs that alter/do not alter the intestinal microbiota, in which individuals classified as overweight/obese consume more drugs that do not alter the intestinal microbiota. Therefore, although nutritional status influences the signs and symptoms of dysbiosis and intestinal permeability, what stood out most in this study was the consumption of polypharmacy, in which drugs that alter the intestinal microbiota were less consumed by individuals classified as overweight/obese.

Keywords: Dysbiosis. Intestinal Barrier Permeability; Polypharmacy; Intestinal Microbiota; Obesity.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caracterização da amostra de adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024	34
Tabela 2 - Perfil nutricional dos adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024	35
Tabela 3 - Frequência de doenças dos adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024	35
Tabela 4 – Grupos de medicamentos utilizados com frequência (nos últimos 6 meses) por adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024	37
Tabela 5 - Classificação dos sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal autorreferidos pelos adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024	38
Tabela 6 - Associação entre o IMC e os sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal em adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024	39
Tabela 7 - Fármacos que alteram a microbiota e a permeabilidade intestinal e fármacos que não alteram a microbiota e permeabilidade intestinal utilizados entre os adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024	40
Tabela 8 - Associação entre o IMC e o consumo de fármacos que alteram a microbiota intestinal e a permeabilidade intestinal e os que não alteram a microbiota intestinal e a permeabilidade intestinal	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1AT - Alfa-1-antitripsina

AGCC - Ácidos Graxos de Cadeia Curta

AMPs – *Antimicrobial peptides* – peptídeos antimicrobianos

APC - Células Apresentadoras de Antígenos

CEP - Comitê de Ética e Pesquisa

DCNT - Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DC - Doença de Crohn

DII - Doenças Inflamatórias Intestinais

DM2- Diabetes Mellitus tipo 2

FFA – *Free Fatty Acids* – ácido graxo livre

GABA - *Gamma Aminobutyric Acid* Ácido Gama-Aminobutírico

GLP1 - *Glucagon-like Peptide-1* Antagonista do Receptor do Peptídeo 1

GPCR - *G-Protein-Coupled Receptor* Receptores Acoplados à Proteína G

H₂ - Oxidantes de Hidrogênio

HMG-CoA – Enzima 3-Hidroxi-3-Metil-Glutaril-CoA

HPA - Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

IBP - Inibidores de Bomba de Prótons

IBNF - Instituto Brasileiro de Nutrição Funcional

IECA- Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

IECs - Células Epiteliais Intestinais

IMC - Índice de Massa Corporal

ISRS - Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina

LPS – Lipopolissacarídeos

MAMPs - *Microbe-Associated Molecular Patterns*

MDR - *Multidrug-resistan*

MDRE - Multidrug Resistant Enterobacteriaceae

NF-kB - Fator Nuclear Kappa

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAMPs - *Pathogen-Associated Molecular Patterns* padrões moleculares associados à patógenos

PNS - Política Nacional de Saúde

PYY - Peptídeo YY

SHR - *Spontaneously Hypertensive Rats* Ratos Espontaneamente Hipertensos

slgA - Imunoglobulina A Secretória

SII - Síndrome do Intestino Irritável

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGI - Trato Gastrointestinal

TLRs- Receptores do Tipo *Toll*

TLR-4 - Receptor do Tipo *Toll* 4

TNF-alfa - *Alpha Tumor Necrosis Factors* fatores de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 MICROBIOTA INTESTINAL	15
2.2 DESORDENS DA MICROBIOTA INTESTINAL: DISBIOSE INTESTINAL E HIPERPERMEABILIDADE INTESTINAL	18
2.3 RELAÇÃO ENTRE MEDICAMENTOS, DISBIOSE E HIPERPERMEABILIDADE INTESTINAL	22
2.4 RELAÇÃO ENTRE O ESTADO NUTRICIONAL E A MICROBIOTA INTESTINAL	25
3. OBJETIVOS	30
3.1 OBJETIVO GERAL	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4. METODOLOGIA	31
6. DISCUSSÃO	41
7. CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
ANEXOS	68
ANEXO A	68
APÊNDICES	71
APÊNDICE I	71
APÊNDICE II	74

1. INTRODUÇÃO

No intestino humano residem um conjunto diversificado de milhões de microrganismos que compõem a microbiota intestinal. Essa comunidade microbiana desempenha um papel crucial na homeostase do hospedeiro, exercendo efeitos funcionais significativos em várias vias fisiológicas. Esses microrganismos estão intimamente envolvidos na modulação da absorção de nutrientes, na regulação imunológica, na proteção contra patógenos e na manutenção da integridade da barreira intestinal. Além disso, a microbiota exerce influência direta na neurobiologia, afetando o desenvolvimento, a função e a plasticidade do sistema nervoso (Chuluck *et al.*, 2023; Kawashita, 2018).

No que tange a composição da microbiota intestinal, esta pode ser influenciada por múltiplos fatores, como via de parto, idade gestacional, amamentação, modo de alimentação infantil, estilo de vida, terapia medicamentosa, uso de antibióticos, sexo, desenvolvimento do sistema imunológico e fatores ambientais. Essa composição torna-se mais estável entre 6 e 36 meses de idade (Hill *et al.*, 2017; Mangiola *et al.*, 2018).

Algumas alterações na atividade metabólica local do intestino podem causar desequilíbrios na microbiota intestinal, processo conhecido como disbiose. Esse termo se refere ao crescimento excessivo de bactérias patogênicas, associado a diversas doenças do trato gastrointestinal, resultantes de mudanças na qualidade e quantidade da microbiota. A disbiose intestinal tem ganhado destaque no diagnóstico de várias doenças, uma vez que está frequentemente relacionada à disfunção colônica e às alterações metabólicas associadas (Brito *et al.*, 2019; Quiñones *et al.*, 2018).

O desequilíbrio da microbiota pode levar também ao aumento da permeabilidade intestinal e com isso favorecer a passagem de polissacarídeos (LPS) para a circulação sistêmica, gerando uma endotoxemia metabólica, e decorrente disso a potencialização de uma inflamação metabólica crônica e síndrome metabólica. Esse desequilíbrio faz com que a microbiota transitória prevaleça sobre a residente, predispondo a distúrbios gastrointestinais (Andrade *et al.*, 2015; Jankevicius *et al.*, 2021).

A disbiose intestinal e a hiperpermeabilidade intestinal são distúrbios considerados favoráveis para o aparecimento de diversas doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) na atualidade. Um estudo realizado por Hawerth (2024) demonstrou alta prevalência de sinais e sintomas sugestivos de disbiose e alta permeabilidade intestinal entre os indivíduos com DCNT, entretanto, na maioria dos casos, ainda não foi possível estabelecer sua causalidade (Neuhanning *et al.*, 2019; Oliveira *et al.*, 2016).

A relação entre a microbiota intestinal e a obesidade ainda não é completamente compreendida, mas há evidências de que a microbiota pode contribuir para o ganho de peso por meio de diversos mecanismos, como no aumento da extração energética dos alimentos, estímulo à lipogênese, aumento da permeabilidade intestinal e endotoxemia causada pelo lipopolissacarídeo (LPS). Esses fatores, juntos, podem promover inflamação crônica de baixo grau e alterações metabólicas que favorecem o desenvolvimento da obesidade (Andrade *et al.*, 2015, Jankevicius *et al.*, 2021).

Além disso, o uso de múltiplos medicamentos pode agravar o quadro de disbiose e aumentar a permeabilidade intestinal. A polifarmácia, de acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), refere-se ao uso concomitante de quatro ou mais medicamentos por um mesmo paciente, com ou sem prescrição médica. Esse cenário é particularmente preocupante porque determinados grupos de fármacos, como inibidores da bomba de prótons (IBP), antibióticos, laxantes, analgésicos opióides, anticoncepcionais orais, antiepiléticos e estabilizadores de humor, têm o potencial de alterar significativamente o padrão normal da microbiota intestinal, contribuindo ainda mais para o desequilíbrio microbiano e suas consequências. (Alvarenga, 2016; Nascimento *et al.*, 2017; Weersma *et al.*, 2020).

Portanto, este estudo investigou a associação entre o estado nutricional com os sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal em usuários de polifarmácia.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal se refere a uma diversidade de microrganismos vivos, principalmente bactérias anaeróbicas, que colonizam o intestino após o nascimento. Sua composição é influenciada por múltiplos fatores, como via de parto, idade gestacional, amamentação, modo de alimentação infantil, estilo de vida, terapia medicamentosa e uso de antibióticos. A composição predominante se estabelece por volta dos dois anos de idade (Amir *et al.*, 2016; Milani *et al.*, 2017).

A via de parto influencia na sua composição. Em partos cesáreos, a criança é poupada da colonização perinatal, que constitui a primeira exposição a microrganismos no intestino. Essa desregulação pode interferir na resposta imunitária intestinal e na função de barreira/defesa da mucosa (Belei *et al.*, 2023).

A idade gestacional ao nascimento também é um fator que determina a colonização da microbiota no trato gastrointestinal. Crianças prematuras são mais suscetíveis a distúrbios de colonização devido à imaturidade orgânica e fatores ambientais, como a internação prolongada em enfermarias de Unidade de Terapia Intensiva e pelo uso de antibióticos. Nestes casos, observa-se predominantemente a família *Enterobacteriaceae* - *Proteobacteria* e a redução de *Bifidobacterium*, *Bacteroides* e *Atopobium*. Além disso, devido à predominância da alimentação enteral e à ausência do leite materno, esses bebês apresentam deficiência de lactoferrina. Esta glicoproteína é responsável por favorecer a colonização intestinal dos bebês por bactérias benéficas, dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* (Rinninella *et al.*, 2019).

Logo, a alimentação e a composição da alimentação são alguns dos fatores definidores da microbiota. O tipo de leite - materno ou fórmula - representa um fator importante, o leite materno favorece o desenvolvimento de *Bifidobacterium spp.*, que possui efeitos benéficos para a saúde intestinal (Cenit *et al.*, 2015).

Além disso, durante a infância as bactérias que colonizam a microbiota intestinal até um ano de idade são *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides*, *Veillonella*, *Clostridium coccoides spp.* e *Clostridium botulinum spp.* Após os 3 anos de idade, a microbiota torna-se relativamente estável e assemelha-se à

microbiota adulta, dominada por três filos bacterianos: Firmicutes (*Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae*), Bacteroidetes (*Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* e *Rikenellaceae*) e Actinobacteria (*Bifidobacteriaceae* e *Coriobacteriaceae*) (RINNINELLA *et al.*, 2019). O estabelecimento destes microrganismos no intestino fornece um estímulo antigênico necessário para a maturação adequada do intestino e de seu sistema imunológico associado (Gensollen *et al.*, 2016; Sommer *et al.*, 2013).

A microbiota intestinal é um ecossistema que possui a capacidade de produzir metabólitos que não são produzidos pelo hospedeiro, como padrões moleculares associados a microrganismos (MAMPs), incluindo padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e antígenos. Esses metabólitos funcionam como substratos e moléculas de sinalização das células imunológicas. A imunidade intestinal é fornecida na superfície da mucosa intestinal por células epiteliais intestinais, linfócitos intraepiteliais e, no intestino delgado, por células de Paneth (Tommaso *et al.*, 2019).

O sistema imunológico intestinal é responsável por controlar a exposição de bactérias aos tecidos do hospedeiro, por meio da estratificação do tecido epitelial e compartimentalização das bactérias no cólon, pois esta é uma região menos ácida do Trato Gastrointestinal. Além disso, os microrganismos residentes fornecem sinais bioquímicos que promovem o desenvolvimento do sistema imunológico, através da ativação das células imunes inatas e adaptativas, a fim de neutralizar o agente patológico (Hooper *et al.*, 2012; Geremia *et al.*, 2021; Silva; Neto *et al.*, 2018).

A composição da barreira intestinal possui múltiplas camadas, externa, intermediária e interna. As células epiteliais do intestino são responsáveis por criar uma barreira entre o meio externo do trato gastrointestinal e o meio interno do organismo (corrente sanguínea) por meio da *tight junctions*, junções aderentes, desmossomos e junções comunicantes (FONSECA *et al.*, 2008).

A camada externa é responsável pela colonização da microbiota intestinal comensal e proteínas de defesa, como proteínas antimicrobianas (AMPs) e imunoglobulina A secretora (sIgA) e pela produção de muco, o qual possui a função de proteger as células intestinais de agentes externos e facilitar a absorção de nutrientes. A camada intermediária é formada pelas células epiteliais intestinais (IECs) que criam mecanismos de permeabilidade seletiva por vias de transportes

(transcelular e paracelular). A camada interna é constituída por células da imunidade inata e adaptativa que é responsável pela defesa contra patógenos (Castro *et al.*, 2016; Stolfi *et al.*, 2022).

A microbiota intestinal possui diversas funções cruciais no organismo, como função de barreira, estimulação do sistema imune local e sistêmico, atividade metabólica com produção de vitaminas do complexo B, vitamina K2, ácido fólico, biotina, ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), metabolização e inativação de medicamentos, hormônios, metais tóxicos e agentes carcinogênicos (Milani *et al.*, 2017).

Além disso, há um estabelecimento da comunicação entre o cérebro e intestino, o eixo microbiota-intestino-cérebro tem sido cada vez mais explorado no âmbito das neurociências (Galvão *et al.*, 2019). Essa conexão bidirecional entre o intestino e o cérebro é baseada em vias metabólicas, endócrinas, neurais e imunológicas. Inclui o nervo vago, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), a produção de metabólitos bacterianos, mediadores imunológicos e sinalização enteroendócrina. As bactérias intestinais produzem inúmeras substâncias como a acetilcolina, ácido γ -aminobutírico (GABA), serotonina, dopamina e noradrenalina, que além de estarem envolvidas na comunicação entre a microbiota intestinal, estão também nos efeitos sistêmicos e periféricos que afetam o funcionamento do cérebro (Borkent *et al.*, 2022; Dinan *et al.*, 2014).

Em relação a alteração da microbiota intestinal através do estilo de vida, a associação do Índice de Massa Corporal (IMC) e frequência de exercícios demonstra que as espécies do gênero *Proteobacteria*, filo Gram-negativo como *Rickettsia*, *Neisseria* e *Escherichia* são mais suscetíveis em crianças obesas sedentárias. Essas bactérias causam desequilíbrio na microbiota, o que pode resultar em distúrbios como disbiose e hiperpermeabilidade intestinal (Rinninella *et al.*, 2019).

O padrão alimentar ocidental rico em açúcar, farináceos e gorduras saturadas e pobre em fibras, fitoquímicos, antioxidantes e ácidos graxos essenciais também impacta diretamente na composição dos microrganismos intestinais. Isso pode ser explicado através das bactérias saudáveis que colonizam o intestino e utilizam vias metabólicas alternativas induzindo a efeitos negativos em decorrência da resposta

inflamatória causada pelo excesso de energia e gordura nos alimentos industrializados. Conforme o hospedeiro se expõe a ingestão de calorias e macronutrientes, a diversidade microbiana se altera, a fim de suprir a necessidade de metabolizar essas moléculas (Carvalho, 2019).

O consumo em excesso de antibióticos também causa destruição/alteração na microbiota intestinal, especialmente quando administrados nos primeiros anos de vida, pois nessa época de vida há uma constante mudança na diversidade e na densidade dessas bactérias colonizadoras (Belei *et al.*, 2023).

Terapia medicamentosa de antiinflamatórios, inibidores de bombas de prótons (IBP), hipoglicemiante, anticoncepcionais orais, estatinas, antiepilépticos, estabilizadores de humor, laxantes, antitérmicos e vermífugos também alteram a composição da microbiota intestinal através de mecanismos específicos, como alteração de pH, redução da motilidade intestinal, inibição de prostaglandinas, alteração na contratilidade e peristalse intestinal (Carvalho, 2019; Weiss *et al.*, 2017).

Portanto, a manutenção da microbiota intestinal de forma saudável é fundamental para promoção da saúde humana. Por isso, é importante adotar hábitos saudáveis, evitar o uso desnecessário de antibióticos e controlar o estresse. A inclusão de alimentos prebióticos e probióticos na dieta pode contribuir para a manutenção do ambiente microbiano. É importante ressaltar que a microbiota intestinal é um campo de estudo em constante evolução e novas descobertas podem levar a novas estratégias para promoção da saúde humana (Chuluk, 2023).

2.2 DESORDENS DA MICROBIOTA INTESTINAL: DISBIOSE INTESTINAL E HIPERPERMEABILIDADE INTESTINAL

Um número crescente de doenças está associado às desordens da microbiota intestinal. A disbiose é uma marca registrada das doenças inflamatórias intestinais (DII), como colite ulcerativa e doença de Crohn (DC), como também em distúrbios metabólicos, doenças autoimunes e distúrbios neurológicos. Além disso, a hiperpermeabilidade intestinal tem sido cada vez mais associada à DC, nesses pacientes as mutações genéticas e disfunções do sistema imune contribuem para o aumento da permeabilidade devido à inflamação e dano tecidual que originam (Gomes *et al.*, 2018; Oliveira *et al.*, 2016).

A disbiose intestinal é um distúrbio que resulta em desequilíbrio da microbiota intestinal, caracterizado pela proliferação de bactérias patogênicas e outros microrganismos, levando à redução das bactérias comensais e colonizadoras. Esse desequilíbrio compromete a homeostase, uma vez que os microrganismos patogênicos podem interferir na absorção e ingestão de nutrientes. Isso pode resultar na formação de peptídeos danosos pela ligação de proteínas a toxinas, os quais são absorvidos no intestino e vão para a corrente sanguínea (Araújo *et al.*, 2017).

As manifestações clínicas da disbiose são diarreia, constipação, esteatorréia, distensão abdominal, gases, cólicas e constipação. O diagnóstico é clínico e corresponde ao quadro clínico da síndrome reabsortiva, que corresponde a má absorção de nutrientes no intestino. Esse estado disbiótico interfere na mucosa intestinal, que contribui para o aumento da hiperpermeabilidade intestinal, além de reduzir a seletividade na adsorção de outras substâncias como toxinas, bactérias, proteínas ou peptídeos, que ativam o sistema imunológico, levando a sua fadiga (Andrade *et al.*, 2015).

Os fatores contribuintes para a disbiose intestinal são comumente encontrados nas sociedades ocidentais, como uso indiscriminado de antibióticos, abuso de laxantes, consumo excessivo de alimentos ultraprocessados, exposição recorrente a toxinas ambientais, estresse, interrupção dos ritmos circadianos consumo de bebidas alcoólicas, disfunções hepatopancreáticas, estresse e diverticulose. Além de estar relacionado com a idade, tempo de trânsito intestinal, disponibilidade de material fermentável e estado imunológico (Almeida, *et al.*, 2009).

A hiperpermeabilidade intestinal é um mecanismo que diminui a barreira intestinal contra patógenos bacterianos e muitos antígenos de alto peso molecular do lúmen intestinal para a circulação sanguínea, o que leva a uma resposta imune anormal que anula a tolerância imunológica à hiperativação no corpo (Fasano *et al.*, 2012; Mork *et al.*, 2018). Através desse mecanismo, ocorre um aumento da colonização por bactérias patogênicas que leva à translocação bacteriana do lúmen para a parede intestinal, que facilita sua entrada para corrente sanguínea, pois há um aumento da permeabilidade da barreira intestinal, aumentando as endotoxinas (Mota *et al.*, 2018).

A endotoxina é uma porção lipídica dos polissacarídeos (LPS) que compõe a membrana externa da parede celular das bactérias gram-negativas (Lourenço *et al.*, 2005). A endotoxemia metabólica ocorre em níveis elevados de LPS plasmático, o que contribui para o aumento da permeabilidade intestinal, por meio da ativação das células imunológicas inatas, que resulta na diminuição da diversidade da microbiota intestinal (Moreira *et al.*, 2015).

Quando ocorre permeabilidade intestinal, há uma redução na expressão de proteínas responsáveis pelas *tight junctions*, o que facilita o processo de translocação de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS), podendo resultar em resistência à insulina. Esse aumento de endotoxinas gera maior suscetibilidade a infecções, desordens imunológicas e distúrbios metabólicos, como obesidade, diabetes, depressão, distúrbios cardiovasculares, esteatose hepática, dislipidemias, além de alguns tipos de câncer, doença inflamatória intestinal e síndrome do intestino irritável (SII) (Moreira *et al.*, 2015; Mota *et al.*, 2018).

Os marcadores da hiperpermeabilidade intestinal são zonulina, alfa-1-antitripsina (A1AT) e calprotectina, que também são marcadores de inflamação (Mork *et al.*, 2018).

A zonulina é uma proteína e um importante biomarcador que controla de forma reversível a tensão entre as "*tight junctions*". A disfunção na microbiota gera migração de células de defesa para o intestino, que leva a um afrouxamento das "*tight junctions*" para que essas células cheguem até os microorganismos. Esse biomarcador pode ser dosado nas fezes, sendo que esse aumento possui vasta relação com a disbiose e a hiperpermeabilidade intestinal, pois ambas podem ser a etiologia do aumento da liberação de zonulina (Morais *et al.*, 2019).

A calprotectina é uma proteína abundante de ligação ao cálcio e ao zinco, predominantemente presente no citoplasma de células envolvidas na defesa contra patógenos, como granulócitos, neutrófilos, monócitos e macrófagos (Kotze *et al.*, 2015). É utilizada para diagnosticar doenças inflamatórias intestinais, de origem autoimune, infecciosa e neoplásica. É um biomarcador que pode ser dosado nas fezes, que possui relação com a hiperpermeabilidade intestinal (Kotze *et al.*, 2015).

A alfa-1-antitripsina (A1AT) é uma proteína biomarcadora que indica presença de proteínas plasmáticas no trato gastrointestinal (TGI). Esse biomarcador é dosado nas fezes e é utilizado no diagnóstico de perda proteica intestinal. Apresenta-se elevado em doenças inflamatórias intestinais, doença celíaca, Síndrome de Menetrier, linfomas do tubo digestivo e linfangiectasia intestinal. Na presença de lesão da mucosa intestinal com perdas de proteínas plasmáticas, a A1AT se eleva (Camelier *et al.*, 2008).

Quando há uma combinação entre disbiose e o aumento da permeabilidade intestinal, também conhecido como hiperpermeabilidade intestinal, o quadro se torna ainda mais perigoso para a saúde do indivíduo, pois há liberação de endotoxinas. Essas endotoxinas, ao entrarem na circulação portal, podem provocar "efeitos farmacológicos", resultando em letargia, fenômeno frequentemente observado em casos de sensibilidade alimentar múltipla. Além disso, o tratamento da disbiose envolve duas abordagens principais: a dietética, por meio da ingestão de alimentos ricos em probióticos e/ou prebióticos, e a medicamentosa (Almeida *et al.*, 2009; Tomasselo *et al.*, 2016).

Em relação à abordagem dietética, os prebióticos são substratos utilizados seletivamente por microrganismos do hospedeiro, conferindo diversos benefícios à saúde. Eles são encontrados em alimentos como maçã, banana, cebola, alho, alcachofra, chicória, cereais integrais, cevada, aveia e linhaça. Já, os probióticos são compostos por microrganismos vivos presentes em alimentos como leites fermentados, iogurtes e kefir, que contribuem para a homeostase intestinal. Além disso, diversos estudos com probióticos, de diferentes cepas e espécies, demonstraram efeitos benéficos sobre disfunções imunológicas, metabólicas e neuroendócrinas, desde que administrados em quantidades adequadas (Gibson *et al.*, 2017; OMS/FAO, 2001, Tavares *et al.*, 2022).

Ademais, os simbióticos, que são uma combinação de prebióticos e probióticos, proporcionam um efeito sinérgico, pois essa junção potencializa a ação de ambos, tornando-a mais eficiente. Geralmente, os simbióticos incluem um componente prebiótico que favorece o efeito do probiótico associado, como Bifidobactérias combinadas com galactooligossacarídeos e frutooligossacarídeos, ou

Lactobacillus com lactitol. Essa combinação melhora a implantação e sobrevivência dos microrganismos ofertados, favorecendo a regeneração da mucosa intestinal e reduzindo a incidência de infecções sistêmicas, uma vez que diminui a translocação bacteriana (Almeida *et al.*, 2009; Tomasselo *et al.*, 2016).

2.3 RELAÇÃO ENTRE MEDICAMENTOS, DISBIOSE E HIPERPERMEABILIDADE INTESTINAL

Os medicamentos são considerados tecnologias de alto custo-efetivo e seu uso apropriado pode influenciar o processo de cuidado em saúde. Sendo assim, os fármacos têm assumido papel importante na redução de sofrimento, produzem cura, longevidade e retardam o surgimento de complicações associadas às doenças, que facilita a relação do indivíduo com sua enfermidade (Costa *et al.*, 2017).

Com o aumento da prevalência de doenças crônicas no país, especialmente a hipertensão arterial, diabetes, artrite/artrose, dislipidemia e depressão, há um crescimento da utilização de medicamentos, necessários para o controle e prevenção de problemas relacionados à saúde dos indivíduos. Esse crescimento é resultado do rápido e crescente processo de envelhecimento da população brasileira nos últimos anos (Costa *et al.*, 2017; Moreira *et al.*, 2020).

De acordo com a OMS (Organização Mundial da Saúde) mais de 50% dos medicamentos são prescritos ou dispensados de forma inadequada em todo o mundo e cerca de 50% dos pacientes usam medicamentos incorretamente, levando à alto índice de morbimortalidade. Além disso, o uso inadequado de medicação tem relação ao uso de múltiplos fármacos, ao uso inapropriado de antibióticos e de medicamentos injetáveis, à automedicação e à prescrição em desacordo com as diretrizes clínicas (Costa *et al.*, 2017).

Alguns grupos de fármacos alteram o padrão normal da microbiota intestinal e contribuem para o desenvolvimento da disbiose e da hiperpermeabilidade intestinal (Alvarenga, 2016). Os inibidores da bomba de prótons (IBP), como o omeprazol, usados para inibir a produção de ácido estomacal em patologias como úlceras pépticas, refluxo gastroesofágico e dispepsia, têm sido associados a altos níveis de bactérias orais no intestino, potencialmente degradando a barreira ácida do estômago para a colonização microbiana. A causa dessa alteração é que através da

utilização do fármaco ocorre uma inibição da enzima $H^+ / K^+ -ATPase$ na superfície das células, que reduz em até 95% a secreção diária de ácido gástrico (Zhang *et al.*, 2024).

O uso de IBP eleva o risco de infecções entéricas por bactérias como *Salmonella* e *Campylobacter*. Uma das funções do ácido clorídrico produzido no estômago é manter o controle da proliferação de microrganismos patogênicos. Uma vez que a solução estomacal se encontra menos ácida, torna-se mais favorável à proliferação dessas bactérias (Costa *et al.*, 2021).

Os antibióticos alteram a microbiota de forma a reduzir sua diversidade geral. Há duas formas de avaliar a magnitude dos efeitos causados pela sua utilização: dosagem e o tempo de administração. Esse grupo de fármacos altera bactérias específicas da microbiota como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que participam na ação do sistema imunológico. Os macrófagos, células apresentadoras de antígenos (APC) que realizam fagocitose e produzem citocinas anti-inflamatórias, são afetados com o uso contínuo de antibióticos, o que torna o organismo mais suscetível a infecções (Alvarenga, 2016).

Além disso, o uso contínuo de antibióticos gera uma seleção de bactérias multidrogas resistentes (MDR), através do impedimento do crescimento de bactérias sensíveis colonizadoras do trato gastrointestinal. As enterobactérias multi-droga resistentes (MDRE) são resistentes aos antibióticos betalactâmico, fluoroquinolonas e aminoglicosídeos. Com a diminuição da diversidade da microbiota intestinal, ocorre um prejuízo na saúde do hospedeiro, e, conseqüentemente, o surgimento de doenças, como a enterocolite necrosante em indivíduos que foram expostos a antibióticos a longo prazo, como os recém-nascidos e as crianças cujas mães fizeram uso de antibióticos durante a gravidez (Castro *et al.*, 2016).

Os laxantes, aplicados no tratamento de constipação intestinal apresentam alguns efeitos negativos sobre a microbiota intestinal. Isso ocorre, pois o uso prolongado gera efeito contrário de agravamento de constipação, que intensifica o quadro de disbiose. Já os antidiarreicos também possuem efeito negativo. As principais bactérias responsáveis por causarem diarreia na população são *Escherichia coli*, *Salmonella* e *Campylobacter*. Os antidiarreicos são classificados

em agonistas e adsorventes. O primeiro age sobre os receptores muscarínicos que reduzem a motilidade intestinal, o segundo liga-se a bactérias e toxinas, que também altera a microbiota (Araújo *et al.*, 2019).

Fármacos como os analgésicos opioides, anticoncepcionais orais, antiepilépticos e estabilizadores de humor também contribuem para casos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal. Isso ocorre porque há alteração na contratilidade e a peristalse intestinal, que contribui para a constipação e para o represamento das fezes. Já os anti-inflamatórios aumentam a permeabilidade intestinal agindo na inibição das prostaglandinas de forma não específica. Essas moléculas são responsáveis pela mensagem celular e estão envolvidas em diversas variedades de funções fisiológicas no organismo. São produzidas pela ação das enzimas COX-1 e ajudam a proteger a mucosa intestinal do ácido gástrico (Carvalho, 2019).

O fármaco atualmente mais administrado para o tratamento de diabetes mellitus 2 (DM2) é a metformina. Esse medicamento tem função anti-hiperglicêmica, ou seja, reduz a glicose sanguínea pós-prandial e basal. Observou-se a possível relação entre sua utilização e a alteração da microbiota intestinal, por meio do aumento da degradação da mucina, que são glicoproteínas das mucosas gastrointestinais, bem como o aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta (Vallianou *et al.*, 2020).

As estatinas são medicamentos frequentemente prescritos para reduzir os níveis plasmáticos de LDL colesterol, e, conseqüentemente, reduzir o risco de doenças cardiovasculares, por meio da inibição da enzima 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-CoA) redutase (Wannmacher, 2004). A capacidade das estatinas modificarem a composição da microbiota intestinal ainda é pouco explorada. Um estudo recente, foi observado que as estatinas alteram os metabólitos da microbiota entérica. Observou-se que o aumento da concentração de sinvastatina no plasma correlaciona-se positivamente com níveis mais elevados de vários ácidos biliares produzidos por bactérias entéricas, mostrando uma alteração da microbiota pelas estatinas (Viana, 2018).

Os anti-hipertensivos são utilizados para diminuir a pressão arterial, são classificados em diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida), vasodilatadores (minoxidil, hidralazina), bloqueadores dos canais de cálcio (captopril, enalapril) e inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) (propranolol, atenolol). Um estudo identificou disbiose em indivíduos que utilizavam anti-hipertensivos, caracterizada pela biodiversidade reduzida de bactérias distintas quando comparados com indivíduos normotensos. Verificaram que, havia maior abundância de bactérias Gram negativas, que inclui *Klebsiella*, *Parabacteroides*, *Desulfovibrio* e *Prevotella* (Silveira Nunes *et al.*, 2020).

Portanto, quanto maior o número de medicamentos ofertados, especialmente inibidores de bomba de prótons, antibióticos, antidepressivos, antipsicóticos e laxantes maior será a diminuição na variedade e na quantidade de bactérias que compõem a microbiota intestinal. Em pessoas idosas há menor diversidade bacteriana no intestino devido às alterações fisiológicas e acumulação de défices em saúde, como ingestão inadequada de nutrientes, sarcopenia, inatividade física, polifarmácia e vulnerabilidade social. O consumo de probióticos e prebióticos podem melhorar a homeostase intestinal e prevenir o envelhecimento prejudicial e a fragilidade (Jayanama *et al.*, 2020).

2.4 RELAÇÃO ENTRE O ESTADO NUTRICIONAL E A MICROBIOTA INTESTINAL

No Brasil, o processo de transição nutricional e epidemiológica é antagônico, pois coexistem doenças carenciais, infectocontagiosas e doenças crônicas não transmissíveis (DCNT). Nesse cenário de mudança, houve prevalência de excesso de peso (64,1%), com maior crescimento entre adultos com idade até os 54 anos e maior entre os homens (63,4%) do que entre as mulheres (59,6%). A obesidade é uma DCNT de origem multifatorial e complexa, sendo considerada um grave problema de saúde pública devido às suas proporções epidêmicas (Vigitel 2023; Brasil, 2022).

A determinação multifatorial do sobrepeso e obesidade está relacionada ao modo de vida das populações modernas. Entre as causas estão: fatores biológicos, históricos, ecológicos, econômicos, sociais, culturais e políticos (Brasil, 2022).

Para monitorar o estado nutricional e a obesidade, o índice de massa corporal (IMC) tem sido amplamente utilizado nos estudos de base populacional no Brasil, por ser de baixo custo e de fácil aplicação. Classifica-se o indivíduo adulto com obesidade quando o valor do IMC ≥ 30 kg/m². Entretanto este índice apresenta algumas limitações como: não diferenciação entre massa muscular e gordura corporal e segmentações dessa gordura. Por essa razão, recomenda-se utilizar outros parâmetros antropométricos, como dobras cutâneas e circunferências corporais (OMS, 2000; Silva *et al.*, 2021).

Os fatores de risco modificáveis para obesidade englobam o padrão alimentar, inatividade física e comportamento sedentário. O padrão alimentar da população brasileira sofreu significativa alteração nas últimas décadas, com a diminuição do consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados e aumento do consumo de alimentos ultraprocessados. Estes alimentos possuem baixo valor nutricional, maior densidade energética, maior quantidade de açúcar livre, gordura total, gordura saturada e gordura trans, bem como diminuição de fibras, vitaminas e minerais (Brasil, 2022).

Há uma forte relação entre a ingestão de alimentos ultraprocessados e maior IMC, circunferência da cintura, bem como maiores chances de sobrepeso e obesidade. Além disso, o aumento da inatividade física e do tempo em comportamento sedentário durante as atividades domésticas, no trabalho ou na escola, nos deslocamentos, e, também, nos tempos livres geram um desequilíbrio entre as calorias consumidas e gastas, o que contribui para o sobrepeso e obesidade (Brasil, 2022).

A composição da microbiota pode influenciar na obesidade, pois ela pode ser diferente em pessoas eutróficas e obesas. Há um grande debate na comunidade científica se essa diferença na microbiota é causa ou consequência da obesidade. De todo modo, a microbiota afeta diretamente a fisiopatologia da obesidade, pois os filos específicos dos microrganismos estão interligados ao processo de fermentação, ao aumento na absorção de nutrientes e a mudanças no metabolismo da glicose e do colesterol (Flório *et al.*, 2024; Conterno *et al.*, 2011).

As bactérias são responsáveis por produzir enzimas que metabolizam fibras provenientes da dieta em monossacarídeos e AGCC, principalmente acetato, propionato e butirato, que são importantes fontes de energia para os enterócitos (células de absorção que revestem a mucosa intestinal). Em relação à microbiota, há uma extração de energia mais eficiente por meio da fermentação, além de resistência à insulina. Isso foi demonstrado em um estudo com camundongos, em que os camundongos obesos possuíam mais genes codificadores de enzimas que quebram polissacarídeos não digeríveis (fibras), além de mais produtos de fermentação (AGCC) e menor teor de calorias em suas fezes (Flório *et al.*, 2024; Conterno *et al.*, 2011).

Os AGCC estão relacionados com a saciedade, pois se ligam a receptores de ácidos graxos livres FFAR 2 e 3 (também conhecidos como receptores ligados à proteína G GPCR 43 e 4) desencadeando a liberação dos hormônios da saciedade PYY e GLP-1 pelas células L intestinais. O peptídeo PYY é responsável por inibir o esvaziamento gástrico e a ingestão alimentar e o GLP-1, uma incretina, que estimula a secreção insulínica. O aumento do tempo de trânsito ativa receptores mecânicos e químicos, que sinalizam a saciedade. Em obesos, como há quantidades excessivas de AGCC, ocorre efeito rebote, pois o butirato é capaz de aumentar a síntese de lipídios a partir de acetil-coA (Oliveira, 2021; Tolhurst *et al.*, 2012).

A obesidade se associa a uma redução da proporção de *Bacteroidetes* e aumento proporcional de *Firmicutes* e a perda de peso resulta na inversão dessa razão. As bactérias *Firmicutes* possuem uma atividade metabólica que facilita a extração e estocagem das calorias ingeridas e aumenta a inflamação de baixo grau (Ahmed *et al.*, 2022; Amabebe *et al.*, 2020).

Além disso, o microbioma dos portadores de obesidade contém grande quantidade do filo *Arquea*, microrganismos metanogênicos, oxidantes de hidrogênio (H₂). A rápida oxidação de H₂ acelera a fermentação de fibras, e, consequentemente, resulta em maior quantidade de gordura (Ahmed *et al.*, 2022; Amabebe *et al.*, 2020).

A inflamação de baixo grau é uma característica da obesidade, e esse processo pode ser exacerbado pela disbiose e translocação bacteriana. Um

mecanismo proposto envolve a produção de citocinas pró-inflamatórias, que é coordenada por receptores do tipo Toll (TLRs) e o principal regulador das principais cascatas inflamatórias: o fator nuclear kappa (NF- κ B). Essas vias são ativadas pela produção de lipopolissacarídeos (LPS). Os LPS circulantes são encontrados em baixas concentrações em indivíduos saudáveis, mas pode atingir altas concentrações em indivíduos com obesidade. Esse fenômeno está relacionado a inflamação crônica, sensibilidade à insulina e aparecimento de diabetes melito tipo 2 (Benomar *et al.*, 2019; Rogero *et al.*, 2018).

Outro mecanismo para explicar a origem dessa inflamação é a expansão e hipóxia do tecido adiposo, o qual ativa o sistema imunológico inato e libera mediadores pró-inflamatórios como os ácidos graxos livres (FFA). Por meio dos receptores TLR-4, que induzem a liberação de fatores de necrose tumoral (TNF- α) de macrófagos, que retroalimentam a produção de estímulos pró-inflamatórios, em um círculo vicioso inflamação crônica (KIM *et al.*, 2023).

A obesidade pode ser dividida em obesidade subcutânea, localizada embaixo da pele - principalmente em nádegas e coxas - e obesidade visceral, também chamada de abdominal. Uma relação elevada das bactérias Firmicutes/Bacteroidetes é um biomarcador da obesidade. Na obesidade mórbida, a abundância relativa de Firmicutes está positivamente relacionada com marcadores adipócitos marrons no tecido adiposo subcutâneo, mas não no visceral. O escurecimento do tecido adiposo branco ajuda a manter um fenótipo de obesidade relativamente saudável, sugerindo que maiores quantidades de Firmicutes podem ser benéficas para a obesidade subcutânea (Liu *et al.*, 2021).

Um experimento realizado em mulheres obesas pós-menopausa para rápida perda de peso através de uma dieta com baixa calorias, concluiu que há uma diminuição na abundância de *Roseburia* e um aumento de *Christensenellaceae*, e isso correlacionou-se positivamente com diversas vias de expressão gênica no tecido adiposo subcutâneo (Alemán *et al.*, 2018).

Outro estudo propôs que a relevância de um grande número de *Christensenellaceae*, *Porphyromonadaceae* e *Rikenellaceae* na microbiota

intestinal de idosos contribuiu para redução do tecido adiposo visceral (Tavella, 2021).

Sendo assim, são necessários mais estudos para determinar se existem diferenças significativas nas características da microbiota intestinal entre pacientes portadores de obesidade subcutânea e visceral, visto que há poucos estudos visando especificamente essa diferença (Liu *et al.*, 2021).

Alguns filos e bactérias ganharam destaque para contribuir com a obesidade, em especial a espécie *Bacteroides thetaiotaomicron*. Esta espécie parece favorecer a modulação do metabolismo lipídico, pois pode alterar a expressão de genes de hospedeiro que estão envolvidos no metabolismo e na absorção de carboidratos, como também na degradação e na absorção de lipídios dietéticos. A colonização bacteriana em camundongos por essa bactéria, aumentou a expressão do principal mediador da captação da glicose epitelial no íleo e participa na regulação de diversos genes envolvidos na absorção e no metabolismo lipídico (Liu *et al.*, 2021)

Por outro lado, a bactéria *Akkermansia muciniphila* (filo Verrucomicrobiae) se apresenta como potencial terapêutico. Diversos estudos com camundongos demonstram que esta bactéria pode ser promissora para amenizar sintomas de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal em indivíduos obesos. Sendo assim, a *Akkermansia muciniphila* participa do controle da barreira intestinal, contribui para a produção de muco e encontra-se reduzida em camundongos obesos. A produção de muco antagoniza a permeabilidade intestinal, que protege o hospedeiro de patógenos (Li *et al.*, 2023).

A suplementação de *Lactobacillus plantarum* proporcionou redução no tamanho dos adipócitos. Cepas de *L. plantarum* resultaram em diminuição do peso, da adiposidade visceral e da circunferência da cintura. A mistura de probióticos trouxe bons resultados na redução da obesidade induzida na dieta, bem como na esteatose hepática e resistência à insulina, reduzindo a sinalização inflamatória (Yu *et al.*, 2020).

Um estudo realizado em modelos de animais obesos induzidos por dieta, concluiu que *Bifidobacterium* se encontra reduzida nesses animais. O que se tornou semelhante em seres humanos portadores de obesidade (Schmidt *et al.*, 2017).

Conclui-se que a microbiota intestinal está envolvida na maioria das vias metabólicas referentes à homeostase energética. Desempenha papel essencial na função da barreira intestinal, fermentação de nutrientes, geração de energia, sensibilidade insulínica e saciedade. Assim, a disbiose se reveste de aspectos deletérios na saúde do hospedeiro, que inclui a obesidade. Logo, a manipulação da microbiota intestinal pode ser uma importante ferramenta a ser usada com o objetivo de melhorar a obesidade e enfermidades subordinadas, como esteatose hepática, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (MORAES *et al.*, 2014).

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar se há associação entre os sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal e estado nutricional de adultos e idosos usuários de polifarmácia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar os aspectos sociodemográficos de adultos e idosos usuários de polifarmácia.
- Avaliar o estado nutricional de adultos e idosos usuários de polifarmácia.
- Descrever os sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal de adultos e idosos usuários de polifarmácia.
- Classificar a intensidade dos sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal de adultos e idosos usuários de polifarmácia.
- Avaliar a associação entre o IMC e os sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal.
- Avaliar a associação entre o consumo de fármacos que alteram e que não alteram a microbiota intestinal e a permeabilidade intestinal e o estado nutricional de adultos e idosos usuários de polifarmácia

4. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, transversal, realizado por meio da aplicação de questionário eletrônico via Google *Forms*® em adultos e idosos de ambos os gêneros, usuários de polifarmácia. O questionário do estudo foi compartilhado através de link para grupos de *Whatsapp*® pela técnica. Além disso, os voluntários foram convidados a participarem da pesquisa sendo conferido e aceito de forma online o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). A coleta de dados foi realizada entre setembro de 2022 e setembro de 2023.

Os critérios de inclusão foram: homens e mulheres que possuíam 18 anos ou mais, ser usuário de polifarmácia (4 ou mais medicamentos) de forma oral e uso contínuo, excetuando complexos vitamínicos, suplementos e fitoterápicos e ter aceitado o TCLE. Os critérios de exclusão foram indivíduos gastrectomizados, pós cirurgias de ressecções intestinais ou câncer do trato gastrointestinal.

O instrumento utilizado para análise dos sinais e sintomas sugestivos de disbiose intestinal e hiperpermeabilidade intestinal foi o questionário de hiperpermeabilidade intestinal desenvolvido por Lipsky (2000) (ANEXO I), traduzido e adaptado para a cultura brasileira e validado para utilização no Brasil pelo Instituto Brasileiro de Nutrição Funcional (IBNF), sendo composto por questões fechadas que são preenchidas de forma subjetiva. O instrumento apresenta 15 questões que foram respondidas pelo participante da pesquisa. Cada questão apresenta 4 opções para resposta de acordo com a pontuação. Para sintoma ausente ou raramente presente, pontuação = 0; sintoma leve/ocasional, pontuação = 1; sintoma moderado/frequente, pontuação = 2; sintoma severo/muito frequente, pontuação = 3. O total de pontos é contabilizado, e de acordo com o resultado é feita a interpretação dos resultados. A classificação é feita de acordo com a pontuação em:

1 - 5 pontos: tratamento de hiperpermeabilidade intestinal provavelmente tem baixa prioridade

6 – 10 pontos: possivelmente trata-se de um paciente com leve hiperpermeabilidade intestinal

11 – 19 pontos: tratamento de hiperpermeabilidade intestinal deve ter prioridade moderada neste paciente.

> 20 pontos: tratamento de hiperpermeabilidade intestinal deve ter alta prioridade neste paciente.

Para fins de análise, a avaliação do questionário de Hiperpermeabilidade Intestinal foi dividida em 2 categorias: sem prioridade, prioridade baixa a leve (0 a 10 pontos) e moderada a alta prioridade (≥ 11 pontos).

Adicionalmente, foi aplicado questionário complementar com perguntas adaptadas do estudo de Valicent- Mcdermott et al (2008), (APÊNDICE II) com 16 questões objetivas e discursivas que buscaram identificar dados dos indivíduos tais como sexo, idade, presença de doenças, peso e altura autorreferidos para cálculo do índice de massa corporal (IMC: $\text{peso}/[\text{altura}]^2$), de acordo com a OMS (2002) para os adultos e Lipschitz (1994) para os idosos.

O questionário complementar também contemplava perguntas sobre número e tipo de medicamentos utilizados. Os participantes podiam responder à pergunta sobre o tipo de medicamento usado de acordo com sua classe terapêutica, nome do princípio ativo ou nome de marca. As respostas do questionário de hiperpermeabilidade intestinal consideraram os sintomas observados nos últimos 6 meses.

Os dados coletados, gerados a partir do registro detalhado no preenchimento do questionário, foram organizados e tratados no Excel®, por categorias para quantificação absoluta e relativa.

As variáveis contínuas foram apresentadas em média e desvio padrão, já as variáveis categóricas em frequência absoluta e relativa. O teste de Qui-quadrado foi aplicado na variável IMC e uso de medicamentos e IMC e fármacos que alteram a microbiota/fármacos que não alteram. Assumiu-se como nível de significância estatística o valor $p \leq 0,05$. Para realização das análises foi usado o programa *Jamovi* versão 2.4.

Esta pesquisa foi uma continuidade da pesquisa **“ANÁLISE DE SINAIS E SINTOMAS SUGESTIVOS DE DISBIOSE E HIPERPERMEABILIDADE**

INTESTINAL EM ADULTOS E IDOSOS USUÁRIOS DE POLIFARMÁCIA DA ZONA DA MATA MINEIRA” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com registro CAAE: 45608021.0.0000.5105. A pesquisa atual foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Ouro Preto pelo número do CAAE 58315522.5.0000.5150.

5. RESULTADOS

Responderam à pesquisa 68 usuários de polifarmácia, sendo um participante excluído não atender aos critérios de inclusão.

Do total de 67 voluntários, 73,1% (n=49) eram do sexo feminino e 59,75% (n=40) eram adultos (Tabela 1).

Quando questionados sobre o consumo de bebidas alcoólicas, 40,3% (n=27) dos participantes afirmaram que nunca consumiram álcool, e 31,34% (n=21) dos participantes consumiam de 3 a 4 vezes por mês. Em relação ao consumo de cigarros, 92,54% (n=62) dos participantes não faziam uso de tabaco (Tabela 1).

Em relação ao uso de medicamentos, 64,18% (n=43) dos participantes utilizavam de 4 a 5 medicamentos por dia (Tabela 1).

Tabela 1 - Caracterização da amostra de adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024

Variáveis	Frequência (n)	Percentual
Sexo		
Feminino	49	73,13
Masculino	18	26,87
Total	67	100
Faixa etária (adultos)		
18 a 29 anos	9	22,50
30 a 39 anos	4	10,00
40 a 49 anos	11	27,50
50 a 59 anos	16	40,00
Total	40	100
Faixa etária (idosos)		
60 a 69 anos	18	66,67
70 a 79 anos	7	25,92
80 a 85 anos	2	7,41
Total	27	100
Tabagismo		
Sim	5	7,46
Não	62	92,54
Total	67	100
Consumo de bebida alcoólica		
4 ou mais vezes por semana	3	4,48
2 a 3 vezes por semana	5	7,46
2 a 4 vezes por mês	21	31,34
1 vez por mês ou menos	11	16,42
Nunca	27	40,30
Total	67	100
Uso de medicamentos		
4 a 5 medicamentos	43	64,18
6 a 7 medicamentos	9	13,43
Mais de 7 medicamentos	15	22,39
Total	67	100

De acordo com a análise do perfil nutricional, os adultos com excesso de peso (sobrepeso e/obesidade) correspondiam a 60% (n=24) da amostra. Já em relação aos idosos, 62,96% (n=17) estavam com excesso de peso (Tabela 2).

Tabela 2 - Perfil nutricional dos adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024

IMC (adulto)	Frequência (n)	Percentual (%)
Desnutrição	3	7,50
Eutrofia	10	32,50
Sobrepeso	12	30,00
Obesidade	12	30,00
Total	40	100
IMC (idoso)	Frequência (n)	Percentual (%)
Desnutrição	2	7,41
Eutrofia	8	29,63
Excesso de peso	17	62,96
Total	27	100

No que diz respeito à presença de doenças autorreferidas, 89,55% (n=60) tinham alguma doença, sendo que destes, 81,67% tinham entre 1 a 3 doenças. As doenças mais citadas pelos adultos e idosos usuários de polifarmácia foram hipertensão (24,20%, n=38), transtornos mentais e comportamentais (15,29%, n=24) e diabetes (15,29%, n=24) (Tabela 3).

Tabela 3- Frequência de doenças dos adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024

Variáveis	Frequência	Porcentagem (%)
Presença de uma ou mais doenças		
Sim	60	89,55
Não	7	10,45
Número de doenças*		
1 a 3	49	81,67
4 ou mais	11	18,33

Tabela 3- Frequência de doenças dos adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024 (continuação)

Variáveis	Frequência (n)	Porcentagem (%)
Doenças autorreferidas**		
Hipertensão	38	24,20
Transtornos mentais e comportamentais	24	15,29
Diabetes	24	15,29
Dislipidemia	13	8,28
Doenças do aparelho circulatório	13	8,28
Doenças do aparelho digestivo	12	7,64
Transtornos das glândulas tireoides	12	7,64
Doenças do sistema osteomuscular e do tecido conjuntivo	8	5,09
Enxaqueca	4	2,55
Doenças do aparelho respiratório	1	0,64
Doenças do sistema nervoso	1	0,64
Esteatose hepática	1	0,64
Insuficiência renal	1	0,64
Outras***	5	3,18

*Em relação aos indivíduos que afirmaram ter uma ou mais doenças

**Doenças autorreferidas pelos usuários de polifármacos

***Glaucoma, labirintite, esofagite eosinofílica, endometriose e Doença de Chagas

As classes de medicamentos mais utilizadas pelos participantes nos últimos 6 meses foram os anti-hipertensivos (61,19%, n=41), seguidos pelas estatinas e/ou fibratos (49,25%, n=33) e hipoglicemiantes (40,30%, n=27) (Tabela 4).

Tabela 4 – Grupos de medicamentos utilizados com frequência (nos últimos 6 meses) por adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024

Grupo de medicamentos utilizados com frequência (nos últimos 6 meses) por adultos e idosos usuários de polifarmácia	Nº de usuários (%)
Anti-hipertensivos	41 (61,19)
Estatinas e/ou fibratos	33 (49,25)
Hipoglicemiantes	27 (40,30)
Analgésicos	23 (34,33)
Antiácidos e remédios para gastrite	20 (29,85)
Hormônios da tireoide	16 (23,88)
Anticoncepcionais e hormônios	12 (17,91)
Anti-inflamatórios	9 (13,43)
Antibióticos	8 (11,94)
Laxantes	3 (4,48)
Antitérmicos	1 (1,49)
Vermífugos	1 (1,49)
Outros	26 (38,80)

*Medicamentos para Síndrome de Meniere, Depressão, Ansiedade, Diuréticos, Anticoagulantes, Artrite Reumatoide Grave, Estabilizantes, Antipsicóticos, Controle de peso, Controle do sono, Labirintite e Sistema Imune.

No que se refere à classificação dos sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal, 65% (n=26) dos adultos apresentaram sinais e sintomas de moderado a alto. Já nos idosos, 37,04% (n=10) apresentaram sinais e sintomas de moderado a alto (Tabela 5).

Tabela 5 - Classificação dos sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal autorreferidos pelos adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024

Adultos		
Sinais e Sintomas	Frequência	Percentual (%)
Baixo/Leve	14	35,00
Moderado/Alto	26	65,00
Total	41	100
Idosos		
Sinais e Sintomas	Frequência	Percentual (%)
Baixo/Leve	17	62,96
Moderado/Alto	10	37,04
Total	26	100

Em relação a distribuição do IMC de acordo com os sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal, 46,27% (n=31) dos participantes apresentaram baixo/leve sinais de disbiose e permeabilidade sendo que, destes, 32,26% (n=10) possuíam baixo peso ou eutrofia e 67,7% (n=21) possuíam sobrepeso ou obesidade. Um total de 53,73% (n=36) dos participantes apresentaram sinais e sintomas de moderado a alto, sendo que 44,44% (n=16), destes, possuíam baixo peso ou eutrofia e 55,56% (n=20) possuíam sobrepeso ou obesidade (Tabela 6).

Não houve associação entre o IMC e sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal em adultos e idosos usuários de polifarmácia participantes da pesquisa ($p>0,05$) (Tabela 6).

Tabela 6 - Associação entre o IMC e os sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal em adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024

Sinais e sintomas/ IMC	BP/E*	SP/O**	Total	P-valor***
Baixo/leve	10	21	31	P>0,05
Moderado/grave	16	20	36	
Total	26	41	67	

*BP/E: baixo peso ou eutrofia **SB/O: sobrepeso ou obesidade ***teste de qui-quadrado

No que diz respeito aos fármacos utilizados pelos participantes, os que alteram a microbiota e permeabilidade intestinal mais consumidos são os antiácidos e remédios para gastrite 27,03% (n=20), antidepressivos e antipsicóticos 25,68% (n=19) e contraceptivos hormonais 16,22% (n=12). Já os que não alteram a microbiota e a permeabilidade intestinal mais consumidos são anti-hipertensivos 36,94% (n=41), estatinas e/ou fibratos 29,73% (n=33) e hipoglicemiantes 24,32% (n=27) (Tabela 7).

Tabela 7 - Fármacos que alteram a microbiota e a permeabilidade intestinal e fármacos que não alteram a microbiota e permeabilidade intestinal utilizados entre os adultos e idosos usuários de polifarmácia, 2024

Fármacos que alteram	Nº de usuários (%)	Fármacos que não alteram	Nº de usuários (%)
Antiácidos e remédios para gastrite	20 (27,03)	Anticoagulantes	3 (2,70)
Antibióticos	8 (10,81)	Anti-histamínico	
Anti-inflamatórios	9 (12,16)	Estatinas e/ou fibratos	33 (29,73)
Antidepressivos e antipsicóticos	19 (25,68)	Anti-hipertensivos	41 (36,94)
Antitérmicos	1 (1,35)	Outros*	7 (6,31)
Contraceptivos hormonais	12 (16,22)	Hipoglicemiantes	27 (24,32)
Imunossupressores	1 (1,35)		
Laxativos	3 (4,05)		
Vermífugos	1 (1,35)		

*Medicamentos para Síndrome de Meniere, controle do peso, controle do sono, labirintite, artrite reumatoide grave, estabilizantes e diuréticos.

Quando avaliado a associação entre IMC e o consumo predominante de fármacos que alteram a microbiota e a permeabilidade intestinal, identificou-se que 41,8% (n=28) utilizavam medicamentos que alteram a microbiota e a permeabilidade intestinal, sendo que, destes, 64,3% (n=18) correspondiam à classificação de baixo peso ou eutrofia e 35,7% (n=10) correspondiam à classificação de sobrepeso/obesidade. Já em relação ao consumo predominante de fármacos que não alteram a microbiota e a permeabilidade intestinal 58,2% (n=39) utilizavam medicamentos que não alteram, sendo que, destes, 20,5% (n=8) correspondiam à classificação de baixo peso ou eutrofia e 79,5% (n=31) correspondiam à sobrepeso ou obesidade ($p<0,01$) (Tabela 8).

Tabela 8- Associação entre o IMC e o consumo de fármacos que alteram a microbiota intestinal e a permeabilidade intestinal e os que não alteram a microbiota intestinal e a permeabilidade intestinal

Fármacos/ Estado Nutricional	BP/E*	SB/O**	Total	P-valor***
Fármacos que alteram	18	10	28	P<0,01
Fármacos que não alteram	8	31	39	
Total	26	41	67	

*BP/E: baixo peso ou eutrofia **SB/O: sobrepeso ou obesidade ***teste de qui-quadrado

6. DISCUSSÃO

Este trabalho investigou a associação entre os sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal e o estado nutricional de adultos e idosos usuários de polifarmácia.

O estudo apresentou uma maior prevalência do sexo feminino, semelhante ao estudo do Wang *et al.*, (2023) que investigou a prevalência e tendências a polifarmácia em adultos nos EUA de 1999-2018, em que houve um aumento de 2,7% da prevalência do sexo feminino durante a análise, sendo que essa variável correspondia a maioria. As hipóteses para a predominância do sexo feminino em estudos de polifarmácia são: as mulheres possuem maior expectativa de vida em relação aos homens, são mais afetadas por problemas de saúde não fatais e possuem maior consciência sobre sua saúde, são responsáveis pela família e por isso são mais familiarizadas com os medicamentos e mais assistidas por políticas de saúde, o que as tornam mais suscetíveis a medicalização.

Houve predominância de participantes voluntários adultos na pesquisa online, o que pode ser justificado pelo uso de tecnologias de informação e comunicação pelos idosos possuir barreiras já conhecidas, como nível de escolaridade e habilidades digitais (Diniz *et al.*, 2020).

A maioria dos participantes da pesquisa usavam entre quatro e cinco medicamentos. Segundo Madeira *et al.*, (2022) a polifarmácia é caracterizada pelo uso simultâneo de quatro ou mais medicamentos, essas interações medicamentosas prejudicam a absorção de nutrientes e desequilibram as bactérias colonizadoras do intestino. Desse modo, é crucial uma avaliação regular e criteriosa de medicamentos, adoção de estratégias de prescrição e maior coordenação entre profissionais de saúde para melhorar a segurança e qualidade de vida, especialmente dos idosos. Quanto à relação da polifarmácia com a idade, os fatores associados são: aumento/gravidade das doenças em idosos, maior utilização de serviços de saúde e aumento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) (Pereira *et al.*, 2020).

Neste estudo houve predominância do uso de bebidas alcoólicas, a frequência mais predominante foi de 2 a 4 vezes por mês. De acordo com Gurwara *et al.* (2020) a ingestão crônica de bebidas alcoólicas está relacionada com alterações na composição bacteriana no cólon, que está associada a mucosa, assim, ocorre um aumento de endotoxinas na corrente sanguínea devido às bactérias que causam instabilidade na microbiota.

Sendo assim, o álcool é capaz de promover disbiose e supercrescimento bacteriano, liberação de endotoxinas que ativam o sistema imunológico e promove uma inflamação. O consumo de bebidas alcoólicas e sua relação com a microbiota envolve alterações na composição microbiana, com diminuição de cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (bactérias benéficas) e o aumento de concentrações de *Proteobactérias* e *Bacilos* (bactérias patogênicas) (Wang *et al.*, 2020)

Não houve predominância significativa de consumo de cigarros pelos participantes da pesquisa. Entretanto, sabe-se que o consumo de tabaco pode ser danoso para o equilíbrio da microbiota intestinal. Lin *et al.* (2020) realizou um estudo com o objetivo de determinar os efeitos do tabagismo na microbiota intestinal de homens saudáveis. A abundância relativa dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* foram alteradas com o consumo de cigarro. Além disso, os níveis de AGCCs diminuíram em fumantes. Em indivíduos que consumiam cigarro e álcool juntos, não houve agravamento da disbiose. O cigarro teve papel predominante na alteração.

Em relação ao IMC dos participantes, houve predominância de excesso de peso (sobrepeso e obesidade), tanto para adultos quanto dos idosos. O que se mostra semelhante ao que ocorre na população brasileira, em geral. A pesquisa VIGITEL (2023) realizou uma entrevista por via telefônica em cada uma das capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal, com amostragem de 2000 indivíduos (≥ 18 anos de idade) em cada cidade. A frequência de adultos com excesso de peso foi de 61,4%. Já em relação à obesidade, a frequência foi de 24,3%. Como pode-se notar há predominância significativa de casos de sobrepeso e obesidade na população brasileira.

A determinação multifatorial de sobrepeso e obesidade está relacionada ao modo de vida das populações modernas. Com as mudanças no padrão alimentar e no estilo de vida, através da diminuição do consumo de alimentos *in natura* e minimamente processados e aumento do consumo de alimentos ultraprocessados, nota-se crescente casos de sobrepeso e obesidade na população brasileira (Brasil, 2021), como também foi demonstrado na pesquisa do VIGITEL (2023).

Um estudo realizado por Million *et al.* (2013) com 263 indivíduos sendo 134 portadores de obesidade, observou-se um aumento de três vezes mais de *Lactobacillus reuteri* (do filo Firmicutes) comparado aos indivíduos eutróficos. Além disso, encontraram diminuição das concentrações de *Bacteroidetes* e aumento da concentração de *Firmicutes*. Foi sugerido que as bactérias *Firmicutes* são encontradas em maior quantidade em indivíduos com obesidade. Essas bactérias são responsáveis por realizar a fermentação de carboidratos insolúveis, fazendo a metabolização de carboidratos complexos transformados em glicose e AGCC, que são acumulados no tecido adiposo.

Faintuch *et al.*, (2017) afirma que a manipulação da microbiota intestinal pode ser uma importante ferramenta utilizada com o objetivo de melhorar a obesidade, bem como evitar enfermidades subordinadas, como doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2.

A amostra avaliada teve predominância de relato de hipertensão, transtornos mentais e comportamentais, diabetes e dislipidemias. Um estudo realizado por Tiguman *et al.*, (2019) investigou a prevalência e fatores associados à polifarmácia

de 2.321 participantes. A maioria dos medicamentos destinou-se ao tratamento de DCNT como hipertensão arterial (6,1%), dislipidemias (4,1%) e diabetes (3,4%). Nota-se que as doenças são semelhantes entre os estudos.

A Política Nacional de Saúde (PNS) (2019) identificou a prevalência de hipertensão arterial no Brasil de 23,9%. Esse aumento possui relação com a idade, que pode ser explicado por meio das alterações fisiológicas do envelhecimento, com maior enrijecimento dos vasos sanguíneos, maior resistência vascular periférica e comorbidades com idosos. Além disso, o alto consumo de sal, gorduras saturadas, diminuição de frutas e verduras, bem como aumento do sobrepeso/obesidade contribuem para altas prevalências dessa patologia no Brasil.

A prevalência de depressão autorreferida no Brasil foi de 10,2% em 2019, de acordo com a PNS (2019), as variáveis foram sexo e idade, sendo que, destas, 14,7% correspondiam ao sexo feminino e 11,8% aos indivíduos com 60 anos ou mais. As mulheres são duas vezes mais propensas a desenvolver depressão no curso da vida do que os homens. Essas diferenças estão associadas a aspectos biológicos (sexo) e socioculturais (gêneros) relacionados à identificação de sintomas e busca por ajuda para transtornos psiquiátricos em geral e aos sintomas depressivos, em especial (Zanello *et al.*, 2014).

Já em relação à prevalência de diabetes autorreferidos em adultos maiores de 18 anos, a PNS em 2019 encontrou prevalência da doença reportada de 7,7%, maior em mulheres (8,4%) e em indivíduos acima de 60 anos (43%). A maior prevalência em mulheres já foi relatada em outros estudos, e pode ser explicada através de fatores sociais e biológicos, como maior procura de serviços de saúde e risco de desenvolvimento de diabetes na gravidez, respectivamente. Com relação à idade, semelhante ao que ocorre com outras DCNT, alterações no metabolismo, redução de atividade física e hábitos alimentares pouco saudáveis contribuem para esse agravamento.

Segundo Neuhaning *et al.*, (2019), a disbiose intestinal é um distúrbio considerado favorável para o aparecimento de diversas doenças crônicas na atualidade. Um estudo realizado por Hawerth (2024) investigou a prevalência de sinais e sintomas e identificou as DCNT mais associadas, por meio de um estudo observacional descritivo, que envolveu 84 adultos. A pesquisa demonstrou que é alta

a prevalência de sinais e sintomas entre os participantes analisados (71,43%) e as DCNT foram encontradas em 50% dos participantes que apresentaram pelo menos um sintoma de disbiose.

Os grupos de medicamentos mais utilizados com frequência entre os participantes deste estudo foram anti-hipertensivos, estatinas/fibratos e hipoglicemiantes. Losartan, captopril, benazepril e amlodipina são os medicamentos anti-hipertensivos mais comuns (Alves *et al.*, 2019). Os autores avaliaram o efeito do losartan, antagonista receptor da angiotensina, na microbiota intestinal dos ratos espontaneamente hipertensos (SHR) e descobriram que o losartan alterou significativamente a estrutura da microbiota. Outros estudos demonstraram que o inibidor da enzima conversora de angiotensina (captopril) pode reduzir a pressão arterial e restaurar a permeabilidade intestinal em SHR (Cenit *et al.*, 2017). Estudos recentes como o Zhang *et al.*, (2024) indicam que estatinas e fibratos modulam a microbiota intestinal, por meio da redução das bactérias potencialmente patogênicas, como *Parabacteroides merdae* e aumento de bactérias benéficas como *Bifidobacterium longum*, *Anaerostipes hadrus* e *Ruminococcus obeum*, reduzindo assim o risco metabólico dos pacientes.

Já em relação à classe dos hipoglicemiantes, como a metformina, foi sugerido que eles alteram a microbiota intestinal através do aumento da *A. muciniphila*, que degrada a mucina, bem como de vários micróbios produtores de AGCCs (Vallianou *et al.*, 2020).

Neste estudo não foi encontrada associação entre o IMC e sinais e sintomas sugestivos de disbiose e permeabilidade intestinal em adultos e idosos usuários de polifarmácia. Em contrapartida, diversos estudos recentes afirmam a existência de vários mecanismos que mostram como o estado nutricional está envolvido na formação e predominância da microbiota intestinal (Cenit *et al.*, 2017). De acordo com estudo Machado *et al.*, (2022), observou-se que em indivíduos com obesidade há alteração de filos bacterianos em comparação aos eutróficos, favorecendo um quadro de disbiose. A disbiose é um fator favorável ao desenvolvimento da obesidade.

Além disso, um estudo recente envolvendo a microbiota de mulheres idosas obesas vivendo na Itália demonstrou diminuição da variabilidade, além da redução de produtores de AGCC pertencentes à família *Lachnospiraceae* e uma relação inversamente proporcional entre a abundância de *Lachnospiraceae* e IMC e circunferência da cintura. Houve significativo aumento do filo *Proteobacteria* na microbiota de indivíduos portadores de obesidade em comparação aos eutróficos (Nardelli *et al.*, 2020).

Portanto, os estudos sobre microbiota e sua função no desenvolvimento da obesidade e distúrbios metabólicos abriu a possibilidade de considerá-la como potencial tratamento. No entanto, essa relação entre a microbiota e obesidade permanece complexa. As pesquisas envolvidas incluem dados de modelos animais e estudos prévios para compreender a correlação. Uma das alternativas é o transplante fecal, que consiste em introduzir a microbiota intestinal de um doador saudável, geralmente de um familiar ou conhecido que tenha passado por uma investigação minuciosa para vários patógenos, em um paciente com a microbiota alterada com a finalidade de alterar a composição da microbiota intestinal do destinatário. Contudo, são necessários mais estudos clínicos para considerar essa possibilidade como segura e efetiva (Goulart *et al.*, 2022; Messias *et al.*, 2018; Penteado *et al.*, 2017).

Em relação à utilização de fármacos que alteram a microbiota e a permeabilidade intestinal e os que não alteram, os antiácidos e remédios para gastrite, antidepressivos e antipsicóticos e contraceptivos hormonais foram os mais utilizados. Em usuários de polifarmácia, o uso contínuo de inibidores da bomba de prótons (IBP's) resulta em alívio dos desconfortos gastrointestinais, como a gastrite (Sanches *et al.*, 2021). Porém estudos recentes relatados por Malfertheiner *et al.* (2017) e Bruno *et al.* (2019) indicam que os IBP's são capazes de alterar a microbiota em todos os segmentos do trato gastrointestinal e podem contribuir para o desenvolvimento da disbiose.

Estudos evidenciam que os antidepressivos possuem efeitos antimicrobianos, especialmente em bactérias gram-positivas. Os antidepressivos classificados como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) aumentam a abundância de

bactérias *Eubacterium ramulus* e os tricíclicos antidepressivos aumentam quantitativamente as bactérias *Clostridium leptum* (Liu *et al.*, 2023).

Os anticoncepcionais também contribuem para alteração da diversidade da microbiota intestinal. Um estudo realizado por Mihajlovic *et al.*, (2021) comparou um grupo de sete mulheres saudáveis na menopausa que utilizavam pílula de contraceptivos hormonais combinados com um grupo controle de nove mulheres saudáveis da mesma idade que não utilizavam contraceptivos orais nos últimos seis meses. Ao analisar a composição da microbiota intestinal em ambos os grupos, descobriu-se que o uso de contraceptivos está associado a uma diminuição da diversidade e houve diferenças na abundância de vários táxons bacterianos.

Em relação ao consumo de fármacos que não alteram a microbiota intestinal e permeabilidade intestinal, os anti-hipertensivos, estatinas e/ou fibratos e hipoglicemiantes foram os mais consumidos. É provável que este fato esteja relacionado ao número elevado de idosos na pesquisa. Embora envelhecer não seja sinônimo de adoecimento, as DCNT, como hipertensão arterial e diabetes são mais prevalentes nas faixas etárias mais elevadas e requerem uso de medicação para o seu controle (Bergamo *et al.*, 2022).

Por fim, no que se trata sobre a associação entre o estado nutricional e o consumo de fármacos que alteram e não alteram a microbiota e a permeabilidade intestinal, nesta pesquisa, indivíduos classificados em sobrepeso ou obesidade consumiam mais fármacos que não alteram a microbiota intestinal.

Um estudo realizado por Kunen (2016) observou que indivíduos com obesidade apresentam pelo menos o dobro de chance de desenvolver diabetes, resistência à insulina, dislipidemia, hipertensão, apneia, doença coronariana, osteoartrite e gota. A evolução e aumento de indivíduos com obesidade implica em estratégias de saúde pública, em especial à prevenção de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), por meio de ações em educação em alimentação e nutrição e às práticas de atividades físicas que alcancem de forma eficaz todas as camadas sociais da população.

Os indivíduos que não possuem DCNT, utilizam mais medicamentos que alteram a microbiota e a permeabilidade intestinal. Quanto maior o número de

medicamentos ofertados, como inibidores da bomba de prótons, antibióticos, antidepressivos, antipsicóticos e laxantes, mais há diminuição na variedade e na quantidade de bactérias que compõem a microbiota intestinal (Jayanama *et al.*, 2020).

O presente estudo possui limitações como o tamanho amostral, que limitou o poder das análises estatísticas e interpretação dos dados. Além disso, a técnica da metodologia “*snowball sampling*” que consiste que os participantes convoquem outros indivíduos, entre seus conhecidos, para participar da pesquisa foi um fator limitante, visto que ocorreu super-representação dos grupos, pois houve características semelhantes entre eles, como a predominância de participantes adultos. O que se tornou uma barreira de acesso à população idosa, que é mais suscetível ao uso da polifarmácia.

Apesar dessas limitações, o estudo traz destaque para a necessidade de se compreender a relação da microbiota em poliusuários de polifarmácia, com destaque para aqueles que interferem na microbiota e sua relação com o IMC de indivíduos adultos e idosos.

7. CONCLUSÃO

Este estudo não encontrou associação entre os sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal e o estado nutricional de adultos e idosos usuários de polifarmácia.

Houve associação entre o consumo de fármacos que alteram/não alteram a microbiota e a permeabilidade intestinal e o estado nutricional de adultos e idosos usuários de polifarmácia. Os indivíduos com sobrepeso/obesidade consumiam mais fármacos que não alteram a microbiota intestinal em comparação aos indivíduos com baixo peso/eutróficos, o que pode estar relacionado com um viés de amostragem em que ocorre uma seleção inexata resultando em uma probabilidade maior desse grupo amostral escolhido.

Sendo assim, os achados desta pesquisa reforçam a necessidade de mais estudos na área, de forma a desenvolver protocolos que contribuam para futuros planejamentos terapêuticos em relação à obesidade e os sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHMED, H. M.; UDDIN, S.; MARIAM, A.; SALLAM, S. M.; YUNUS, B. A.; ELHAYEK, S. M.; KELLY, S. G. **Microbiota-derived metabolites as drivers of gut-brain communication**. *Nutrients*, v. 14, n. 4, p. 774, 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9341364/>. Acesso em: 13 ago. 2024.

O.; BOKULICH, N. A.; SWANN, J. R.; WALKER, J. M.; CORREA DE ROSA, J.; BATTAGLIA, T.; COSTABILE, A.; PECHLIVANIS, A.; LIANG, Y.; BRESLOW, J. L.; BLASER, M. J.; HOLT, P. R. **Fecal microbiota and bile acid interactions with systemic and adipose tissue metabolism in diet-induced weight loss of obese postmenopausal women**. *Nutrients*, v. 10, n. 9, p. 1281, 2018. DOI: 10.3390/nu10091281. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176893/>. Acesso em: 14 ago. 2024.

ALMEIDA, L. B.; RODRIGUES, T. E.; PEREIRA, R. R.; REIS, F. M.; SOUSA, A. M.; ALENCAR, M. D. D. A. **Disbiose intestinal**. *Universidade Estadual do Ceará*, 2009. Disponível em: <https://www.uece.br/wp-content/uploads/sites/82/2021/07/Disbiose-intestinal.pdf>. Acesso em: 5 jun. 2024.

ALVARENGA, F.G. **Fatores de risco para o desenvolvimento do desequilíbrio da microbiota intestinal em pacientes de unidades de terapia intensiva**. 2016. 96 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Nutrição) - Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, Vitória, 2016. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/15856>. Acesso:15 mar.2024.

ALVES, N. R.; MENEZES, P. D. L.; DINIZ, J. A.; SOUZA, F. A. F.; CARVALHO, P. M. M.; TAVARES, S. M. Q. M. C. **Avaliação das interações medicamentosas entre antihipertensivos e hipoglicemiantes orais**. *ID on Line Revista de Psicologia*, v. 13, n. 44, p. 649-660, 2019. DOI: <https://doi.org/10.14295/online.v13i44.1625>. Disponível em: <https://online.emnuvens.com.br/id/article/view/1625>. Acesso em: 10 ago. 2024.

AMABEBE, E. O.; ADEJO, A. D.; FAMUYIDE, I. M.; VASSILIEVA, V.; SAHIN, K.; KURBAN, A. A.; YUNUS, B. A. **The role of gut microbiota in inflammatory bowel diseases**. *Frontiers in Microbiology*, v. 10, p. 284, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008579/>. Acesso em: 13 ago. 2024.

AMIR, A.; BELLO, M.G.D.; LABOY, K.M.J.; SHEN, N.; COX, L.M.; GONZALES, A.; BOKULICH, N. A.; SONG, S.J.; HOASHI, M.; VINA, J.I.R; MENDES, K.; KNIGHT, R.; CLEMENTE, J.C. **Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer**. *Nat Med*. 2016 March ; 22(3): 250–253. doi:10.1038/nm.4039. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5062956/>. Acesso em: 11 jul. 2024.

ANRADE, V L A; REGAZZONI, L A - A; MOURA, M T R M; ANJOS, E M S; OLIVEIRA, K A; PEREIRA, M V R; PEREIRA, M R A; AMORIM, N R de; ISKANDAR, S M. **Obesidade e microbiota intestinal**. *Revista Médica de Minas Gerais*, Belo Horizonte, v. 25, n. 4, p. 583-589, 2015. DOI: 10.5935/2238-3182.20150126. Disponível em: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/1875>. Acesso: 25 ago.2024.

ARAÚJO, D. B. de; VASCONCELOS, L. R.; SOUSA, M. M. de; SILVA, T. D. da; OLIVEIRA, A. F. de; BARBOSA, L. S. **Alteração da microbiota intestinal e patologias associadas**. *Temas em Saúde*, v. 16, n. 2, p. 361-377, 2016. Disponível em: <https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2019/09/19401.pdf>. Acesso em: 23 ago. 2024.

ARAÚJO, P. G. de; ABREU, C. S. M.; DONATO, L.; ALMEIDA, J.; CRIPPA, M.; DUMONT, A.; CORSI, É.; SANTOS, R. C. dos. **Efeito de uma associação de cepas probióticas contendo lactobacillus e bifidobacterium na modulação da microbiota intestinal em pacientes constipados**. *GED Gastroenterologia, Endoscopia e Digestão*, v. 36, n. 3, p. 89-98, jul.-set. 2017. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/porta/resource/pt/biblio-876987>. Acesso em: 23 ago. 2024.

BELEI, O.; JARRO ȳanaru, I.; BASACA, D.-G.; MUNTEANU, AI; MYARGINE, O. **O papel da microbiota intestinal na doença celíaca e outras doenças perspectivas terapêuticas**. *Vida* 2023, 13, 2039.

<https://doi.org/10.3390/life13102039>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/journal/life>. Acesso: 28 jul. 2024.

BENOMAR, M.; COLOMBANI, A.; RONDEAU, P.; GORON, A.; SERGEANT, M. **Molecular mechanisms underlying obesity-induced hypothalamic inflammation and insulin resistance: pivotal role of resistin/TLR4 pathways.** *Frontiers in Endocrinology*, v. 10, p. 140, 2019. DOI: 10.3389/fendo.2019.00140. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00140/full>. Acesso em: 13 ago. 2024.

BERGAMO FRANCISCO, P. M. S.; ASSUMPÇÃO, D.; BACURAU, A. G. M.; NERI, A. L.; MALTA, D. C.; BORIM, F. S. A. **Prevalência de doenças crônicas em octogenários: dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2019.** *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, n. 6, p. 1917-1928, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/6pN8zZYJcY34dcRL5pmxW6j/>. Acesso em: 12 jun. 2024.

BORKENT, J.; IOANNOU, M.; LAMAN, J. D.; HAARMAN, B. C. M.; SOMMER, I. E. C. **Role of the gut microbiome in three major psychiatric disorders.** *Psychological Medicine*, v. 52, n. 7, p. 1222-1242, 2022. DOI: 10.1017/S0033291722000897. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35506416/>. Acesso em: 18 ago. 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Saúde.** Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-mental/politica-nacional-de-saude-mental-2019>. Acesso em: 7 mai. 2024.

BRITO, I L.; GURRY, T; ZHAO, S; HUANG, K; YOUNG, S K.; SHEA, T P.; NAISILISILI, W; JENKINS, A P.; JUPITER, S D.; GEVERS, D; ALM, E J. **Transmission of human-associated microbiota along family and social networks.** *Nature Microbiology*, v. 4, n. 6, p. 964-971, jun. 2019. DOI: 10.1038/s41564-019-0409-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461147/>. Acesso em: 21 maio. 2024.

BROWN, J.M. **Modulação microbiana em doenças cardiovasculares.** *Nature Reviews Microbiology*, v. 16, n. 3, p. 171-181, 8 de janeiro de 2018.

BRUNO, G.; ZACCARI, P.; ROCCO, G.; SCALESE, G.; PANETTA, C.; POROWSKA, B.; PONTONE, S.; SEVERI, C. **Proton pump inhibitors and dysbiosis: Current knowledge and aspects to be clarified.** *World Journal of Gastroenterology*, v. 25, n. 22, p. 2706-2719, 2019. DOI: 10.3748/wjg.v25.i22.2706. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31235994/>. Acesso: 25 jun. 2024.

CAMELIER, A. A.; WINTER, D. H.; JARDIM, J. R.; BARBOZA, C. E. G.; CUKIER, A.; MIRAVITLLES, M. **Deficiência de alfa-1 antitripsina: diagnóstico e tratamento.** *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, v. 42, n. 5, p. 311-317, 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/V95LLsmW8BLk8dX7dpB8Sxt/>. Acesso em: 28 mai. 2024.

CARVALHO, D. **Quebrando o círculo vicioso.** 1. ed. São Paulo: Editora Vital, 2019. 248 p.

CASTRO, A. P.; SILVA, R. F.; OLIVEIRA, M. T. **A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro.** *Ciência & Saúde*, v. 8, n. 2, p. 45-59, 2016. DOI: 10.5102/ucs.v14i1.3629. Disponível em: <https://www.cienciasaude.uniceub.br/cienciasaude/article/viewFile/3629/3073>. Acesso em: 22 mar. 2024.

CENIT, M; OLIVARES; M; FRANCH, P; SANZ, Y. **Intestinal Microbiota and Celiac Disease: cause, consequence or co-evolution?** *Nutrients* 2015, 7, 6900-6923; doi:10.3390/nu7085314. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287240/>. Acesso: 2 jul. 2024.

CENIT, M; SANZ, Y; FRANCH, P. **Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders.** *World J Gastroenterol* 2017 August 14; 23(30): 5486-5498. DOI: 10.3748/wjg.v23.i30.5486. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558112/>. Acesso: 10 jul. 2024.

CHULUCK, J B G; MARTINUSSI, G O G; FREITAS, D M de; GUARANÁ, L D; XAVIER, M E D; GUIMARÃES, A C C M; SANTOS, A M; BOHNENBERGER, G;

LIMA, M P G; ZANONI, R D. **A influência da microbiota intestinal na saúde humana: uma revisão de literatura.** *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v. 6, n. 4, p. 16308-16322, jul. /ago. 2023. Disponível em: <https://www.brazilianjournalhealthreview.com.br>. Acesso em: 12 abril. 2024.

CONTERNO, L.; FINK, L. N.; TOUGLE, G. D.; MCKAY, D. M. **Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease?** *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 27, n. 6, p. 531-535, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3145060/>. Acesso em: 15 ago. 2024.

COSTA, A. F.; FLORES, R. A.; MALTA, D. C.; SILVA, J. L.; FRANCISCO, P. M. S. B.; ALMEIDA, W. S.; MOYSÉS, S. T. **Uso de medicamentos por pacientes da atenção primária à saúde do Sistema Único de Saúde do Brasil.** *Revista de Saúde Pública*, v. 51, n. 2, p. 1-10, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/ys9RsdMv6JS5BXpLvxCpWCQ/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 12 ago. 2024.

DINAN, T. G.; O'MAHONY, S. M.; CLARKE, G.; BORRE, Y. E.; CRYAN, J. F. **Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis.** *Behavioural Brain Research*, v. 277, p. 32-48, 2015. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.07.027. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25078296/>. Acesso em: 18 ago. 2024.

DINIZ, J. L.; MOREIRA, A. C. A.; TEIXEIRA, I. X.; AZEVEDO, S. G. V.; FREITAS, C. A. S. L.; MARANGUAPE, I. C. **Inclusão digital e o uso da internet pela pessoa idosa no Brasil: estudo transversal.** *Revista Brasileira de Enfermagem*, v. 73, n. 6, p. e20210549, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/r7qfDSx6KNMyfPbYQYFpJmw/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 8 jun. 2024.

DIRETRIZ BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO ARTERIAL. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Vol. 107, Nº3, Supl. 3, setembro 2016.

FAINTUCH, J. (ed.). **Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia.** Barueri: Manole, 2017. 330 p. Disponível em:

<https://observatorio.fm.usp.br/entities/publication/69215842-4881-45bc-a4b2-6d30c1b711c4>. Acesso em: 12 ago. 2024.

FASANO, A.; HAFLER, D. A.; LONNERDAHL, P.; FAMIN, P.; KELLY, C.; SODI, M.; JENKINS, P.; MESSINA, M.; ALEXANDER, C.; CONWAY, J. R.; IMLAY, J. A.; GARCÍA-ALVAREZ, A.; WONG, S.; TAFURI, W.; PRESTI, G. **Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants**. *Nature Communications*, v. 3, n. 1, p. 1-8, 2012. DOI: 10.1038/ncomms2170. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22432018/>. Acesso em: 5 jun. 2024.

FLORIO, T. V.; SILVA, G. S.; RODRIGUES, A. C.; PEREIRA, M. F.; LIMA, R. D. **Microbiota intestinal e sua relação com a obesidade**. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 6, e52110616086, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v13i6.46120>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/46120/36633/478693>. Acesso em: 2 ago. 2024.

FONSECA, T. M.; SANTOS, J. S.; CARVALHO, L. S.; LIMA, P. R. **Influência da nutrição sobre o sistema imune intestinal**. *Cadernos Ceres*, v. 9, n. 2, p. 123-136, 2008. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/ceres/article/download/1946/1508/7372>. Acesso em: 5 ago. 2024.

GALVÃO, S. L.; GOMES, G. F.; SANTOS, J. C. C. dos. **O eixo microbiota-intestino-cérebro e sua influência nas doenças neurodegenerativas: uma revisão integrativa**. *Revista de Farmacognosia e Terapias*, v. 10, n. 1, p. 43-50, 2023. Disponível em: <https://revistaft.com.br/o-eixo-microbiota-intestino-cerebro-e-sua-influencia-nas-doencas-neurodegenerativas-uma-revisao-integrativa/>. Acesso em: 5 ago. 2024.

GENSOLLEN, T; IYER, S S.; KASPER, D L.; BLUMBERG, Richard S. **How colonization by microbiota in early life shapes the immune system**. *Science*, [s.l.], v. 352, n. 6285, p. 539-544, Apr. 2016. DOI: 10.1126/science.aad9378.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27126036/>. Acesso em: 5 de jun. 2024.

GEREMIA, D. A. A., PEIXE, J. B., BARRETO, B. S. P., FROHLICH, F., TOSSATTI, I. P. B., DE SENE, M. R. I., MELEIER, L. F. S., & FEITOSA, I. B. (2021). **O papel do intestino na homeostase imunológica / The role of the intestine in immunological homeostasis.** *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 55181–55191. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n6-091>. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/30832>. Acesso em: 28 abril. 2024.

GIBSON, P. R.; CUMMINGS, J. H.; MACFARLANE, G. T.; MACE, O.; ALMEIDA, A. R.; FRASER, R. J.; KING, T. S.; SCHULTZ, M. D. **The relationship between diet, gut microbiota, and the immune system in individuals with Crohn's disease.** *Gut Microbes*, v. 8, n. 6, p. 503-513, 2017. DOI: 10.1080/19490976.2017.1331151. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28611480/>. Acesso em: 22 abr. 2024.

GOMES, A. P.; FURTADO, J. F.; PESTANA, C. R. **A microbiota intestinal e sua relação com a saúde e a doença.** 2018. 100 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade de Lisboa, Lisboa, 2018. Disponível em: https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36100/1/MICF_Ana_Patricia_Gomes.pdf. Acesso em: 12 maio. 2024.

GOULART, A. L.; COSTA, E. M. A.; LOPEZ BACELAR, M. G.; NASCIMENTO, S. S.; GOMES, T. F. **O impacto do desequilíbrio da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade.** *Revista de Medicina e Saúde de São Paulo*, v. 12, n. 1, p. 85-94, 2023. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/204198>. Acesso em: 22 jun. 2024.

HAWERROTH, Heloísa. **Prevalência de disbiose intestinal e sua relação com doenças crônicas não transmissíveis em adultos de Santa Catarina.** 2024. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) – UniSul, Santa Catarina, 2024. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br/items/e416514b-d22a-4d4c-a6f2-9fcf97e12880>. Acesso em: 2 jun.2024.

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

DOI: 10.1126/science.1223490. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4420145/>. Acesso em: 5 mar. 2024.

MACEDO, M S; MANINI, M S; JANKEVICIUS, V T. **Protocolo para atendimento nutricional em disbiose intestinal**. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) – Universidade São Judas Tadeu, São Paulo, 2021. Disponível em: <https://repositorio.animaeducacao.com.br>. Acesso em: 12 mar. 2024.

JAYANAMA, K.; THEOU, O. ***Effects of common medications on the gut microbiota: a systematic review***. *Gastroenterology Research and Practice*, v. 2020, Article ID 8434319, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31750806/>. Acesso em: 18 jun. 2024.

KAWASHITA, R. **A influência da microbiota intestinal na saúde humana e a possível relação com transtornos mentais e comportamentais**. 2018. 27 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia-Bioquímica) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018. Disponível em: <https://bdta.abcd.usp.br/item/002954958>. Acesso em: 5 mar. 2024.

KIM, S.; CHOI, S.; DUTTA, M.; ASUBONTENG, J. O.; POLUNAS, M.; GOEDKEN, M.; GONZALEZ, F. J.; CUI, J. Y.; GYAMFI, M. A. ***Pregnane X receptor exacerbates nonalcoholic fatty liver disease accompanied by obesity- and inflammation-prone gut microbiome signature***. *Journal of Lipid Research*, v. 62, p. 100053, 2021. DOI: 10.1016/j.jlr.2021.100053. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34303710/>. Acesso em: 14 ago. 2024.

KOTZE, L. M. da S.; NISHIHARA, R. M.; MARION, S. B.; CAVASSANI, M. F.; KOTZE, P. G. **Fecal calprotectin: níveis para o diagnóstico etiológico em pacientes brasileiros com sintomas gastrointestinais**. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 52, n. 1, p. 20-24, 2015. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/XrH6rJhKJm3KyJ7KKxhgg4P/>. Acesso em: 23 maio 2024.

KUNEN, S C. **Obesidade como fator de risco de doenças crônicas não transmissíveis em uma Unidade Básica de Saúde de Pinhais-PR: estudo**

transversal e intervenções educativas. 2016. Monografia (Graduação em Nutrição) – Universidade Federal de Santa Catarina, Pinhais, 2016. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/12650>. Acesso em: 15 jun. 2024.

LI, Q.; MENG, L.-B.; CHEN, L.-J.; SHI, X.; TU, L.; ZHOU, Q.; YU, J.-L.; LIAO, X.; ZENG, Y.; YUAN, Q.-Y. ***The role of the microbiota-gut-brain axis and intestinal microbiome dysregulation in Parkinson's disease.*** *Frontiers in Neuroscience*, v. 17, p. 1041516, 2023. DOI: 10.3389/fnins.2023.1041516. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2023.1041516/full>. Acesso em: 15 ago. 2024.

LIPSCHITZ, L. A. ***Nutritional assessment of the elderly: clinical and laboratory evaluations.*** *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 42, n. 9, p. 889-895, 1994. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1994.tb06392.x. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8197257/>. Acesso em: 28 mar. 2024.

LIU, B. N.; LIU, X.-T.; LIANG, Z.-H.; WANG, J.-H. ***Gut microbiota in obesity.*** *Frontiers in Microbiology*, v. 12, p. 669236, 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.669236. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34321848/>. Acesso em: 16 ago. 2024.

LOURENÇO, C. B.; FORTUNATO, R. S.; REZENDE, F. S.; VENTURA, M. F.; MOURA, L. I. ***Disbiose intestinal: uma revisão sobre os efeitos na saúde.*** *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 41, n. 3, p. 151-158, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/Zcf43J4KtjcmhyTw8w9dydG/>. Acesso em: 13 jul. 2024.

MACHADO, T; DIAS, G M; SIGWALT, M F; NASSIF, P A N; TABUSHI, F I. ***Qual é a influência da microbiota na obesidade e em seu quadro inflamatório?***. *Preprints SciELO*, 2022. Disponível em: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/download/4358/8308/8659>. Acesso em: 21 jun. 2024.

MADEIRA, A. S.; SANTOS, C. A. A. S. ***Riscos da ocorrência de polifarmácia entre idosos: uma revisão da literatura.*** *Revista Ferramentas Técnicas*, 2022. Disponível em:

<https://revistaft.com.br/riscos-da-ocorrencia-de-polifarmacia-entre-idosos-uma-revisao-da-literatura/>. Acesso em: 15 jun. 2024.

MALFERTHEINER, P.; KANDULSKI, A.; VENERITO, M. **Inibidores da bomba de prótons: entendendo as complicações e riscos.** *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, v. 142, n. 16, p. 1153-1159, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28930292/>. Acesso em: 28 jun. 2024.

MANGIOLA, F.; NICOLETTI, A.; GASBARRINI, A.; PONZIANI, F. R. **Gut microbiota and aging.** *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, v. 22, n. 21, p. 7404-7413, 2018. DOI: 10.26355/eurrev_201811_16280. Disponível em: <https://www.europeanreview.org/article/16280>. Acesso em: 25 mar. 2024.

MESSIAS, B A; FRANCHI, B F PONTES, P H; BARBOSA, D Á A M; VIANA, C A S. **Transplante de microbiota fecal no tratamento da infecção por Clostridium difficile: estado da arte e revisão de literatura.** *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 227-236, 2020. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/204198>. Acesso em: 25 jun. 2024.

MIHAJLOVIC, J.; LEUTNER, M.; HAUSMANN, B.; KOHL, G.; SCHWARZ, J.; RÖVER, H.; STIMAKOVITS, N.; WOLF, P.; MARUSZCZAK, K.; BASTIAN, M.; KAUTZKY-WILLER, A.; BERRY, D. **Combined hormonal contraceptives are associated with minor changes in composition and diversity in gut microbiota of healthy women.** *Environmental Microbiology*, v. 23, n. 6, p. 3037-3047, 2021. Disponível em: <https://read.qxmd.com/read/33876556/combined-hormonal-contraceptives-are-associated-with-minor-changes-in-composition-and-diversity-in-gut-microbiota-of-healthy-women>. Acesso em: 20 jun. 2024.

MILLION, M, et al. **Correlação entre índice de massa corporal e concentrações intestinais de Lactobacillus reuteri, Bifidobacterium animalis, Methanobrevibacter smithii e Escherichia coli.** *International Journal of Obesity*, v. 37, p. 1460-1466, 2013.

MILANI C, DURANTI S, BOTTACINI F, CASEY E, TURRONI F, MAHONY J, BELZER C, DELGADO PALACIO S, ARBOLEYA M S, MANCABELLI L, LUGLI GA, RODRIGUEZ JM, BODE L, DE VOS W, GUEIMONDE M, MARGOLLES A, VAN SINDEREN D, VENTURA M. 2017. ***The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota.*** *Microbiol Mol Biol Rev* 81:e00036-17. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00036-17>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29118049/>. Acesso: 6 jun. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de atenção às pessoas com sobrepeso e obesidade no âmbito da atenção primária à saúde (APS) do Sistema Único de Saúde.** Brasília 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/saps/promocao-da-saude/programa-crescer-saudavel/publicacoes/manual_pessoas_sobrepeso.pdf/view. Acesso em: 5 mai. 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Vigitel 2006-2023: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas em Inquérito Telefônico.** Brasília 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/vigitel/vigitel-brasil-2023-vigilancia-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas-por-inquerito-telefonico/view>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MORAES, A. C. F.; SILVA, I. T.; ALMEIDA-PITITTO, B; FERREIRA, S. R. G. **Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 64, n. 5, p. 457-468, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/SGBSN5QjMxhM68xg6sbgcfJ/?lang=pt>. Acesso em: 20 ago. 2024.

MORAIS, M. B.; SILVA, G. A. ***Environmental enteric dysfunction and growth.*** *Jornal de Pediatria*, v. 95, n. 4, p. S85-S94, 2019. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jped/a/ck7C8f7tpDM83RNnqdX54NG/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 23 abr. 2024.

MOREIRA, A. P. B. **Influência da dieta na endotoxemia metabólica**. HU Revista, v. 40, n. 3, p. 203-208, jul.-dez. 2014. Disponível em: <https://periodicos.uff.br/index.php/hurevista/article/download/2443/797>. Acesso em: 22 jul. 2024.

MOREIRA, T. M. F.; DA SILVA, L. J. R.; GOMES, R. M.; FONSECA, M. J. S. S.; CUNHA, G. R. C. **Análise dos fatores associados ao uso de medicamentos em adultos no Brasil: uma revisão sistemática**. Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 23, e200012, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/PrPphzV7pM47BmHQ9xrjbNL/?lang=pt>. Acesso em: 14 mai. 2024.

MORK, S. J.; KILIAN, B.; THERKELSEN, S. F.; NORDLYS, L.; LOFT, S.; JACOBSEN, T. M.; AHAH, M.; HOLM, K.; GRAFF, C. J.; FARNBAUER, M.; DAMGAARD, M.; RASMUSSEN, T. B.; STAVN, F.; JENSEN, J. S.; VANDERMEER, C.; NISSEN, J.; HØJBJERG, C.; KALTOFT, N. **Gut microbiota composition and metabolites in patients with colorectal cancer: a danish cohort study**. BMC Microbiology, v. 18, n. 1, p. 90, 2018. DOI: 10.1186/s12866-018-1280-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30043185/>. Acesso em: 11 jun. 2024.

MOTA, I. B.; FARIA, A.; PIMENTEL-SANTOS, F. M.; CALHAU, C. **Microbiota intestinal e espondiloartrites: o papel da dieta na terapêutica**. Acta Portuguesa de Nutrição, v. 14, p. 24-28, 2018. Disponível em: <https://actaportuguesadenutricao.pt/edicoes/microbiota-intestinal-e-espondiloartrites-o-papel-da-dieta-na-terapeutica/>. Acesso em: 30 abril. 2024.

NARDELLI, C.; GRANATA, I.; D'ARGENIO, V.; TRAMONTANO, S.; COMPARE, D.; GUARRACINO, M. R.; NARDONE, G.; PILONE, V.; SACCHETTI, L. **Duodenal metatranscriptomics to define human and microbial functional alterations associated with severe obesity: a pilot study**. Microorganisms, v. 8, n. 3, p. 385, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7698607/>. Acesso em: 22 jun. 2024.

NEUHANNIG, C; PRAZERES RÉGIS, C; HERCHONVICZ SOIKA, J; SOUZA SILVA, L A; BERNARDO QUINTANILHA, V A; BUSSOLOTTO, L T; SCUDELLER VICENTINI,

M; BRITO BELLO, S R. **Disbiose intestinal: correlação com doenças crônicas da atualidade e intervenção nutricional.** *Research, Society and Development*, Itajubá, v. 8, n. 6, 2019. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=560662197025>. Acesso em: 5 mar. 2024.

OLIVEIRA, A M; HAMMES, T O. **Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade.** *Clin Biomed Res.*, Porto Alegre, v. 36, n. 4, p. 222-229, 2016. DOI: [http://dx.doi.org/10.4322/2357-9730.67683​:contentReference\[oaicite:0\]{index=0}](http://dx.doi.org/10.4322/2357-9730.67683​:contentReference[oaicite:0]{index=0}). Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/314190517_Microbiota_e_barreira_intestinal_implicacoes_para_obesidade. Acesso: 13 jun. 2024.

OLIVEIRA, M. G. **Efeitos da microbiota intestinal na saúde humana.** 2021. 120 f. Dissertação (Mestrado em Biociências) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2021. Disponível em: <https://repositorio.unicamp.br/Acervo/Detalhe/1231508>. Acesso em: 10 ago. 2024.

PENTEADO, J. O., SALGADO, R. G. F., & Barlem, E. **A eficácia do tratamento da obesidade através do transplante da microbiota fecal de indivíduos magros.** 2017. *VITTALLE - Revista De Ciências Da Saúde*, 29(1), 46–53. <https://doi.org/10.14295/vittalle.v29i1.6173>. Disponível em: <https://periodicos.furg.br/vittalle/article/view/6173>. Acesso: 26 jun. 2024.

PEREIRA, J R; SILVA, E S; VIEIRA, J N. **Microbiota intestinal e obesidade: revisão de literatura.** Anais I CONIMAS e III CONIDIS. Campina Grande: Realize Editora, 2019. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/63674>. Acesso em: 8 ago. 2024.

Pesquisa nacional de saúde: 2019: percepção do estado de saúde, estilos de vida, doenças crônicas e saúde bucal: Brasil e grandes regiões. IBGE, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Rio de Janeiro: IBGE; 2020. 113p.

RINNINELLA, E.; CINTONI, M.; RAOUL, P.; LOPETUSO, LR.; SCALDAFERRI, F.; PULCINI, G.; MIGGIANO, G. AD.; GASBARRINI, A.; MELE, MC. **Food Components and Dietary Habits: keys for a healthy gut microbiota composition.** *Nutrients*

2019, 11, 2393; doi:10.3390/nu11102393. Disponível em: <https://www.mdpi.com/journal/nutrients>. Acesso: 30 jul. 2024.

ROGERO, M. M.; LIMA, F. S.; LEITE, F. M.; RODRIGUES, R. S.; ALMEIDA, J. A.; RUSSO, D.; ARAÚJO, A. C.; MOREIRA, R. F. **Obesity, inflammation, Toll-like receptor 4 and fatty acids**. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, v. 21, n. 5, p. 364-370, 2018. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000462. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29601492/>. Acesso em: 14 ago. 2024.

SANCHES, F. S. F.; DANTAS, A. S.; SOUZA, R. G.; SANT'ANNA, C. de C. **Implicações do uso prolongado de inibidores da bomba de prótons relacionados à suscetibilidade de doenças**. 2021. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR*, vol.37, n.2, p. 75-83. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/download-3900>. Acesso em: 5 ago. 2024.

SANTANA, R; BARBOSA, B S D; NASCIMENTO, E S; SOUZA, P C; CAVALCANTI, N; QUIÑONES, E M. **Disbiose intestinal e uso de prebióticos e probióticos como promotores da saúde humana**. *Revista Higei@*, v. 2, n. 3, 2018. Disponível em: <http://periodicos.unimesvirtual.com.br/index.php/higeia/index>. Acesso em: 28 jun. 2024.

SCHMIDT L., SODER, T. F., DEON, R. G., & BENETTI, F. (2018). **Obesidade e sua relação com a microbiota intestinal**. *Revista Interdisciplinar De Estudos Em Saúde*, 6(2). <https://doi.org/10.33362/ries.v6i2.1089>. Disponível em: <https://periodicos.uniarp.edu.br/index.php/ries/article/view/1089>. Acesso em: 18 ago. 2024.

SILVA, D. M. C.; SANTOS, T. S. S.; CONDE, W. L.; SLATER, B. **Estado nutricional e risco metabólico em adultos: associação com a qualidade da dieta medida pela ESQUADA**. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 24, e210019, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/rbepid/2021.v24/e210019/>. Acesso em: 18 mai. 2024.

SILVA, N O.; NETO, U F. **Sistema imune do intestino delgado: conceitos atuais**. Instituto de Gastroenterologia de São Paulo. Jul. 2018. Disponível em:

<https://www.igastroped.com.br/sistema-imune-do-intestino-delgado/>. Acesso em: 06 mai 2024.

SILVEIRA-NUNES, G.; DURSO, D. F.; OLIVEIRA JR, L. R. A.; CUNHA, E. H. M.; MAIOLI, T. U.; VIEIRA, A. T.; SPEZIALI, E.; CORRÊA-OLIVEIRA, R.; MARTINS-FILHO, O. A.; TEIXEIRA-CARVALHO, A.; FRANCESCHI, C.; RAMPPELLI, S.; TURRONI, S.; BRIGIDI, P.; FARIA, A. M. C. **Hipertensão arterial está associada à disbiose e inflamação da microbiota intestinal em população brasileira**. *Journal of Hypertension*, [S.l.], v. 38, n. 6, p. 1031-1041, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002387>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32226382/>. Acesso em: 18 ago. 2023.

SOMMER, F., Bäckhed, F. **The gut microbiota — masters of host development and physiology**. *Nat Rev Microbiol* 11, 227–238 (2013). <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2974#citeas>. Acesso em: 12 mar. 2024.

STOLFI, C.; MARESCA, C.; MONTELEONE, G.; LAUDISI, F. **Implication of Intestinal Barrier Dysfunction in Gut Dysbiosis and Diseases**. *Biomedicines* 2022, 10, 289. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020289>. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/index.php/RevEnvelhecer/article/view/59125/40728>. Acesso em: 6 jul. 2024.

TAVARES, F. T. L.; SANTOS, T. S.; ROCHA, A. L. C. **A importância dos probióticos e prebióticos na saúde nutricional**. *Research, Society and Development*, v. 13, n. 9, p. e0713946712, 2024. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/36289/30380/401206>. Acesso em: 5 mai. 2024.

TAVELLA, T.; RAMPPELLI, S.; GUIDARELLI, G.; BAZZOCCHI, A.; GASPERINI, C.; PUJOS-GUILLOT, E.; COMTE, B.; BARONE, M.; BIAGI, E.; CANDELA, M.; NICOLETTI, C.; KADI, F.; BATTISTA, G.; SALVIOLI, S.; O'TOOLE, P. W.; FRANCESCHI, C.; BRIGIDI, P.; TURRONI, S.; SANTORO, A. **Elevated gut microbiome abundance of Christensenellaceae, Porphyromonadaceae and Rikenellaceae is associated with reduced visceral adipose tissue and healthier**

metabolic profile in Italian elderly. *Gut Microbes*, v. 13, n. 1, p. 1-15, 2021. DOI: 10.1080/19490976.2021.1880221. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33557667/>. Acesso em: 15 ago. 2024.

THE JAMOVİ PROJECT (2021). Jamovi. (Version 1.6) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.

TIGUMAN, G. M. B.; BIASE, T. M. M. A.; SILVA, M. T.; GALVÃO, T. F. **Prevalência e fatores associados à polifarmácia e potenciais interações medicamentosas em adultos na cidade de Manaus: estudo transversal de base populacional, 2019.** *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 31, n. 1, p. e2021691, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ress/a/mNGQVjQMr4G55swJsDxDDYx/>. Acesso em: 15 ago. 2024.

TOLHURST, G.; HEFFRON, H.; LAM, Y. S.; PARKER, H. E.; HABIB, A. M.; DIAS, A. A.; RICHARDSON, P. R.; REIMANN, F.; GRIBBLE, F. M. **Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2.** *Diabetes*, v. 61, n. 2, p. 364-371, 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3266401/>. Acesso em: 12 ago. 2024.

TOMASELLO, G.; MESSINA, A.; GIACOMO, C. D.; FIORENTINA, E.; LA ROCCA, A. M.; MILAZZO, M.; CARINI, F.; DAMIANO, C.; ZAMBELLI, F. **Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases.** *World Journal of Gastroenterology*, v. 22, n. 13, p. 2830-2841, 2016. DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.2830. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27812084/>. Acesso em: 4 jul. 2024.

TOMMASO, N. ; GASBARRINI, A.; PONZIANI, F. **Intestinal Barrier in Human Health and Disease.** *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 12836. <https://doi.org/10.3390/ijerph182312836>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/23/12836>. Acesso: 18 jul. 2024.

VALLIANOU, N. G.; STRATIGOU, T.; TSAGARAKIS, S. **Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes.** *Frontiers in Nutrition*, v. 7, p. 202, 2020. DOI: 10.3389/fnut.2020.000202. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.000202/full>. Acesso em: 10 jun. 2024.

VIANA, J.C.S. **Modulação da microbiota intestinal com antibióticos e seus efeitos sobre a hiperglicemia induzida por atorvastatina em camundongos ob/ob**. 2018. Tese de Doutorado em Ciências da Saúde - Universidade de Brasília, 2018. Disponível em: <http://www.realp.unb.br/jspui/handle/10482/32776>. Acesso: 5 abr. 2024.

WANG, S.-C.; CHEN, Y.-C.; CHEN, S.-J.; LEE, C.-H.; CHENG, C.-M. **Alcohol addiction, gut microbiota, and alcoholism treatment: A review**. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 17, n. 15, p. 5528, 2020. DOI: 10.3390/ijerph17155528. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32899236/>. Acesso em: 1 ago. 2024.

WANG, X.; LIU, K.; SHIRAI, K.; TANG, C.; HU, Y.; WANG, Y.; HAO, Y.; DONG, J.-Y. **Prevalence and trends of polypharmacy in U.S. adults, 1999-2018**. *Journal of the American Geriatrics Society*, v. 71, n. 7, p. 2227-2238, 2023. DOI: 10.1111/jgs.17996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37434230/>. Acesso em: 6 mai. 2024.

WANNMACHER, Lenita. **Estatinas: uso racional na cardiopatia isquêmica**. Ministério da Saúde, p. 1-6, 2004. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/>. Acesso em: 15 mai. 2024.

WEERSMA, RK.; ZHERNAKOVA, A.; FU, J. **Interaction between drugs and the gut microbiome**. *Gut* 2020;69:1510–1519. doi:10.1136/gutjnl-2019-320204. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409589/>. Acesso: 22 jul. 2024.

WEISS, G. A.; HENNET, T. **Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis**. *Frontiers in Microbiology*, v. 8, p. 1033, 2017. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01033. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28352996/>. Acesso em: 22 ago. 2024.

WHO. **The World Health Report 2000: Health systems: improving performance**. Geneva: World Health Organization, 2000. Disponível em: <https://www.who.int/whr/2000/en/>. Acesso em: 19 mar. 2024.

WHO. ***The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope.*** Geneva: World Health Organization, 2001. Disponível em: <https://www.who.int/whr/2001/en/>. Acesso em: 12 abr. 2024.

WHO. ***The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life.*** Geneva: World Health Organization, 2002. Disponível em: <https://www.who.int/whr/2002/en/>. Acesso em: 11 jul. 2024.

YU, X.; GURRY, T.; NGUYEN, L. T. T.; RICHARDSON, H. S.; ALM, E. J. ***Prebiotics and community composition influence gas production of the human gut microbiota.*** *Nature Communications*, v. 11, n. 1, p. 1-11, 2020. DOI: 10.1038/s41467-020-17990-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32900799/>. Acesso em: 20 ago. 2024.

ZANELLO, V; FIUZA, G; COSTA, H B. ***Saúde mental e gênero: facetas gendradas do sofrimento psíquico.*** *Fractal: Revista de Psicologia*, v. 26, n. 2, p. 269-276, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/fractal/a/7ZzRG6HkzvbGYj35qZXNzyP/>. Acesso em: 12 ago. 2024.

ZHANG, Y; HU, L.; HU, B.; ZHANG, L.; HU, Y.; ZHANG, Y.; ZHANG, R.; YU, H.; LIU, D.; WANG, X.; LIN, O.; GONG, Y.; LI, C.; LI, J. ***Role of gut microbiota and metabolomics in the lipid-lowering efficacy of statins among Chinese patients with coronary heart disease and hypercholesterolemia.*** *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 14:1408581. doi: 10.3389/fcimb.2024.1408581, 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-and-infection-microbiology/articles/10.3389/fcimb.2024.1408581/full> .Acesso em: 8 ago. 2024.

ANEXOS

ANEXO A

Questionário de hiperpermeabilidade intestinal

1. Você apresenta diarreia (fezes líquidas e soltas) ou constipação intestinal (evacuar menos de 3 vezes por semana)?
 - ☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente
 - ☐ 1 – sintoma leve/ocasional
 - ☐ 2 – sintoma moderado/frequente
 - ☐ 3 – sintoma severo/muito frequente
2. Você apresenta dor ou distensão abdominal (sente a região da barriga maior que o natural, mais inchada)?
 - ☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente
 - ☐ 1 – sintoma leve/ocasional
 - ☐ 2 – sintoma moderado/frequente
 - ☐ 3 – sintoma severo/muito frequente
3. Você apresenta muco ou sangue nas fezes?
 - ☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente
 - ☐ 1 – sintoma leve/ocasional
 - ☐ 2 – sintoma moderado/frequente
 - ☐ 3 – sintoma severo/muito frequente
4. Você apresenta dor ou inchaço nas articulações ou artrite?
 - ☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente
 - ☐ 1 – sintoma leve/ocasional
 - ☐ 2 – sintoma moderado/frequente
 - ☐ 3 – sintoma severo/muito frequente
5. Você apresenta fadiga (cansaço) frequente ou crônica?
 - ☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente
 - ☐ 1 – sintoma leve/ocasional
 - ☐ 2 – sintoma moderado/frequente
 - ☐ 3 – sintoma severo/muito frequente
6. Você apresenta alergias, intolerâncias e sensibilidades alimentares?
 - ☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente

☐ 1 – sintoma leve/ocasional

☐ 2 – sintoma moderado/frequente

☐ 3 – sintoma severo/muito frequente

7. Você apresenta congestão nasal (nariz entupido) ou dos seios nasais?

☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente

☐ 1 – sintoma leve/ocasional

☐ 2 – sintoma moderado/frequente

☐ 3 – sintoma severo/muito frequente

8. Você apresenta asma ou alergia nas vias aéreas?

☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente

☐ 1 – sintoma leve/ocasional

☐ 2 – sintoma moderado/frequente

☐ 3 – sintoma severo/muito frequente

9. Você apresenta eczema (lesões na pele) ou urticária (coceira)?

☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente

☐ 1 – sintoma leve/ocasional

☐ 2 – sintoma moderado/frequente

☐ 3 – sintoma severo/muito frequente

10. Você apresenta confusão, memória ruim ou alteração de humor?

☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente

☐ 1 – sintoma leve/ocasional

☐ 2 – sintoma moderado/frequente

☐ 3 – sintoma severo/muito frequente

11. Você apresenta inflamações frequentes ou crônicas?

☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente

☐ 1 – sintoma leve/ocasional

☐ 2 – sintoma moderado/frequente

☐ 3 – sintoma severo/muito frequente

12. Você faz uso de antiinflamatórios?

☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente

☐ 1 – sintoma leve/ocasional

☐ 2 – sintoma moderado/frequente

☐ 3 – sintoma severo/muito frequente

13. Você possui história de uso de antibióticos?

- ☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente
- ☐ 1 – sintoma leve/ocasional
- ☐ 2 – sintoma moderado/frequente
- ☐ 3 – sintoma severo/muito frequente

14. Você realiza consumo de álcool frequente ou o seu uso lhe faz mal?

- ☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente
- ☐ 1 – sintoma leve/ocasional
- ☐ 2 – sintoma moderado/frequente
- ☐ 3 – sintoma severo/muito frequente

15. Você apresenta doenças inflamatórias intestinais (Retocolite ulcerativa, Doença de Crohn ou Doença Celíaca)?

- ☐ 0 – sintoma ausente ou raramente presente
- ☐ 1 – sintoma leve/ocasional
- ☐ 2 – sintoma moderado/frequente
- ☐ 3 – sintoma severo/muito frequente

Interpretação

1 - 5 pontos: tratamento de hiperpermeabilidade intestinal provavelmente tem baixa prioridade

6 – 10 pontos: possivelmente trata-se de um paciente com leve hiperpermeabilidade intestinal

11 – 19 pontos: tratamento de hiperpermeabilidade intestinal deve ter prioridade moderada neste paciente.

> 20 pontos: tratamento de hiperpermeabilidade intestinal deve ter alta prioridade neste paciente.

Fonte: Lipsky, 2000.

APÊNDICES

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO ESCOLA DE NUTRIÇÃO

DEPARTAMENTO DE NUTRIÇÃO CLÍNICA E SOCIAL

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa intitulado **“SINAIS E SINTOMAS SUGESTIVOS DE DISBIOSE E HIPERPERMEABILIDADE INTESTINAL EM ADULTOS E IDOSOS USUÁRIOS DE POLIFARMÁCIA”**, coordenado pela professora Mayla Cardoso Fernandes Toffolo, da Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto. Este estudo tem como objetivo será investigar a prevalência de sinais e sintomas sugestivos de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal em indivíduos adultos e idosos, usuários de polifarmácia. Para isso, o consentimento será previamente apresentado e, caso, concorde em participar, será considerado anuência quando responder ao questionário da pesquisa. Caso aceite participar desta pesquisa, você preencherá um questionário on-line (via Google Forms) no qual responderá perguntas sobre questionário será composto por questões sociodemográficas, consumo alimentar, hábitos de vida, uso de medicação e sintomas gastrointestinais e instrumento para análise de hiperpermeabilidade intestinal. No final do estudo, ou assim que disponível, você será informado sobre seus resultados (estado nutricional, consumo alimentar, sinais de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal). Todas as informações obtidas serão confidenciais e sua divulgação científica ocorrerá de forma coletiva e, nunca individualmente, ou de forma que permita a sua identificação. Os resultados serão divulgados em meios científicos, os quais servirão para uma melhor tomada de decisão dos profissionais da saúde contribuindo para o aumento da qualidade de vida de adultos e idosos usuários de polifarmácia e portadores de sinais e sintomas sugestivo de disbiose e hiperpermeabilidade intestinal. A pesquisadora responsável fará o download dos dados coletados para um dispositivo eletrônico pessoal (pendrive) assim que a coleta de dados for finalizada; os dados serão armazenados por no mínimo 5 anos ou até que os estudos sejam publicados em meios científicos e apenas os pesquisadores envolvidos terão acesso aos mesmos; após será apagado

todo e qualquer registro do instrumento questionário e suas respostas do Google Forms. A pesquisa emprega um questionário on-line, portanto, recorre ao ambiente virtual para a coleta de dados. O instrumento de pesquisa utiliza a plataforma Google Forms, da empresa multinacional de serviços online e software, Google LLC. A plataforma e a empresa têm uma boa reputação, mas a pesquisadora responsável não tem controle de como a empresa Google utiliza os dados que colhe dos participantes que respondem ao questionário. A política de privacidade da empresa está disponível em: <https://www.google.com/intl/pt-BR/policies/privacy/archive/20141219/>. Se você não se sentir seguro quanto às garantias da empresa em relação a proteção da sua privacidade, você deve cessar a sua participação, sem nenhum prejuízo. Caso concorde em participar, será considerado anuência quando responder ao questionário. Esta pesquisa, por não possuir métodos invasivos, apresenta pequenos riscos e desconfortos, como cansaço ou aborrecimento ao responder o questionário, os quais serão minimizados, pela coleta através de um questionário estruturado online via Google Forms. Além disso, você possui a liberdade de não responder questões constrangedoras e possui o direito de não responder qualquer questão, sem necessidade de explicação ou justificativa. Como benefício, a avaliação dos questionários oferecerá o conhecimento sobre o seu estilo de vida, o que fornecerá subsídios para uma intervenção clínica e nutricional mais individualizada. No entanto, você é livre para decidir participar ou não deste estudo, e para recusar a continuar em qualquer etapa da execução do mesmo, sem que isso lhe cause nenhum prejuízo, econômico ou pessoal, não interferindo, inclusive, em seu atendimento na unidade de saúde. Para isso, basta declarar a retirada do consentimento através do mayla.toffolo@ufop.edu.br. Nesse caso, a pesquisadora responsável afiança que dará a ciência do seu interesse de retirar o consentimento de utilização de seus dados em resposta ao e-mail. Todos os procedimentos serão gratuitos e não haverá nenhum tipo de remuneração para sua participação. Caso você, participante, sofra algum dano decorrente dessa pesquisa, os pesquisadores garantem indenizá-lo por todo e qualquer gasto ou prejuízo. Caso você aceite participar, é muito importante que guarde em seus arquivos uma cópia deste TCLE. Se for de seu interesse, o TCLE poderá ser obtido também na sua forma física, bastando uma simples solicitação através do endereço de e-mail: mayla.toffolo@ufop.edu.br. Nesse caso, se perder a sua via física, poderá ainda

solicitar uma cópia do documento à pesquisadora responsável. Nos colocamos à disposição para quaisquer esclarecimentos. Em caso de dúvida, entre em contato conosco, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto:

- Dúvidas sobre o projeto: Prof^a. Mayla Cardoso Fernandes Toffolo – mayla.toffolo@ufop.edu.br – Telefone: (32) 988350004
- Dúvidas sobre questões éticas: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ouro Preto (situado no Centro de Convergência, Campus Universitário, UFOP.) pelo telefone (31) 3559-1368 ou pelo email: cep.propp@ufop.edu.br Os Comitês de Éticas em Pesquisa no Brasil (CEP e CONEP) revisam os projetos de pesquisa conduzidos pelas instituições de ensino e pesquisa, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários, além de promoverem a sobre a ética na ciência, receber denúncias e requerer a sua apuração.

Se optar por participar da pesquisa, peço-lhe que escolha a opção **aceito participar** ao final deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Declaro ter sido informado a respeito do que li ou do que foi lido para mim sobre a pesquisa. Ficaram claros para mim quais são os objetivos do estudo, e quais dados serão coletados, seus riscos e desconfortos. Declaro ciente que todas as informações são confidenciais e que eu tenho a garantia de esclarecimento de qualquer dúvida. Sei que a minha participação não terá despesas, nem remuneração e que estão preservados os meus direitos. Assim, concordo voluntariamente e consinto na minha participação no estudo, sendo que poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem quaisquer prejuízos. Afirmo também que recebi uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por mim e pelos _____ pesquisadores.

Nome: _____

Assinatura _____

Data: ____/____/____

Declaro que obtive de forma voluntária o **Consentimento Livre e Esclarecido** para participação neste estudo. _____

APÊNDICE II

No formulário digital haverá uma descrição inicial, antes dos questionamentos, para participação da pesquisa apenas entre aqueles que usam no mínimo 4 medicamentos de forma contínua.

Identificação sociodemográfica e dados antropométricos:

1. Nome completo: _____
2. Data de nascimento: _____ Idade: _____
3. Sexo: () feminino () masculino
4. Peso atual (Kg): _____ altura atual(m) : _____
5. Escolaridade:
 - Analfabeto/ Fundamental I Incompleto
 - Fundamental I Completo / Fundamental II Incompleto
 - Fundamental II Completo/ Médio Incompleto
 - Médio Completo/ Superior Incompleto
 - Superior Completo

Perguntas sobre medicamentos e suplementos

6. Você possui alguma doença de base? () sim () não
7. Se sim qual (quais) doença(s) possui?

8. Quantos medicamentos você utiliza(ou), de usa de forma contínua (todos os dias) nos últimos 30 dias?

- () 4 a 5
- () 6 a 7
- () mais de 7

9. Os medicamentos utilizados são prescritos por médico ou outro profissional da saúde?

() sim, todos () sim, mas não todos () não, faço uso por conta própria.

10. Assinale abaixo os grupos de medicamentos que você utiliza diariamente (no mínimo nos últimos 30 dias)

- () Anti-hipertensivo (para controle da pressão arterial)
- () Hipoglicemiante (para controle da glicose no sangue)

- ☐ () Estatinas e/ou Fibratos (para controle do colesterol e outras gorduras no sangue)
- ☐ () Analgésicos e Anti-inflamatórios (para controle da dor e inflamação)
- ☐ () Antiácidos e Remédios para gastrite (controle de azia, refluxo e dor no estômago e má digestão)
- ☐ () Vermífugos (para controle de parasitas intestinais)
- ☐ () Antibióticos (para infecções causadas por bactérias)
- ☐ () Anticoncepcionais e Hormônios (Medicamento contraceptivo? Reposição hormonal)
- ☐ () Laxantes (usada para evacuação)
- ☐ () Outros: _____
- ☐ () raramente ou nunca

Perguntas sobre sintomas gastrointestinais (para responder essas perguntas você deverá considerar os sintomas dos últimos 6 meses)

17. Na escala abaixo como você considera suas fezes? (marque apenas 1 alternativa)

- ☐ () Tipo 1 ☐ () tipo 2 ☐ () tipo 3 ☐ () tipo 4 ☐ () tipo 5 ☐ () tipo 6 ☐ () tipo 7

18. Você sente desconforto após a ingestão de algum alimento?

- ☐ () sim qual (quais): _____

☐ () não

19. Você apresenta sangue nas fezes?

- ☐ () sim, frequentemente ☐ () não ☐ () às vezes

20. Você apresenta refluxo gastroesofágico (retorno do conteúdo do estômago para a garganta)?

- ☐ () sim ☐ () não

21. Você apresenta escape fecal (perda fecal na roupa)?

- ☐ () sim ☐ () não