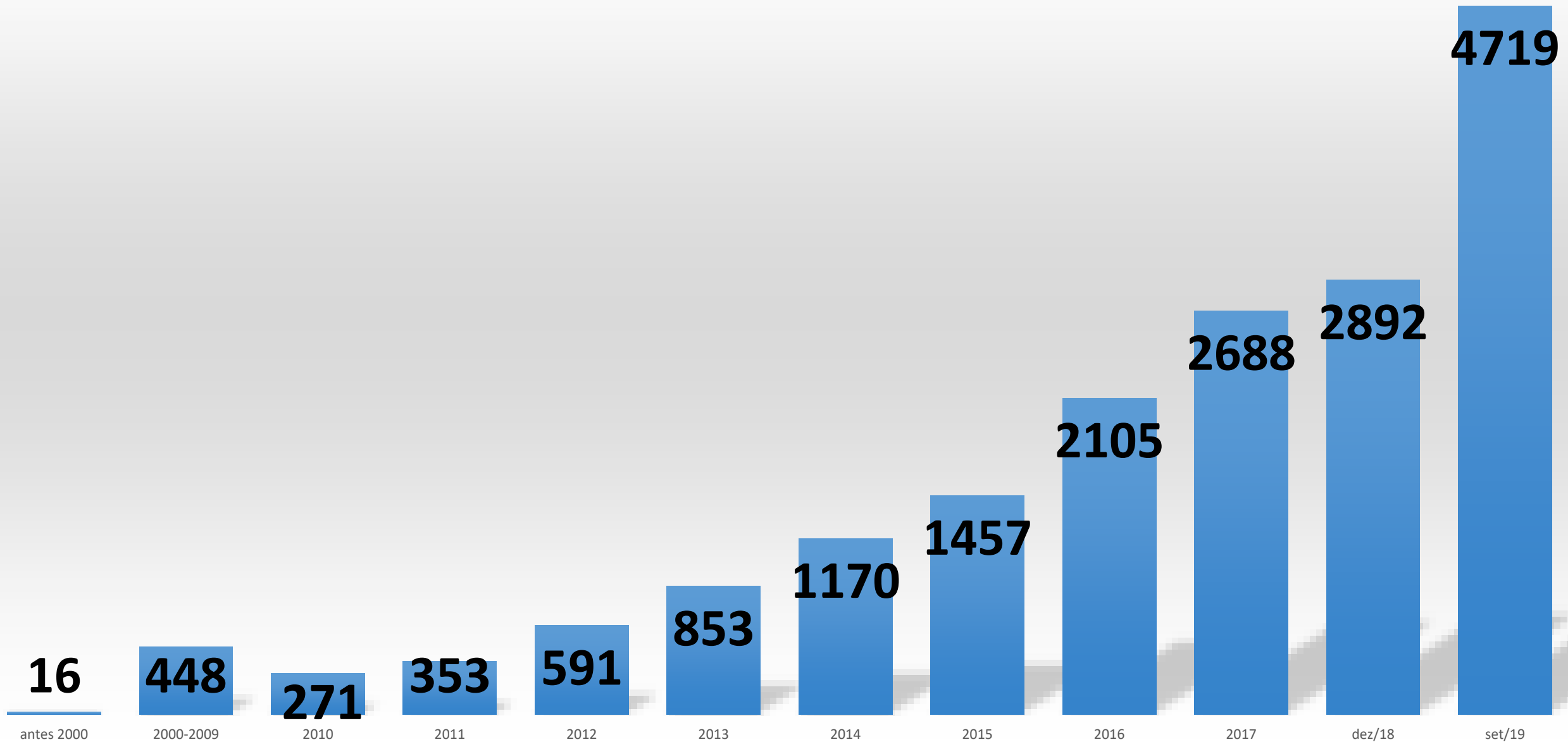


An anatomical illustration of a human torso from the waist up, rendered in a translucent blue color. The internal organs, including the stomach, liver, and intestines, are visible in a pinkish-red hue. The large intestine is prominently shown with its characteristic coiled structure. In the center of the large intestine, there is a glowing, multi-colored sphere representing the microbiome, with shades of yellow, orange, and blue. The background is a solid light blue.

Novas Evidências da microbiota no desenvolvimento Infantil

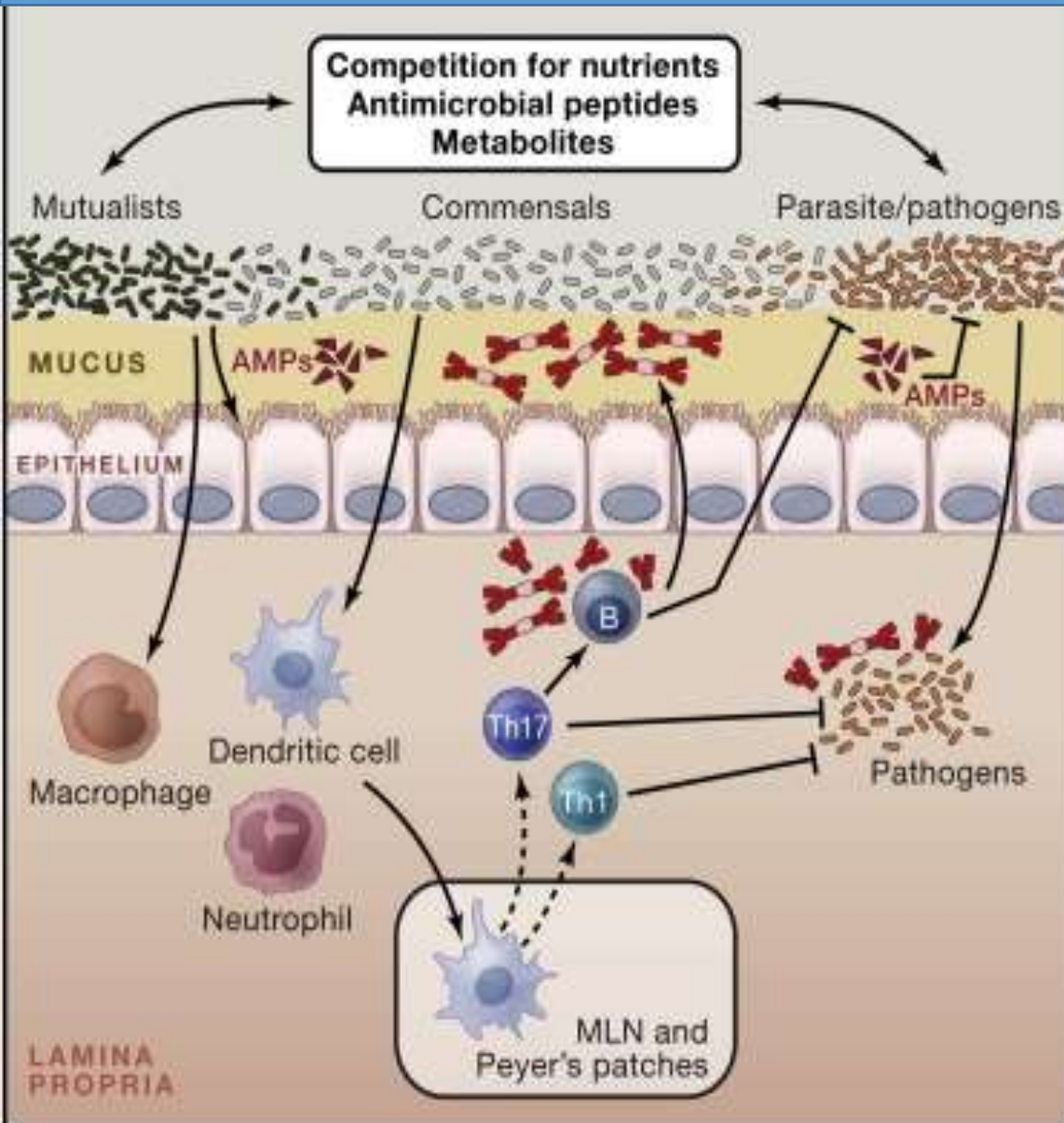
Número de publicações no pubmed
"Gut Microbiota"



Microbiota Intestinal

- Adulto: o número de bactérias no intestino pode chegar **1 trilhão**.
- Indivíduos apresentam composições bacterianas distintas, sendo em parte definidas geneticamente e em outra determinadas por características individuais e ambientais.
- Calcula-se que, existam cerca de mil espécies, distribuídas em mais de 50 diferentes filos.
- Permite absorver nutrientes que normalmente não são absorvidos.
- **Temos 10 bactérias X 1 célula humana**
- Mudanças ao longo da vida contribuem para diferenciação da microbiota entre crianças, adultos e idosos

O papel da microbiota na Imunidade e Inflamação

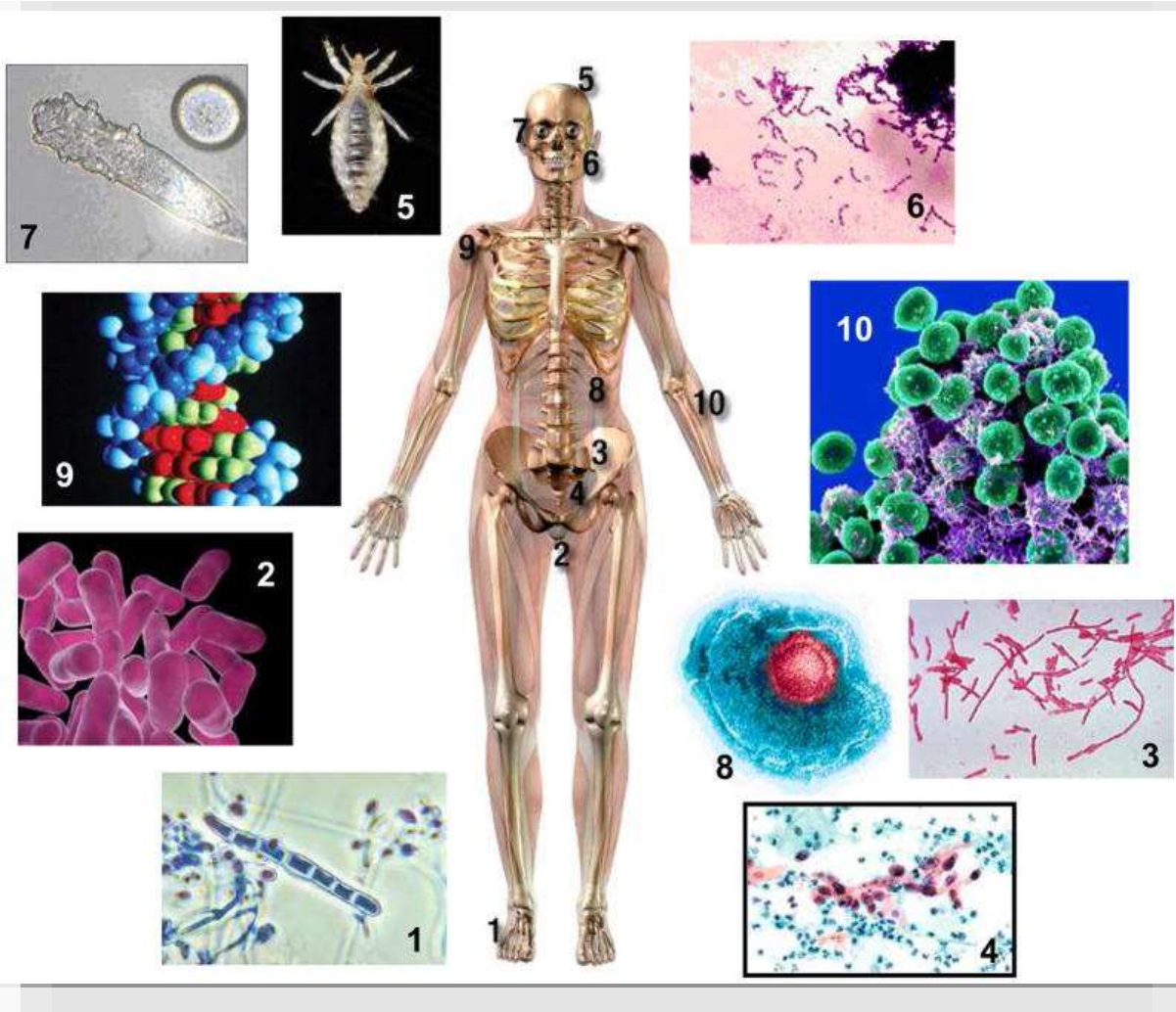


Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation

Yasmine Belkaid^{1,*} and Timothy W. Hand^{1,2}

Microbioma x Microbiota

População inteira de microrganismos e seus elementos genéticos completos que habitam o corpo de uma pessoa.



Vários microrganismos foram intimamente associados com os seres humanos como potenciais agentes patogênicos mutualísticos ou comensais.

Este pool de microrganismos é conhecido como "**microbiota**" e o conjunto dos seus genes é chamado "**microbioma**".

Microbiota então é a população de organismos microscópicos que habitam um órgão do corpo ou parte de uma pessoa.

(HSIEH & VERSALLOVI, 2008; TOJO et al., 2014)

Impacto do microbioma na saúde

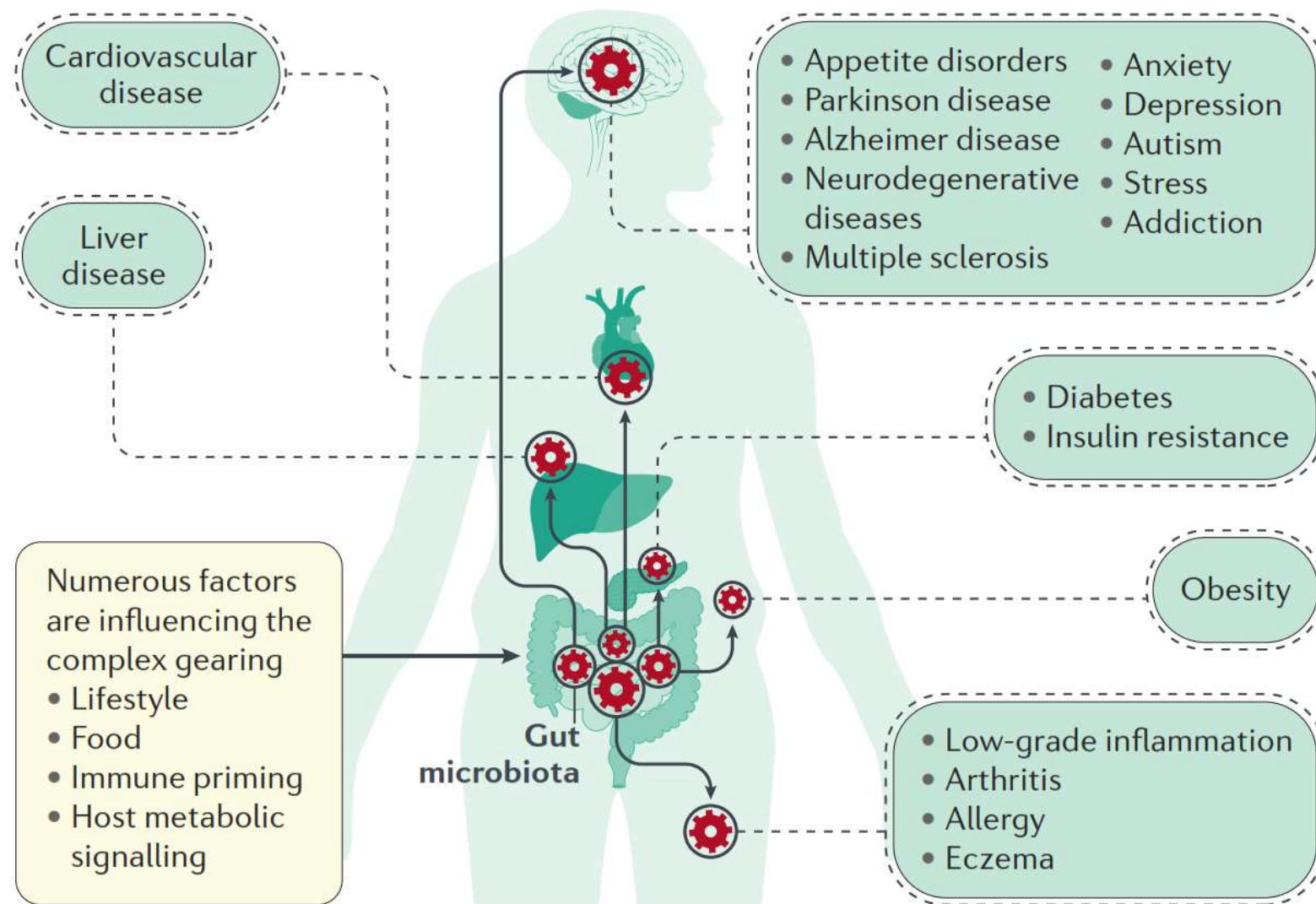
- ❑ A composição da microbiota se dá imediatamente após o nascimento, sendo colonizado por enterobactérias e enterococos.
- ❑ O microbioma continua o desenvolvimento por meio de um processo dinâmico de mudança durante a infância, com redução de aeróbios e anaeróbios facultativos e aumento de anaeróbios obrigatórios.
- ❑ A simbiose promovida pelos microrganismos leva a um equilíbrio essencial **na digestão, desenvolvimento, produção de vitaminas e minerais, modulação da motilidade, proteção contra patógenos e função imunológica;**

Michail, S., Durbin, M., Turner, D., Griffiths, A. M., Mack, D. R., Hyams, J., ... Wine, E. (2012). Alterations in the gut microbiome of children with severe ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 18(10), 1799–1808.

Lyons, J. D., & Coopersmith, C. M. (2017). Pathophysiology of the Gut and the Microbiome in the Host Response. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 18(3_suppl Suppl 1), S46–S49.

Sivamaruthi, B. S., Kesika, P., Suganthi, N., & Chaiyasut, C. (2019). A Review on Role of Microbiome in Obesity and Antiobesity Properties of Probiotic Supplements. *BioMed Research International*, 2019, 1–20.

O papel da microbiota intestinal com todo sistema

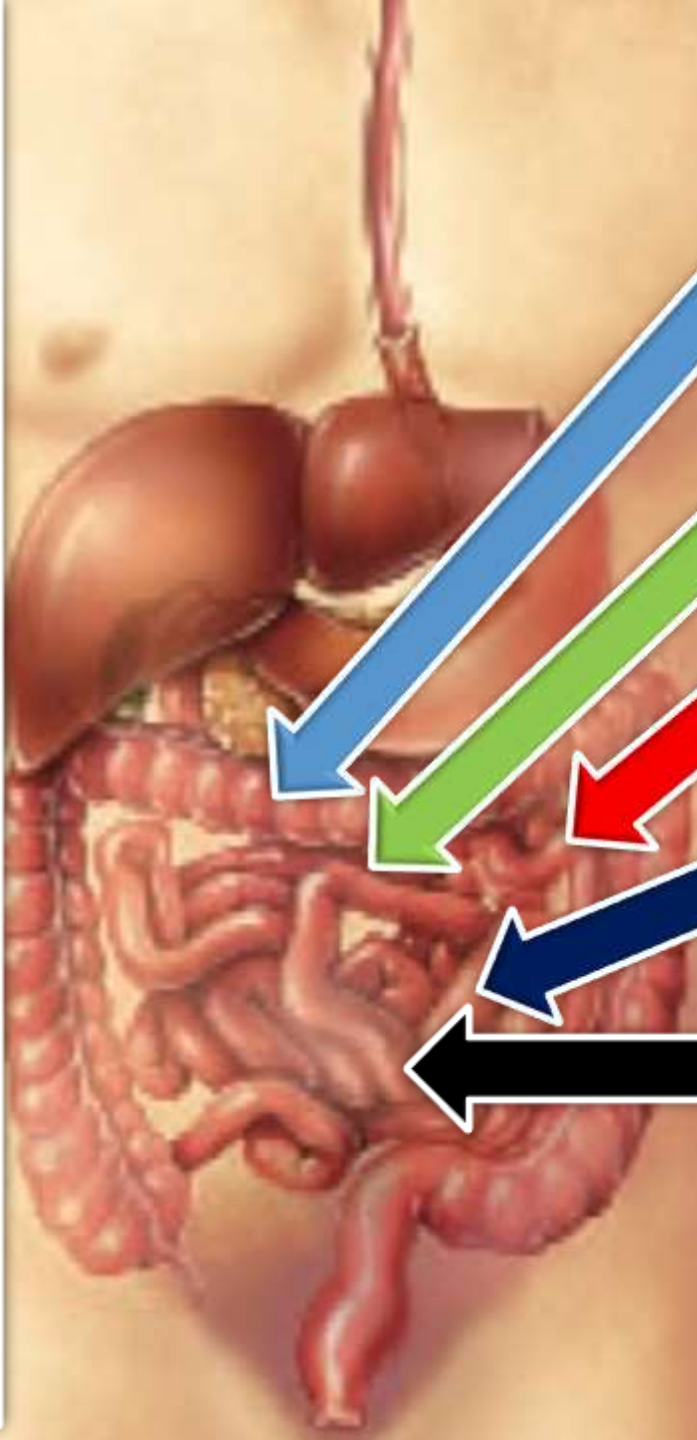


- Poderíamos dizer que a microbiota representa um conjunto múltiplo de "órgãos" em vez de um único órgão;
- Forma um sistema de engrenagem complexo.

Gut microbiota — at the intersection of everything?

(Chong, C., Bloomfield, F. H., & O'Sullivan, J. M. (2018). Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates. *Nutrients*, 10(3), 274.)

Importância da Interação do Intestino e Microbiota



2º maior associação de neurônios do corpo.

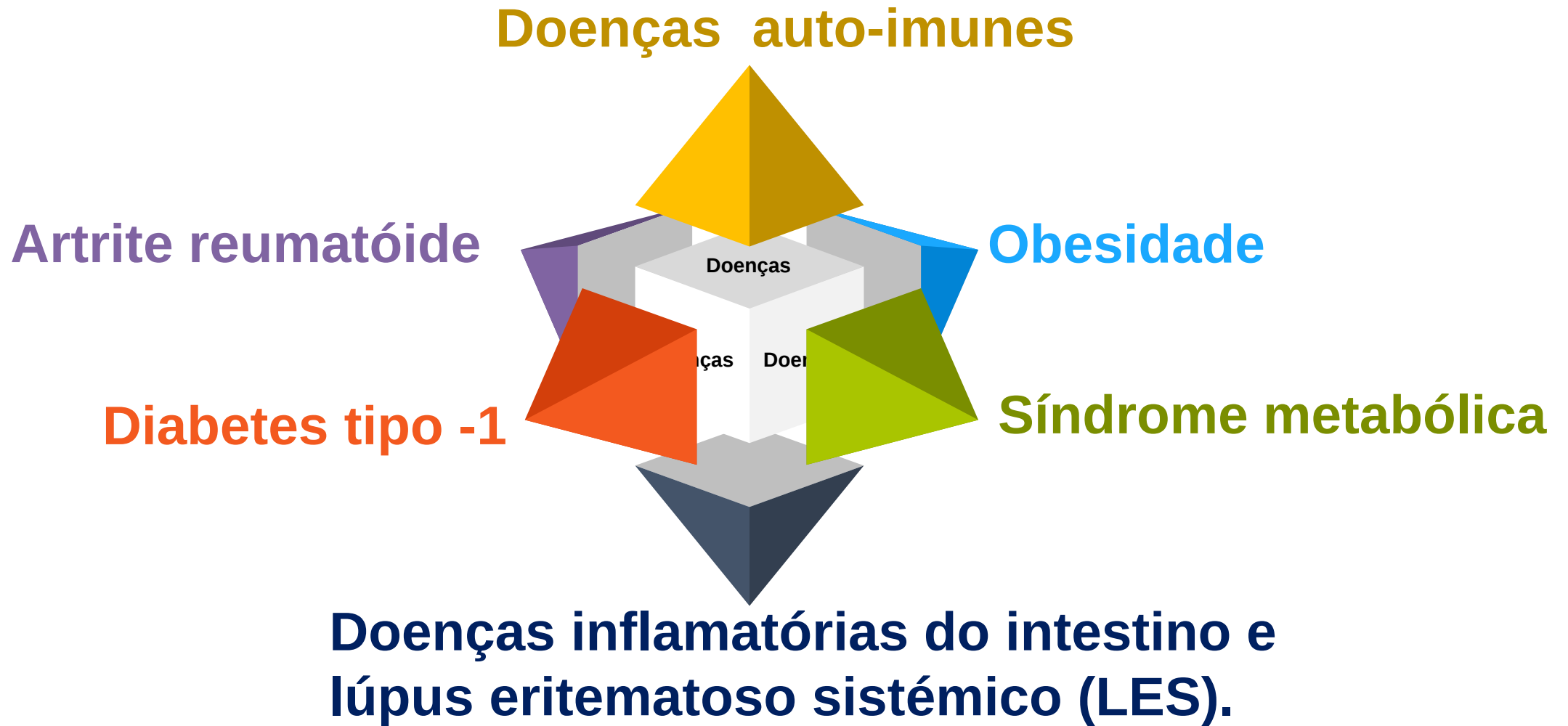
Influencia o desenvolvimento do sistema nervoso e a função cognitiva

A microbiota impulsiona a maturação do sistema imune na infância.

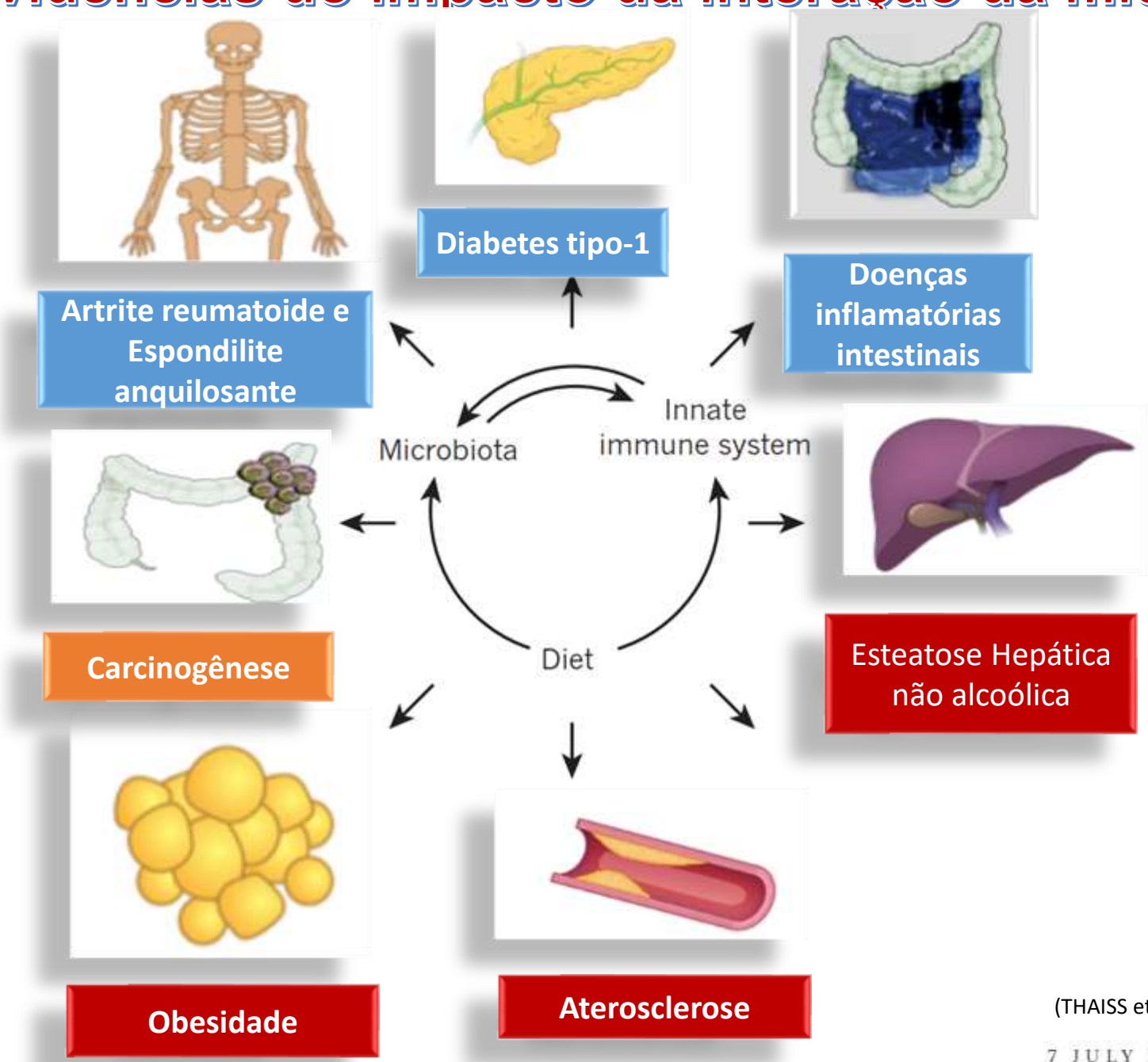
Maior grupo de células do sistema imunológico

Contribui para a manutenção da sua homeostase durante a vida

Algumas desordens que podem estar relacionadas com alterações da Microbiota Intestinal



Mais evidências do impacto da interação da microbiota e hospedeiro:



(THAISS et al., 2016)

Benefícios da modulação da microbiota na pediatria

Diminui o risco da ocorrência de obesidade infantil.

(HSIEH, 2014)

Auxilia o tratamento de doenças alérgicas .

(RUTTEN et al., 2015)

Auxilia no tratamento da síndrome do intestino curto.

(REDDY et al., 2013)

Diminui a incidência de doenças inflamatórias intestinais, obesidade e asma

(ARRIETA et al., 2014)

Fatores fisiológicos que contribuem para diferenciação da microbiota:

pH

Tempo do trânsito alimentar

Disponibilidade das fontes de carbono

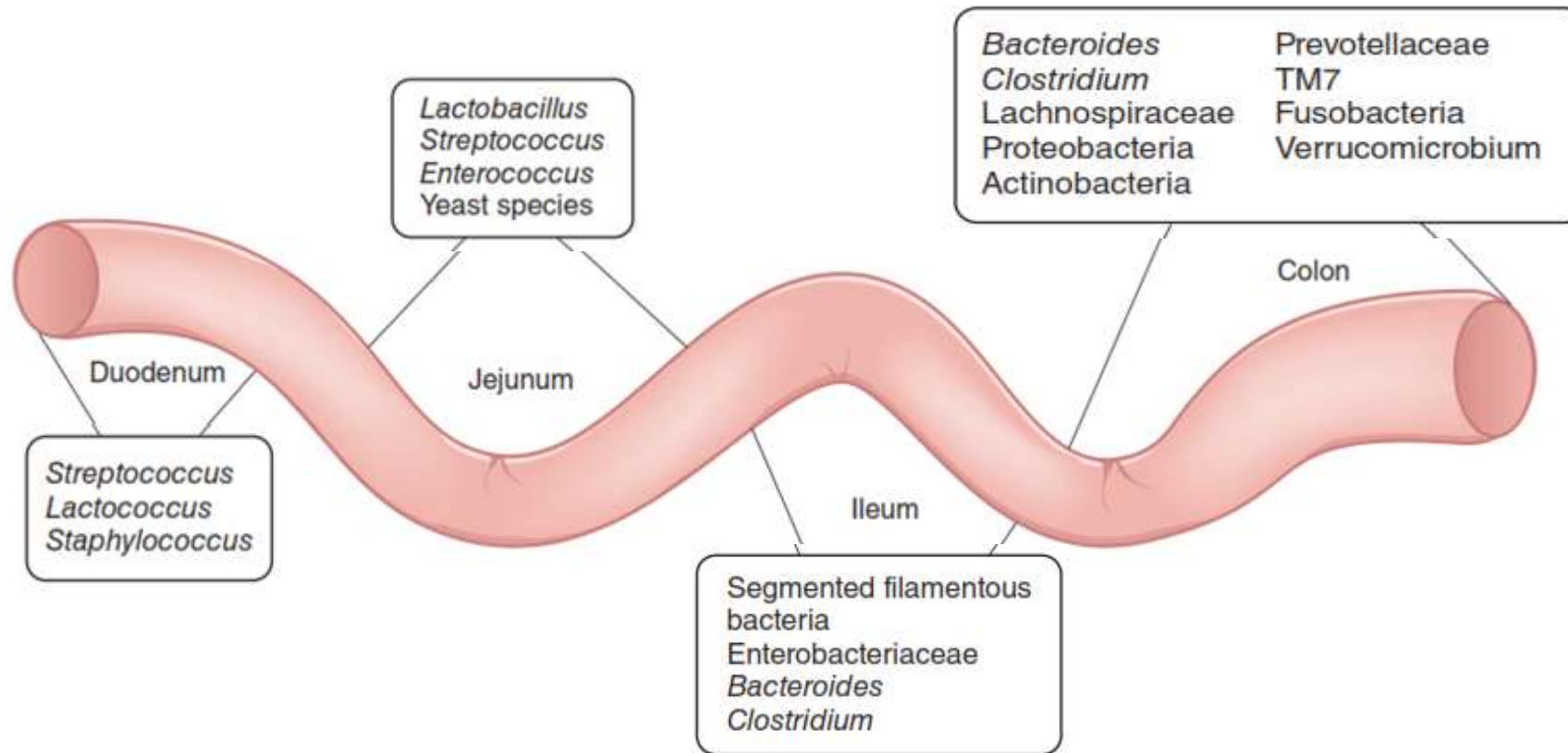


Bile e enzimas digestivas

Disponibilidade de oxigênio

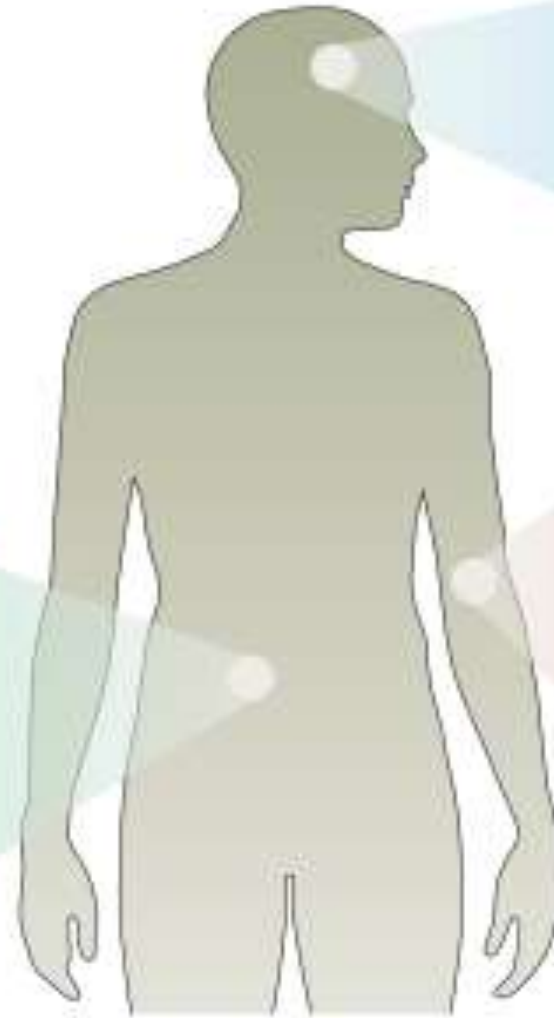
Presença de peptídeos antimicrobianos

Distribuição da Microbiota no Sistema Digestivo:



Aumenta o Número e Diversidade da Microbiota

Microbiota saudável



Cérebro

Microbiota intestinal produzem compostos neuroativos.

Sistema imunológico

Microbiota intestinal regulam sistema imunológico e desenvolvimento.

Trato gastrointestinal

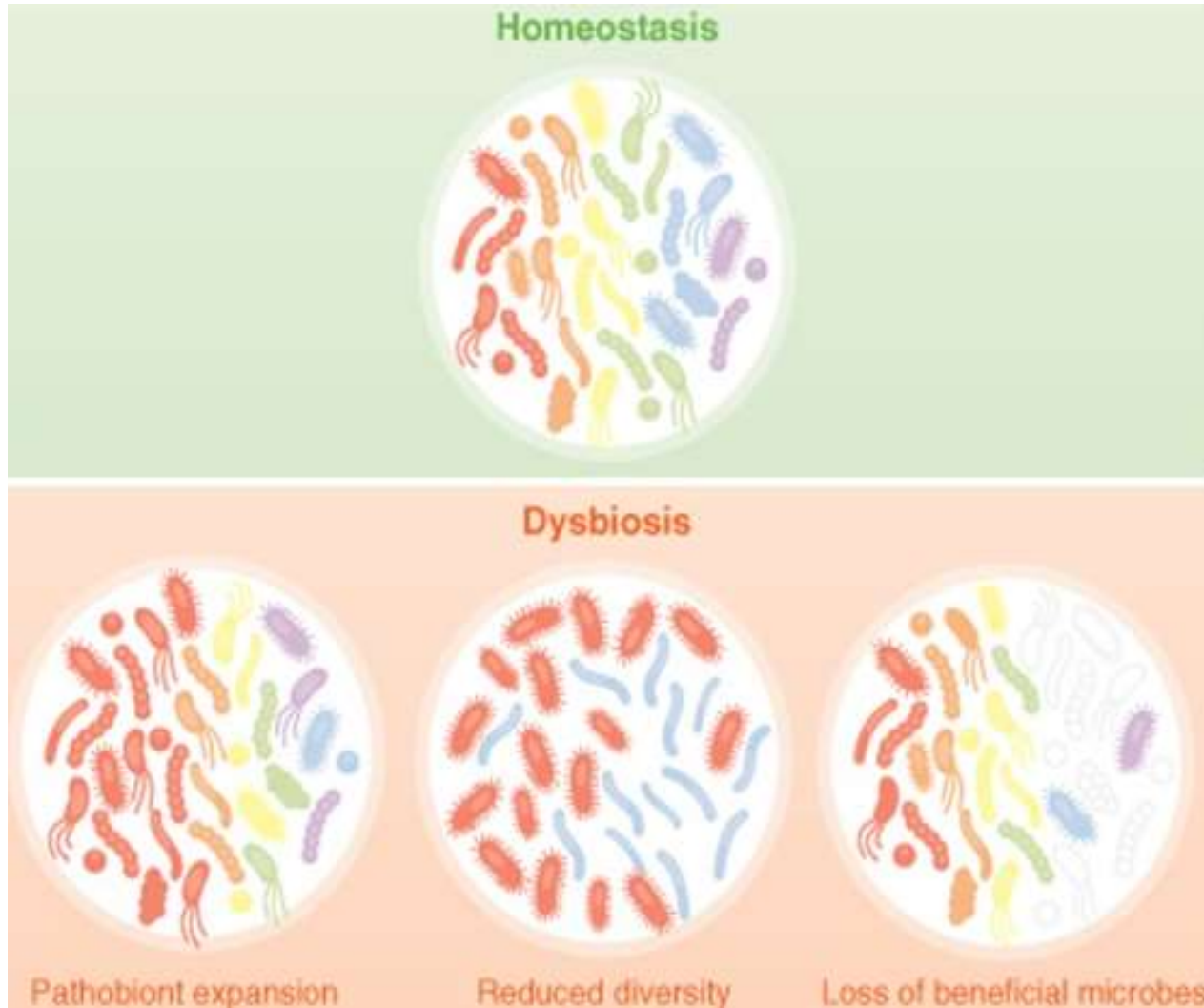
Microbiota influencia saciedade, digestão e resistência contra a colonização, contribui para fornecer nutrientes para epitélio intestinal.

(WIELE et al., 2016)

Disbiose Intestinal:

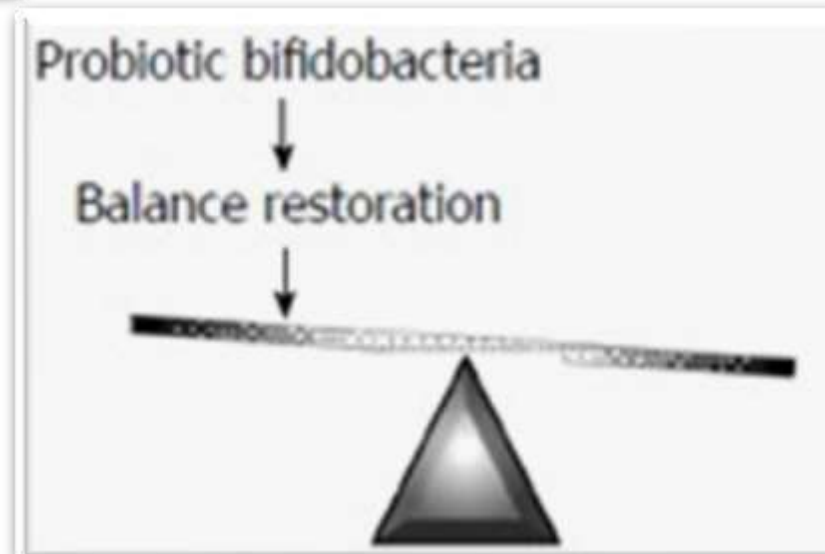
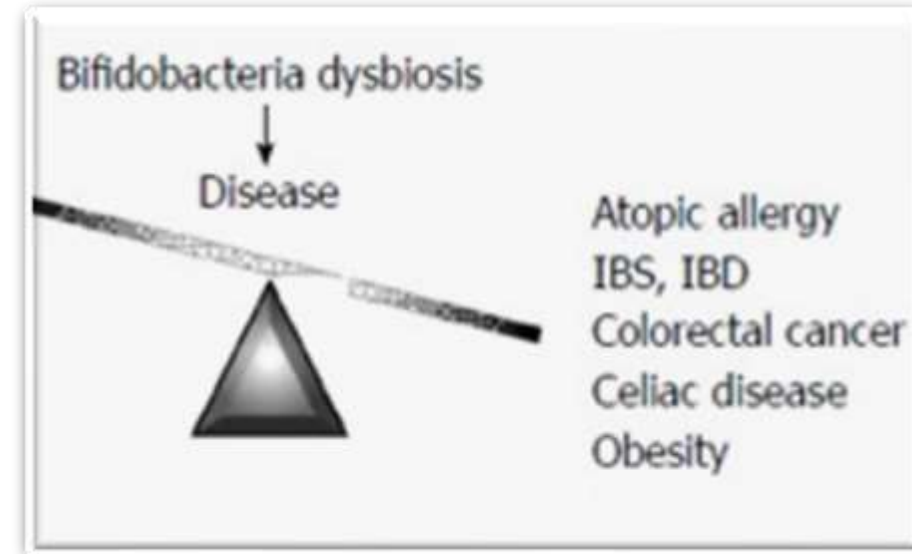
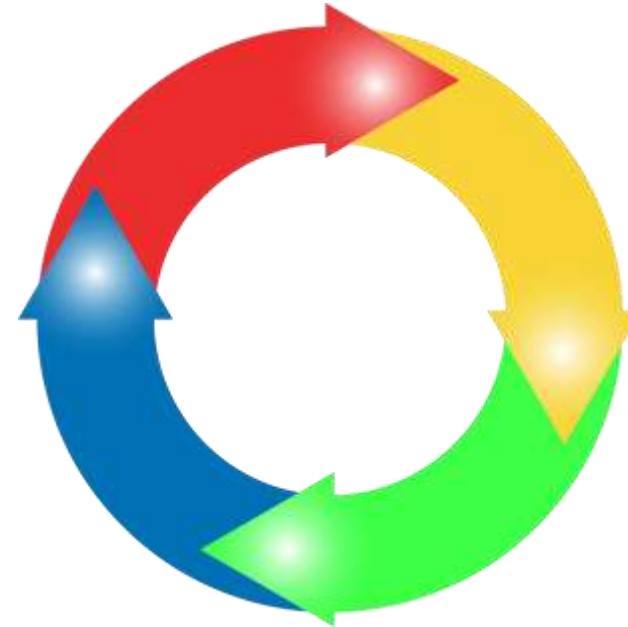
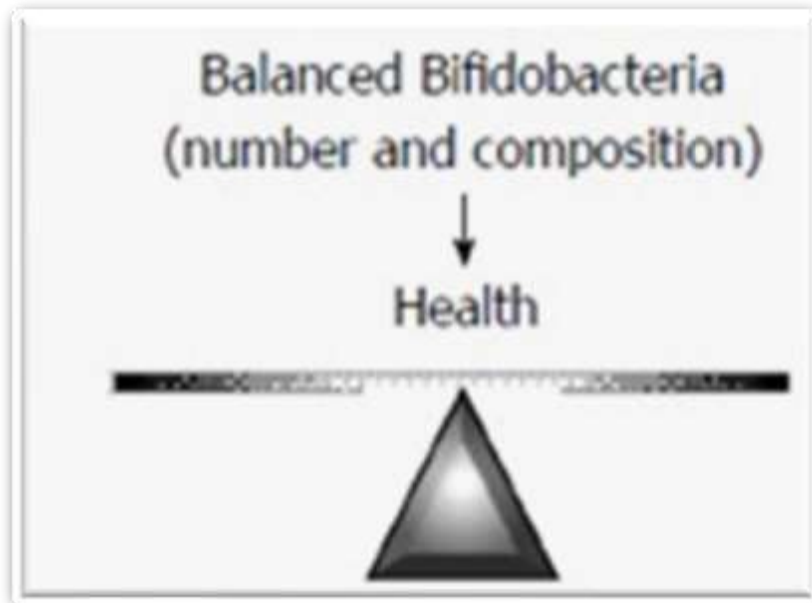
- Em condições saudáveis, existe um equilíbrio entre todos microrganismos presentes no intestino, sendo que as bactérias comensais e mutualísticas estão em maior quantidade (eubiose).
- Quando ocorre desequilíbrio da microbiota favorece o crescimento das bactérias patogênicas e gera um quadro de disbiose, que pode comprometer a saúde do hospedeiro.

Disbiose e seus desfechos no organismo



- ❑ Perda de microrganismos benéficos;
- ❑ Crescimento de patógenos ou microrganismos potencialmente prejudiciais;
- ❑ Perda da diversidade microbiana;

Disbiose e seus desfechos no organismo



(TOJO et al., 2014)

Disbiose e seus desfechos no organismo

Fatores que interferem no microbioma

- O uso de antibióticos podem perturbam a estrutura da microbiota e, posteriormente, a relação entre o sistema imunológico comunidade microbiana que abrigamos;
- Muitos antibióticos têm efeitos duradouros sobre a microbiota, levando à perda permanente de alguns organismos, enquanto outros conseguem persistir;
- A disbiose pode ser um fator preponderante para início e persistência de muitas doenças e alterações metabólicas como a obesidade;

Petersen, C., & Round, J. L. (2014). Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cellular microbiology*, 16(7), 1024–1033.

Pärty, A., Rautava, S., & Kalliomäki, M. (2018). Probiotics on Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*, 10(12), 1836.

Gareau, M. G., Sherman, P. M., & Walker, W. A. (2010). Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 7(9), 503–514.

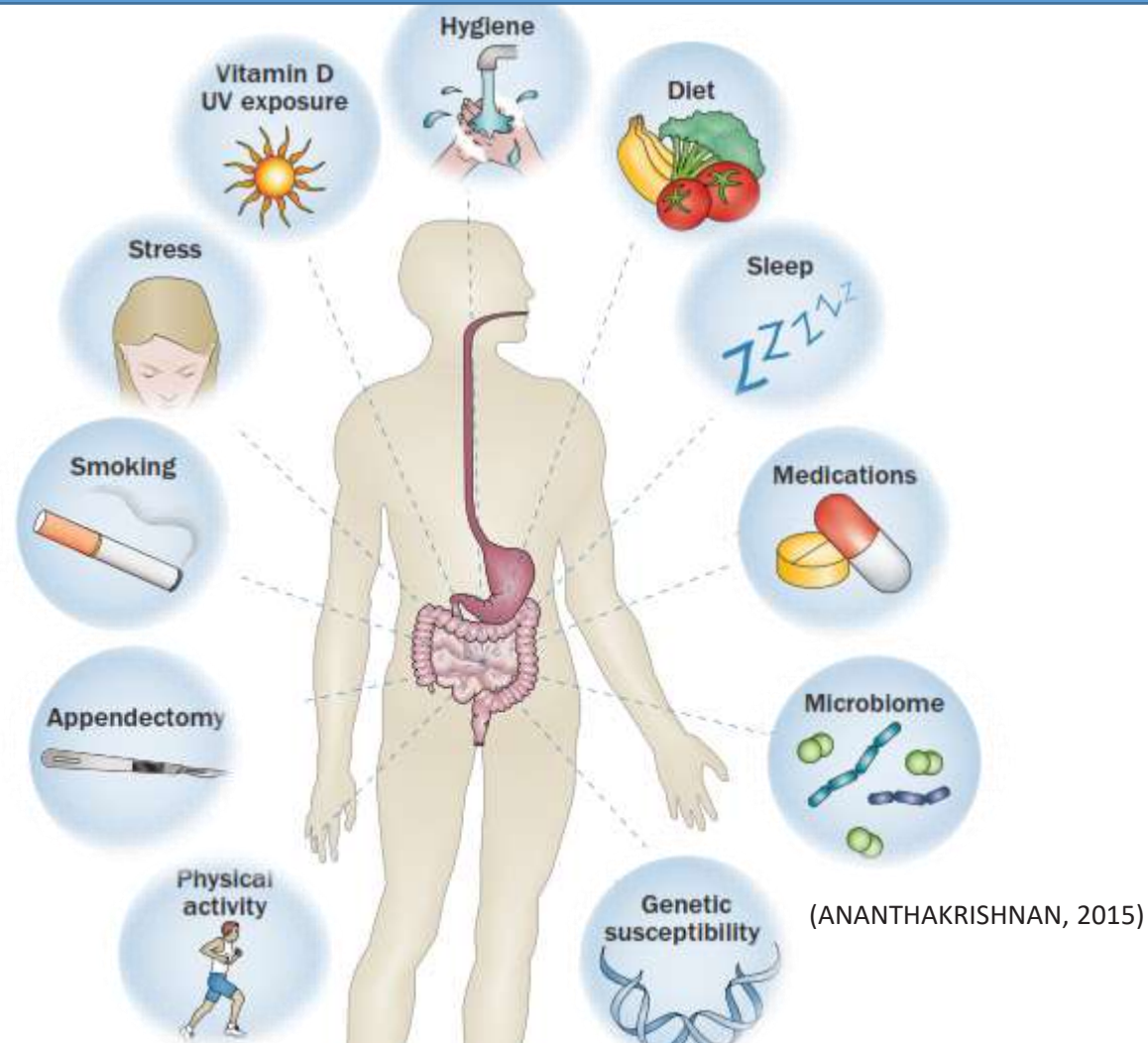
Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G. B., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(3), 521.

Consequências da Disbiose

- ✓ Aumento relativo das proteobactérias e uma redução em espécies de bifidobactérias promove redução da produção de AGCC (ácido graxos de cadeia curta);
- ✓ Provoca estimulação inflamatória;
- ✓ Promove produção de metabolitos pró-inflamatórios;
- ✓ Promove perda de função imuno-reguladora;
- ✓ Diminuição da biodisponibilidade de polifenóis, gorduras insaturadas e antioxidantes, todos os quais podem ajudar a proteger contra o envelhecimento celular neuronal;
- ✓ A inflamação associada à disbiose está fortemente ligada a obesidade e diabetes, ambos os quais têm sido mostrados para **eleva o declínio cognitivo normal**.

(ROGERS et al., 2016; MICHAIL et al., 2012; PETERSEN & ROUND, 2014; FATTORUSSO et al., 2019; LYONS & COOPERSMITH, 2017; Pärtty et al., 2018; GAREAU et al., 20210)

Fatores que causam doenças inflamatórias do intestino e disbiose



(ANANTHAKRISHNAN, 2015)

NATURE REVIEWS | GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY

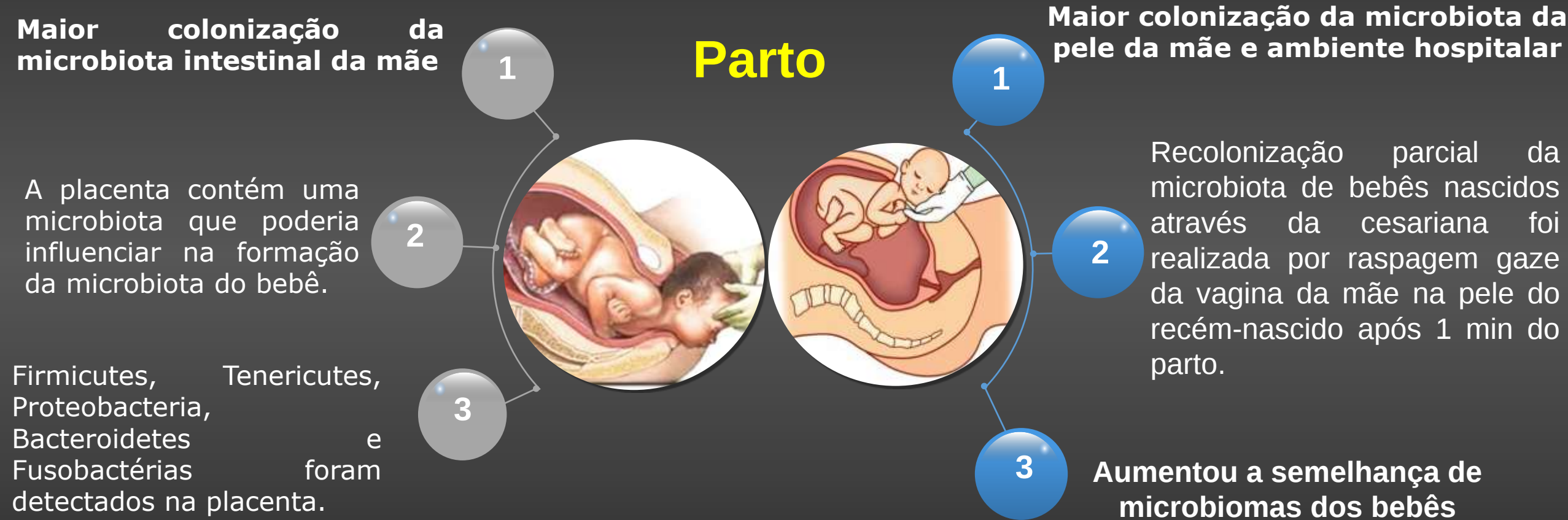
© 2015 Macmillan Publishers Limited. All rights reserved

Chong, C., Bloomfield, F. H., & O'Sullivan, J. M. (2018). Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates. *Nutrients*, 10(3), 274.

Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*, 10(suppl_1), S49–S66.

Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G. B., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(3), 521

Quando começa a formar a microbiota?

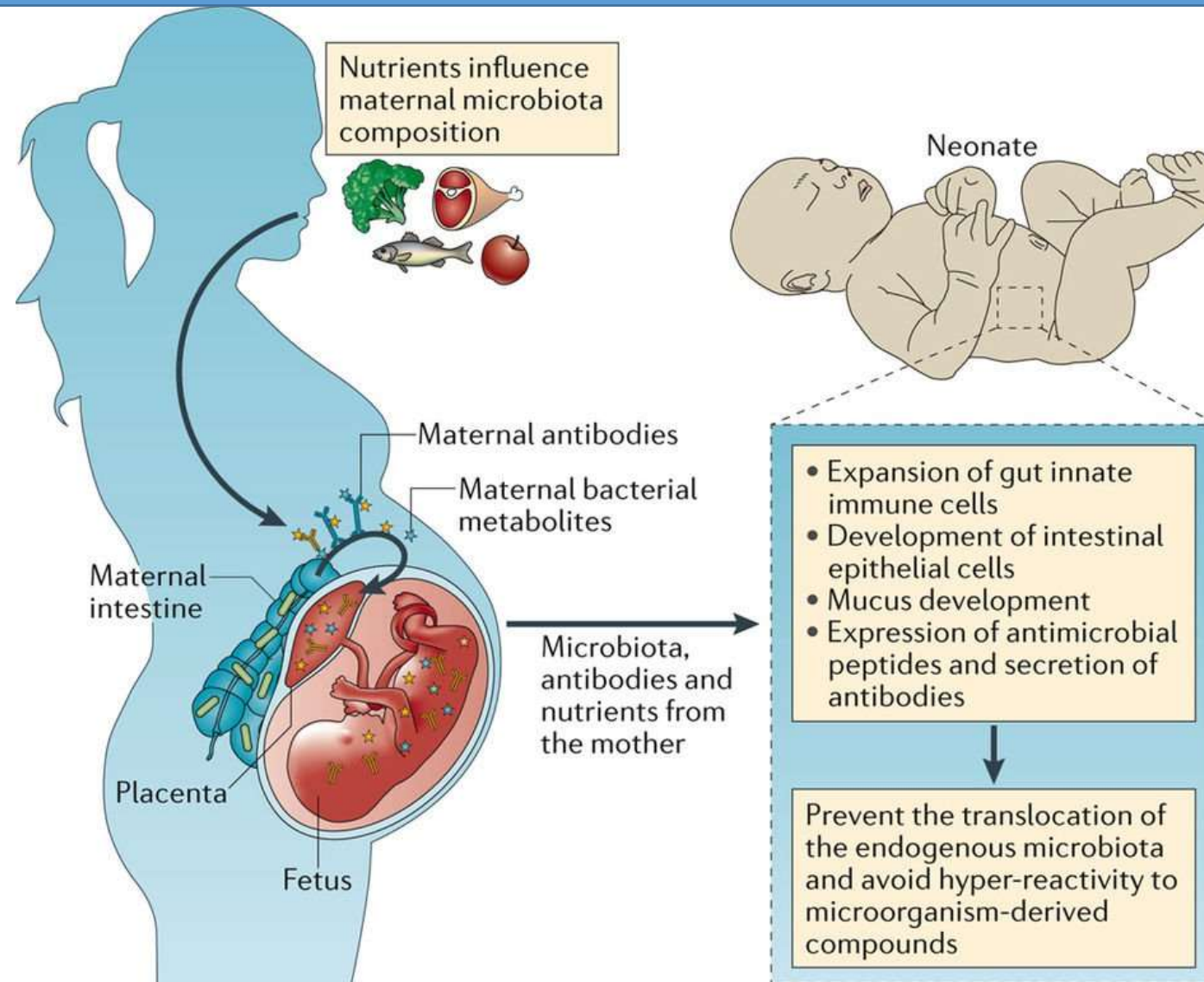


Chong, C., Bloomfield, F. H., & O'Sullivan, J. M. (2018). Factors Affecting Gastrointestinal Microbiome Development in Neonates. *Nutrients*, 10(3), 274.
Gareau, M. G., Sherman, P. M., & Walker, W. A. (2010). Probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 7(9), 503–514.

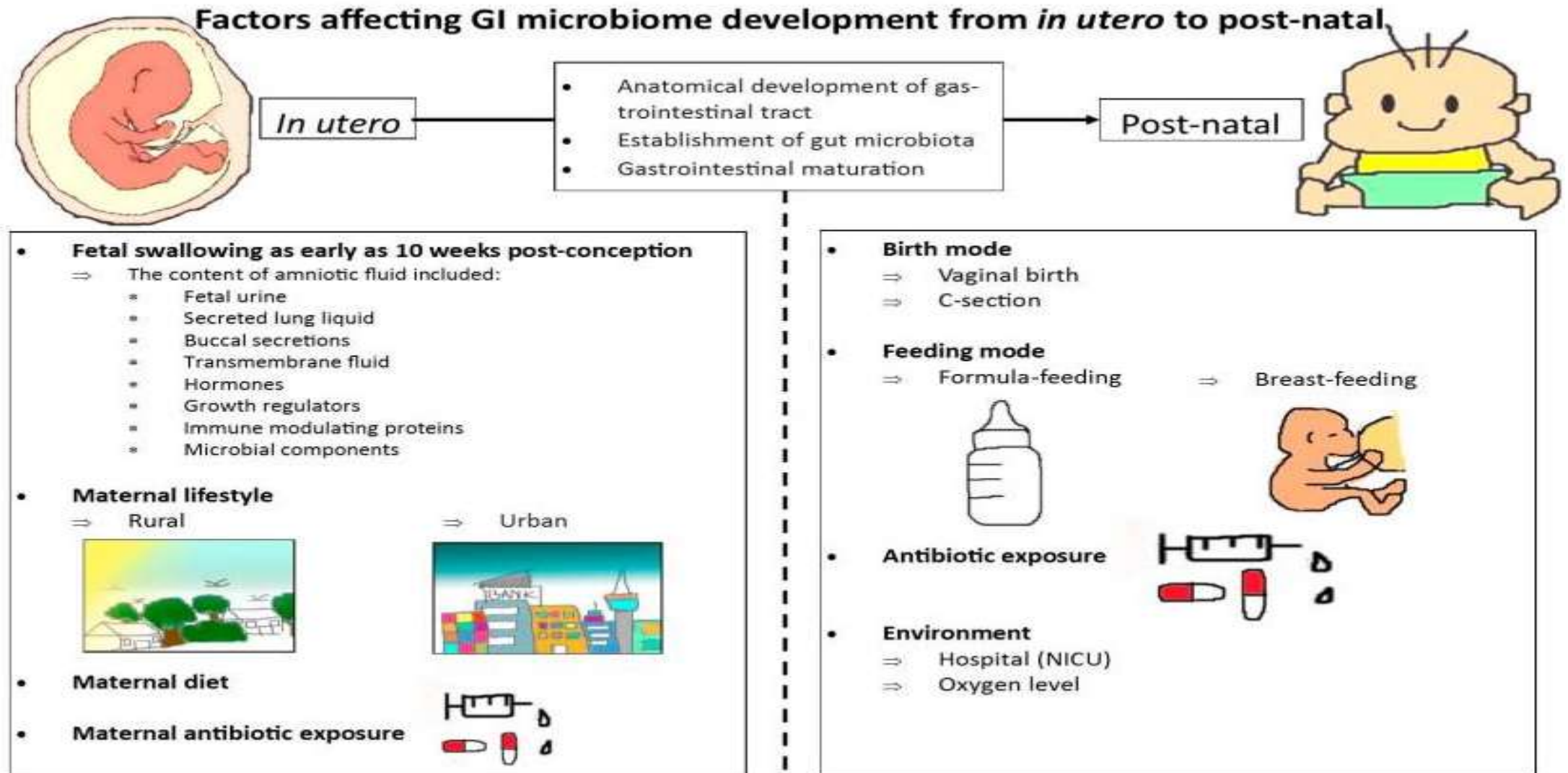
(VIEIRA et al., 2016)

(DOMINGUEZ et al., 2010)

O papel da microbiota na gestação



Microbioma na gestação e após nascimento



Fatores que afetam o desenvolvimento da microbiota após o nascimento

Impacto da alimentação no desenvolvimento de microbiomas gastrointestinais

- Maiores chances para adquirir doenças atópicas durante os primeiros dois anos de vida foram demonstradas por bebês com cesariana em comparação com bebês com parto vaginal;
- Os níveis de bactérias do gênero *Bacteroides* e *Clostridium* na microbiota está relacionada ao modo de nascimento;
- Os estudos apontam que crianças de parto cesariano podem apresentar menor diversidade na microbiota, retardamento no desenvolvimento da microbiota, maiores chances para adquirir doenças atópicas e metabólicas que aqueles nascidos por parto normal.

Microbioma na gestação



Um estudo controlado caso do hospital mostrou que as mulheres grávidas com doença periodontal teve **três vezes** maior probabilidade de **parto prematuro** do que as mães de controle.

Mas ainda não está claro se existe uma relação entre periodontite e a microbiota placentária

(VIEIRA et al., 2016)

A influência da amamentação na microbiota

- Os padrões de alimentação infantil também podem afetar a colonização microbiana. A amamentação reduz a permeabilidade intestinal em bebês humanos em comparação com a alimentação com fórmula;
- A composição do leite tem impacto direto na formação da microbiota de modo precoce. Isso pode ocorrer através do fornecimento de nutrientes essenciais para a proliferação bacteriana, por meio da imunomodulação e dos microrganismos que colonizam o bebê;
- O leite materno contém anticorpos, fatores antimicrobianos e lactobacilos, sendo componentes importantes na mediação das defesas imunológicas inatas e adaptativas contra patógenos microbianos;
- Alimentação com fórmula está associada a uma presença aumentada de *Clostridium* e *Bacteroides* no trato intestinal. Portanto, a via de parto e os padrões de alimentação precoce influenciam a colonização intestinal;
- A microbiota evolui em diferentes fases da vida, da infância à idade adulta e à velhice;
- A exposição a certas bactérias no início da vida e as mudanças na diversidade do microbioma intestinal podem ter um efeito profundo na saúde e no bem-estar ao longo da vida de um indivíduo.
- Espécies de *bifidobacterium* corresponde a 80% a 90% do total dos componentes da microbiota fecal infantil.
- *Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis* e *B. longum* são as principais espécies presentes em bebês amamentados pelo seio.

A influência do tipo de parto e amamentação na microbiota

Mother



Parto Normal/Amamentação Materna



Parto Normal/Fórmula



Cesariana

4 Dias



Bacteroides ,*Bifidobacterium* , *Parabacteroides* , *Escherichia* / *Shigella*

Enterobacter hormaechei / *E. cancerogenus* , *Haemophilus parainfluenzae* / *H. aegyptius* / *H. influenzae* / *H. haemolyticus* , *Staphylococcus saprophyticus* / *S.lugdunensis* / *S. aureus* , *australis* *Streptococcus* e *Veillonella dispar* / *V. parvula*

A influência do tipo de parto e amamentação na microbiota

Mães



Parto Normal/Amamentação Materna

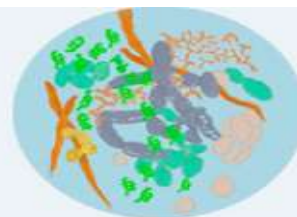
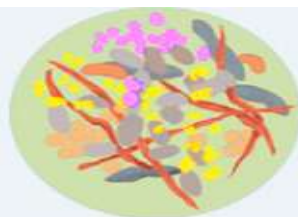


Parto Normal/Fórmula + Amamentação Materna

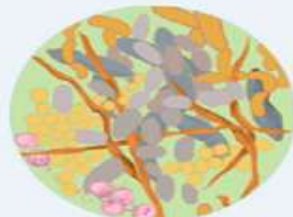


Cesariana

4 Meses



12 meses



A influência do tipo de parto e amamentação na microbiota

187
gêneros de
microrganismos



Parto Normal/Amamentação Materna

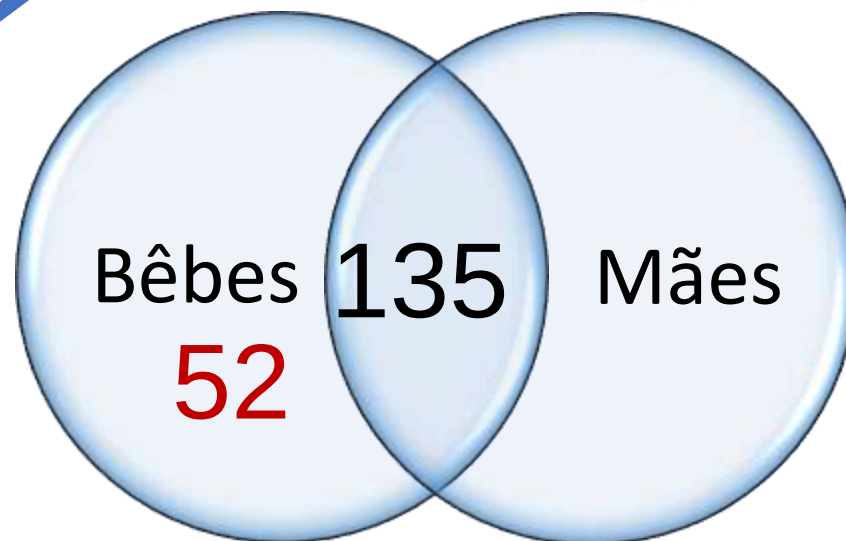


Parto Normal/Fórmula + Amamentação Materna



Cesariana

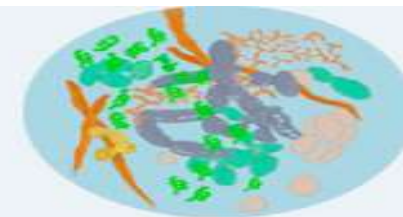
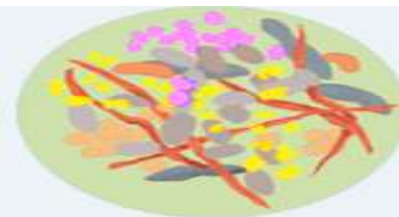
72%



41%

A influência do tipo de parto e amamentação na microbiota

4 Meses



Aos 4 meses, observou-se diferenças claras entre crianças que receberam apenas aleitamento materno x Crianças que receberam fórmula e leite materno.



Maior quantidade *L. johnsonii* /
L. gasseri , *L. paracasei* / *L. casei* , e *B. longum*

Maior capacidade de síntese de vitaminas B, tais
como a riboflavina, tetrahydrofolato, e biotina



Clostridium difficile , *adiacens Granulicatella* , *Citrobacter*
spp. , *Enterobacter cloacae* , *Bilophila wadsworthia*

Maior biossíntese de ácidos biliares

A influência da amamentação na microbiota

12 meses



A amamentação teve profundos efeitos sobre a microbiota em crianças de 12 meses



Microbiota dominada pelo *bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Collinsella*, *Megasphaera* e *Veillonella*



(*Bacteroides*, *Bilophila*, *Roseburia*, *Clostridium*, e *Anaerostipes*)

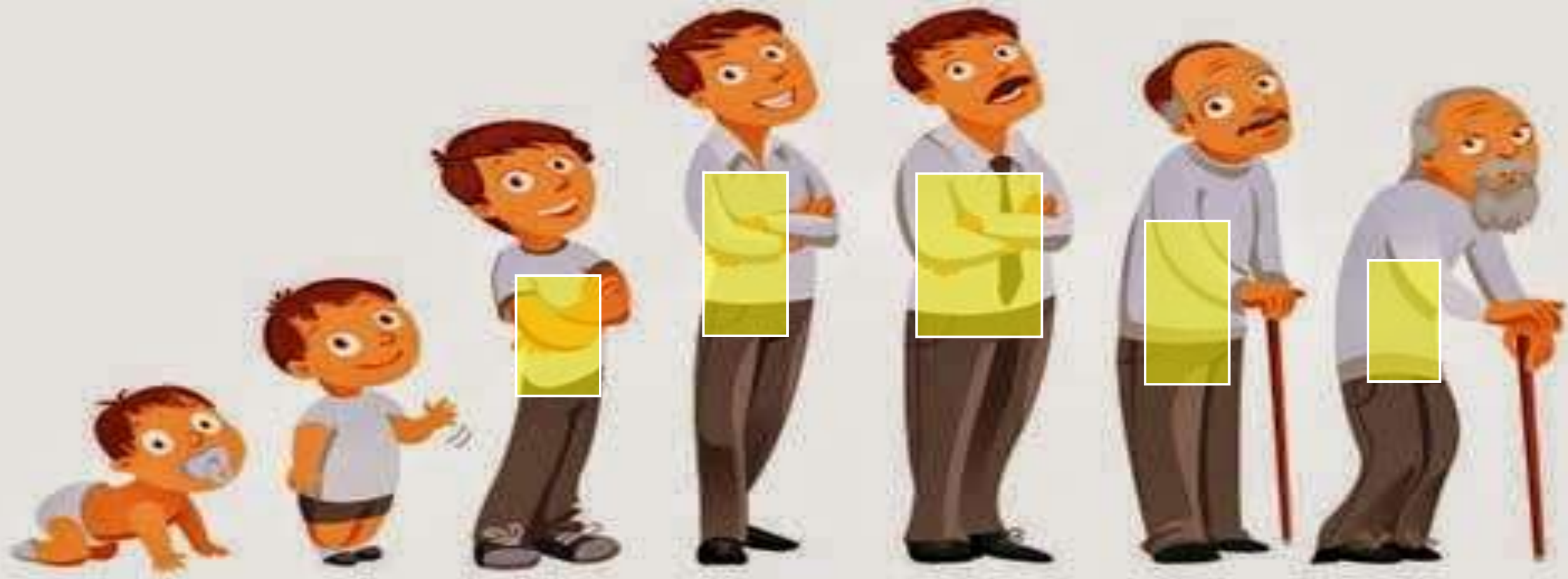
“Idade microbiota” Mais jovem

Microbiota tornou-se adulto-like

Importância dos Prebióticos

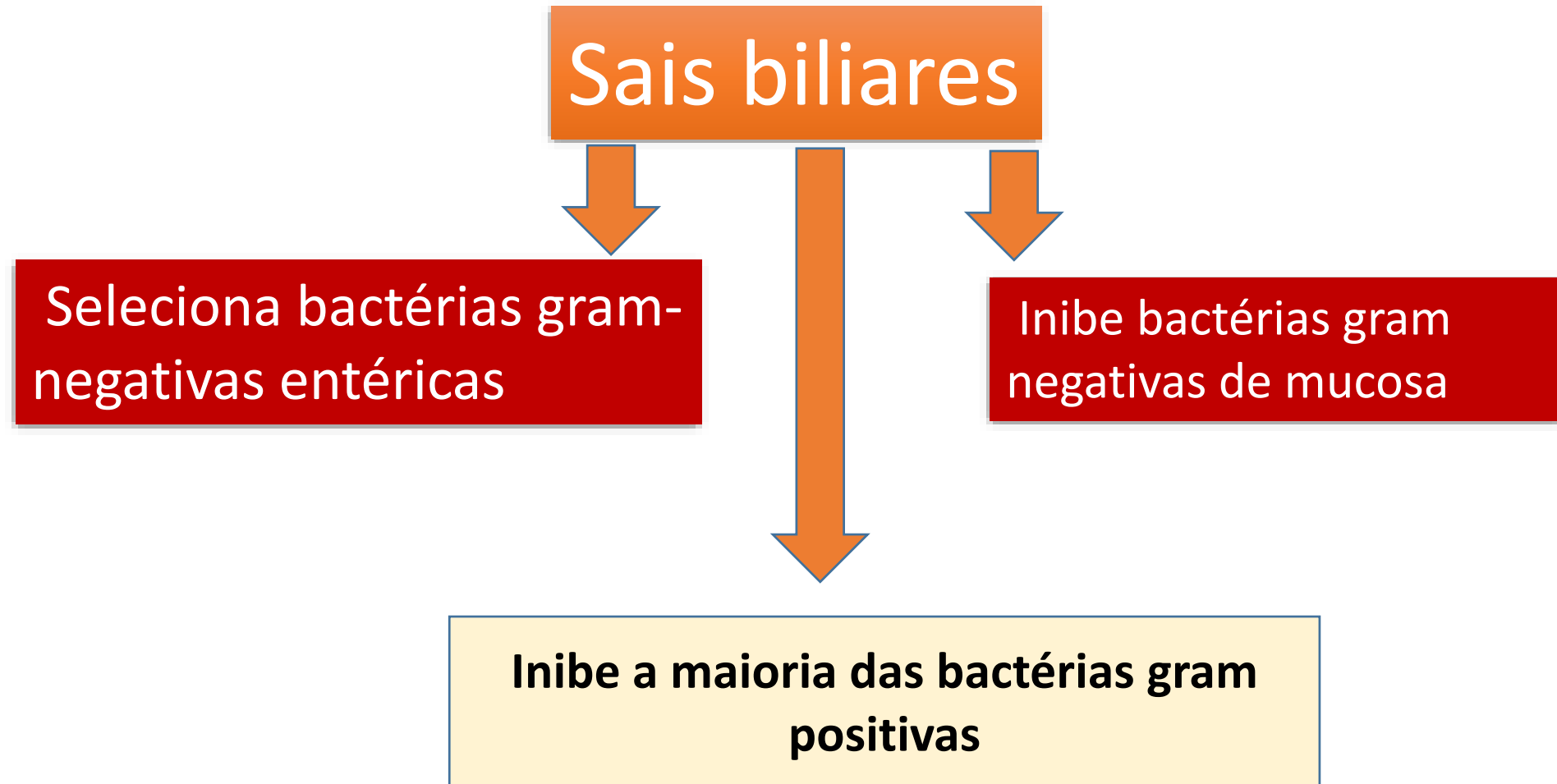


- A microbiota da criança amadurece até os 3 anos .
- Depois de 3 anos, a composição da flora intestinal é semelhante ao de um adulto.



(VIEIRA et al., 2016; CHONG et al., 2018)

Sais Biliares X Disbiose

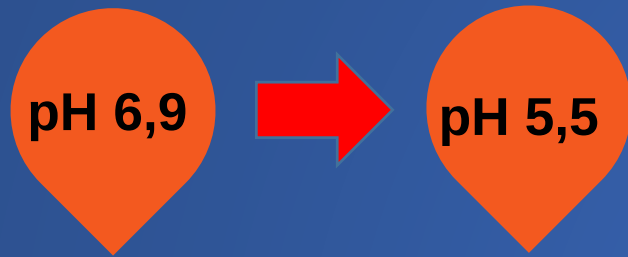


Ágar MacConkey

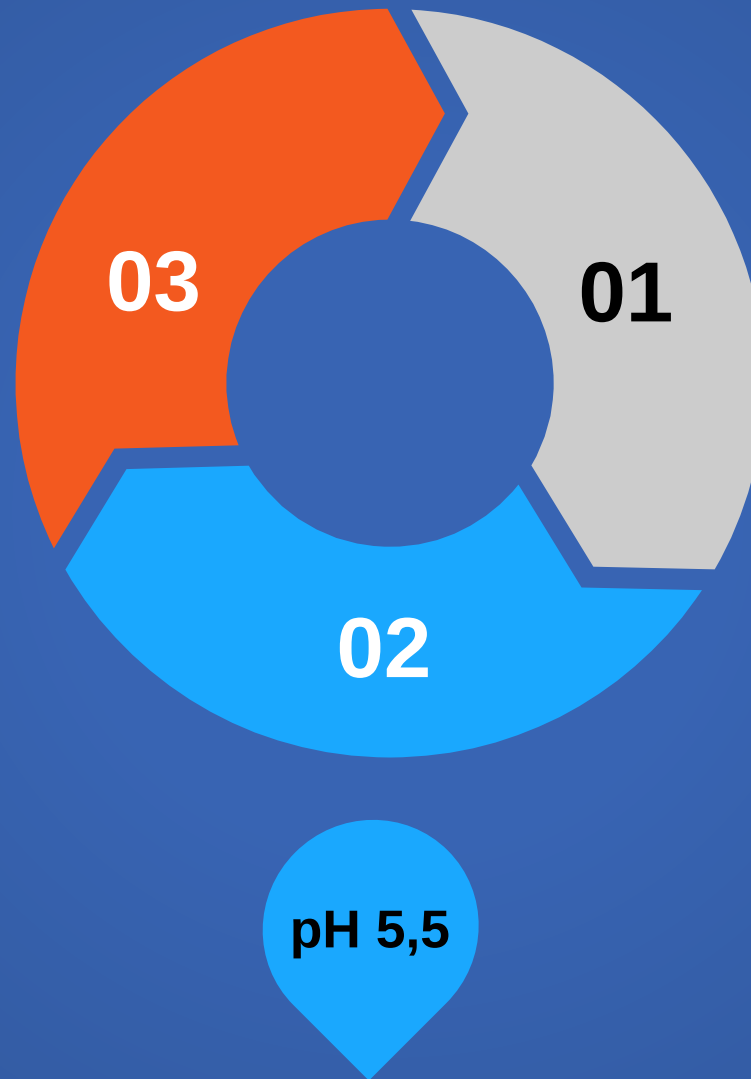
Ágar MacConkey contém sais biliares é um meio de cultura destinado ao crescimento de bactérias gram negativas



Influência do pH intestinal e a microbiota



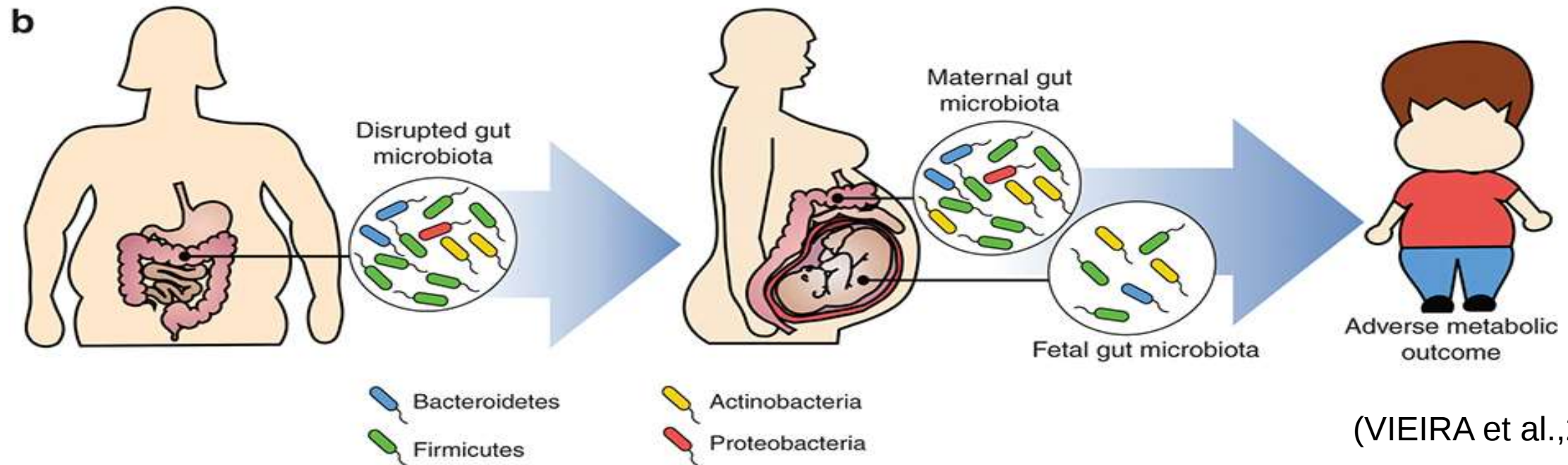
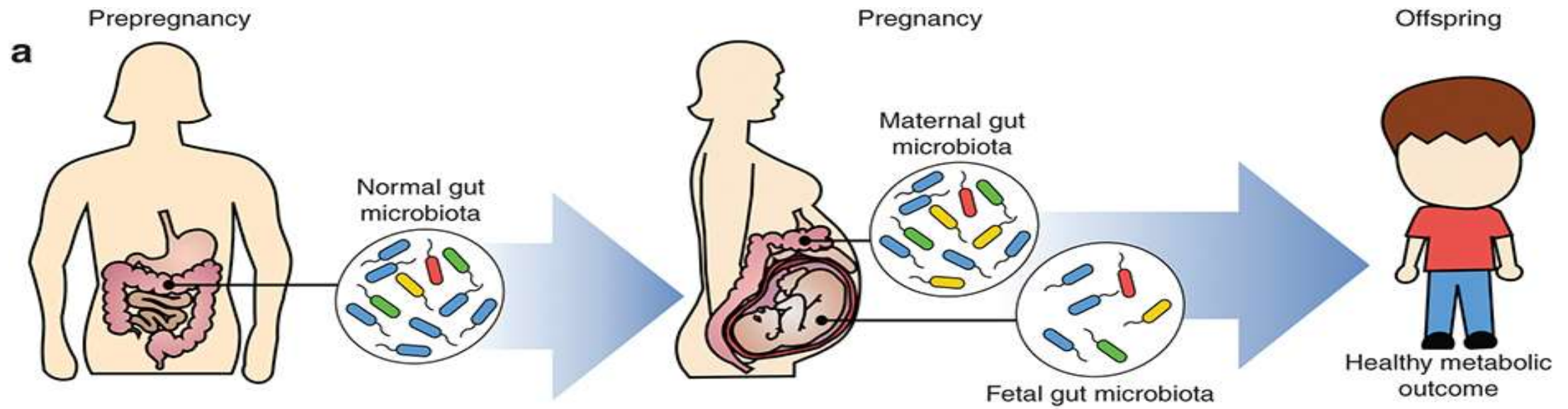
Estudos demonstram que população de bacteroides foram reduzidos de 60% para 30%



Bacteroides gram-negativas predominam.

Firmicutes Gram-positivos predominam.

(VIEIRA et al., 2016)



(VIEIRA et al.,2016)

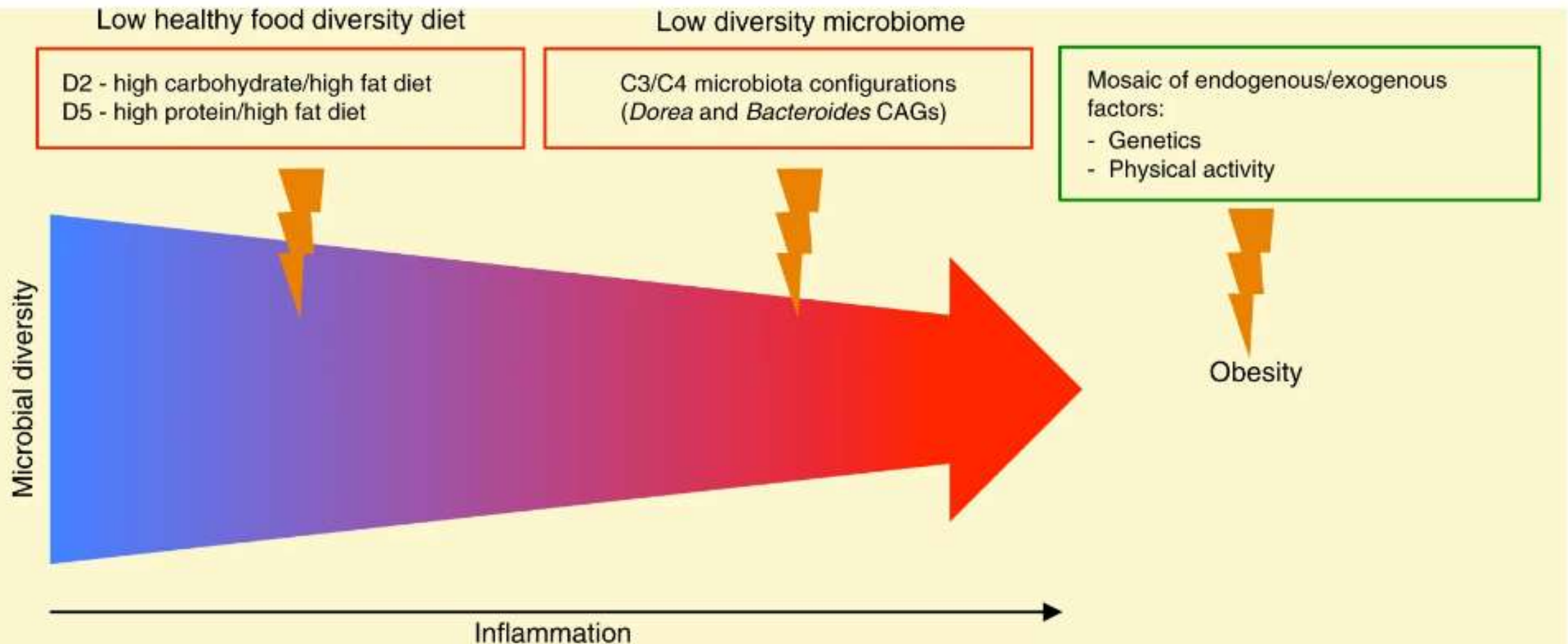
Obesidade infantil e a microbiota

- Crianças obesas são predispostos a desenvolver obesidade na fase adulta, apresentam alto risco de desenvolver comorbidades;
- **A microbiota intestinal desempenha um papel essencial na regulação metabólica e na digestão e disponibilidade de alimentos;**
- As funções fisiológicas atribuídas à microbiota intestinal se estendem a tecidos extra-intestinais, fígado, cérebro e tecido adiposo, que contribuem para novas conexões com a obesidade e distúrbios como diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares;
- Tendo a microbiota intestinal o potencial para modular a regulação energética, bem como a inflamação sistêmica e deve ser considerada uma característica biológica que desempenha um papel na fisiopatologia da obesidade;
- **Prebióticos e probióticos desempenham papel importante na composição bacteriana intestinal e afetar o apetite e a ingestão de alimentos, peso e composição corporal e funções metabólicas por meio de vias gastrointestinais e modulação da microflora intestinal.**

Obesidade infantil e a microbiota

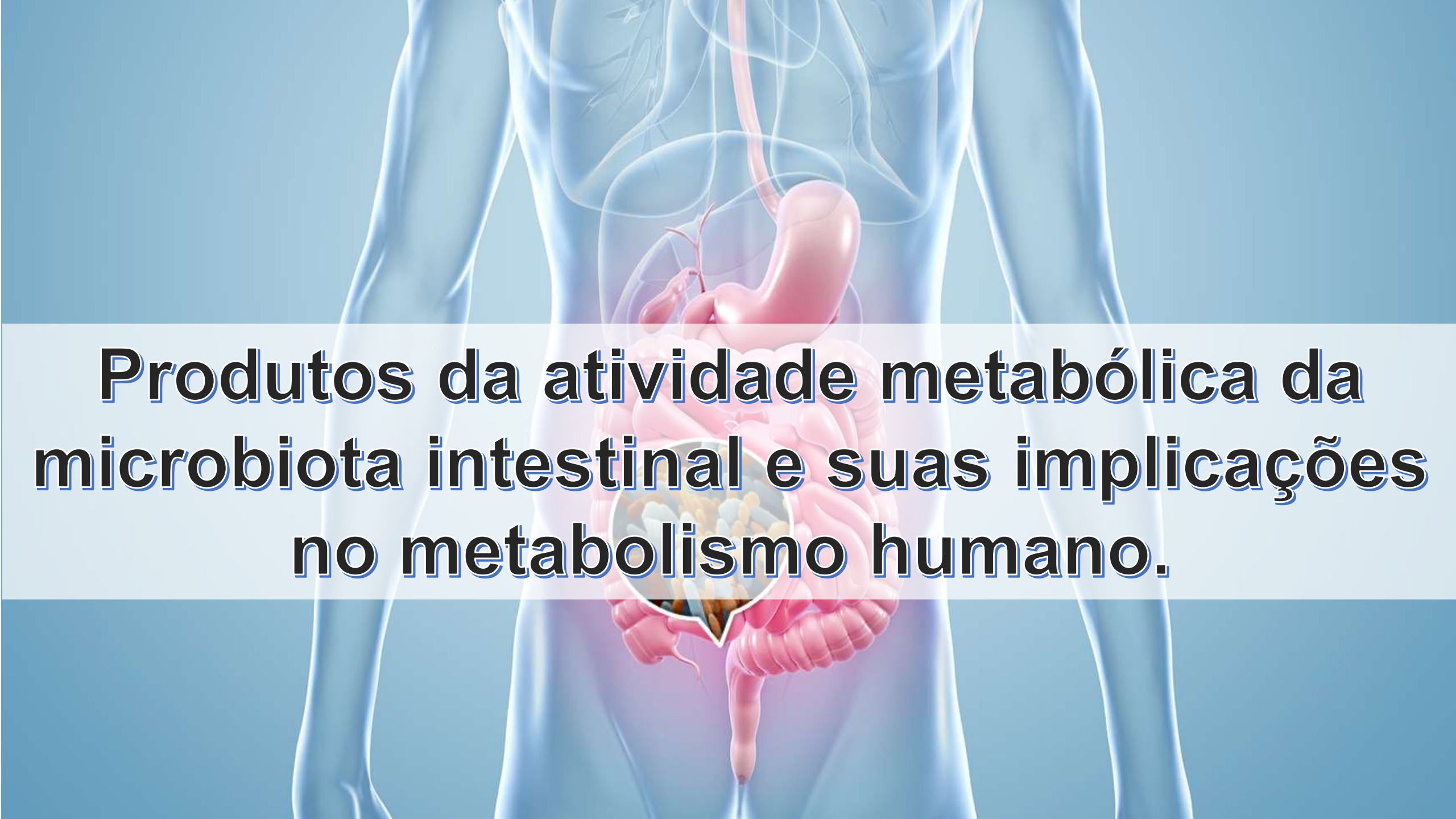
- Microbiota *oral* de uma criança , analisada aos dois anos de idade, esteve associada ao ganho de peso durante os primeiros dois anos após o nascimento. Em particular, exibiu a diminuição da diversidade e o aumento da razão F: B normalmente observada na microbiota *intestinal* de adolescentes e adultos obesos;
- Esses resultados sugerem que a associação entre a microbiota oral e o padrão temporal de ganho de peso na primeira infância;
- Alguns estudos apontaram possíveis mecanismos de ligação entre doença periodontal e obesidade, incluindo aumento do estresse oxidativo, inflamação crônica sistêmica e resistência à insulina;

Obesidade infantil e a microbiota

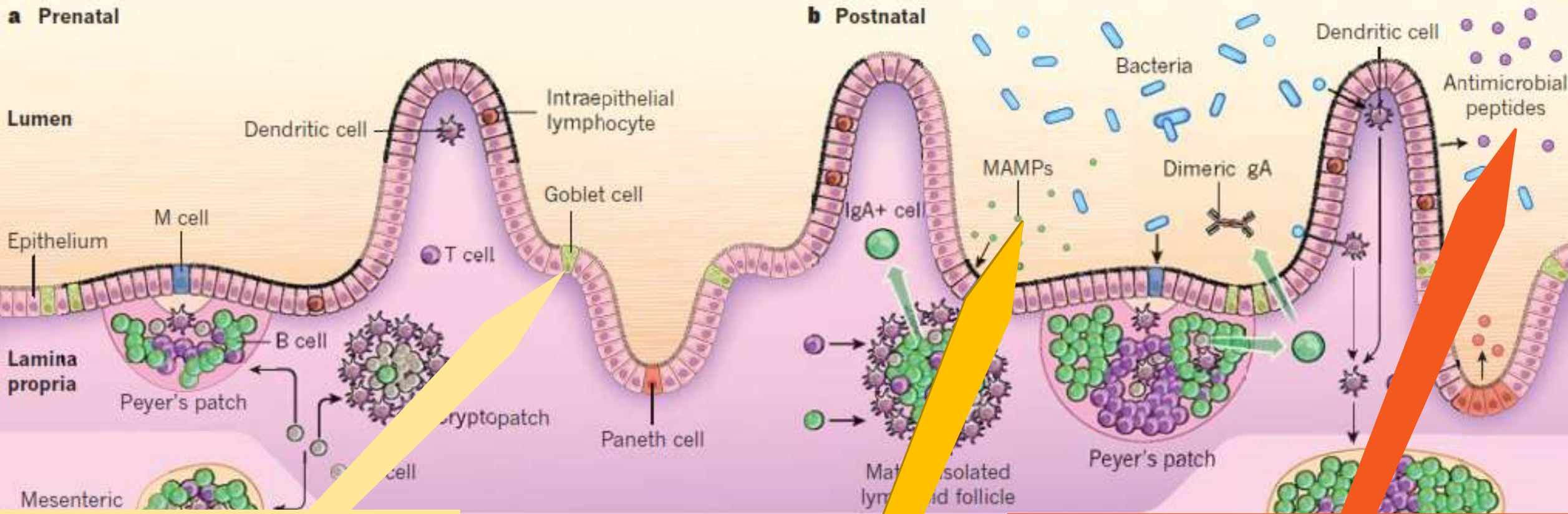


Obesidade infantil e a microbiota

- A colonização e desenvolvimento da microbiota intestinal ocorre no início da vida e influencia a saúde a curto e longo prazo, como:
 - Desenvolvimento de sobrepeso e obesidade
 - Doenças alérgicas
 - Distúrbios neurológicos.
- Evidências emergentes sugerem que a comunidade microbiana ainda não está madura em adolescentes , portanto, é possível que o desenvolvimento da microbiota intestinal continue ao lado do desenvolvimento fisiológico humano.
- Assim, é importante otimizar as condições de vida precoce, propícias ao desenvolvimento de simbiose entre o hospedeiro e a microbiota.

An anatomical illustration of the human digestive system, showing the esophagus, stomach, and small and large intestines in pink. The illustration is overlaid on a semi-transparent blue human figure. A circular inset in the lower part of the large intestine shows a diverse community of colorful, pill-shaped microbes, representing the gut microbiome.

Produtos da atividade metabólica da microbiota intestinal e suas implicações no metabolismo humano.



Célula caliciforme ou célula de Goblet:

Secretam mucina, que se dissolve na água formando muco, agindo como lubrificante para proteger a superfície da escoriação e da digestão.

Padrões Moleculares Associados a Patógenos:

Interação das MAMPs com PRR são cruciais para promoção da barreira da mucosa intestinal, regula a produção de mucina, AMPs, IgA e IL-22.

Peptídeos antimicrobianos:

São moléculas de baixa massa molecular com uma vasta atividade inibitória contra bactérias, vírus e fungos (defensina, protegrina, tripticina).

Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system

Craig L. Maynard¹, Charles O. Elson², Robin D. Hatton¹ & Casey T. Weaver¹

a Prenatal

Lumen

Dendritic cell

Intraepithelial lymphocyte

Goblet cell

M cell

Epithelium

Lamina propria

B cell

Cryptopatch

Mesenteric

LTi cell

Paneth cell

b Postnatal

Bacteria

MAMPs

Dimeric gA

Dendritic cell

Antimicrobial peptides

Mature isolated lymphoid follicle

Peyer's patch

Células M:

Constitui um local indutivo do GALT, associados ao epitélio, sobrepõem as PP, servindo como porta para captação de antígenos e entrega destes as células apresentadoras de antígeno.

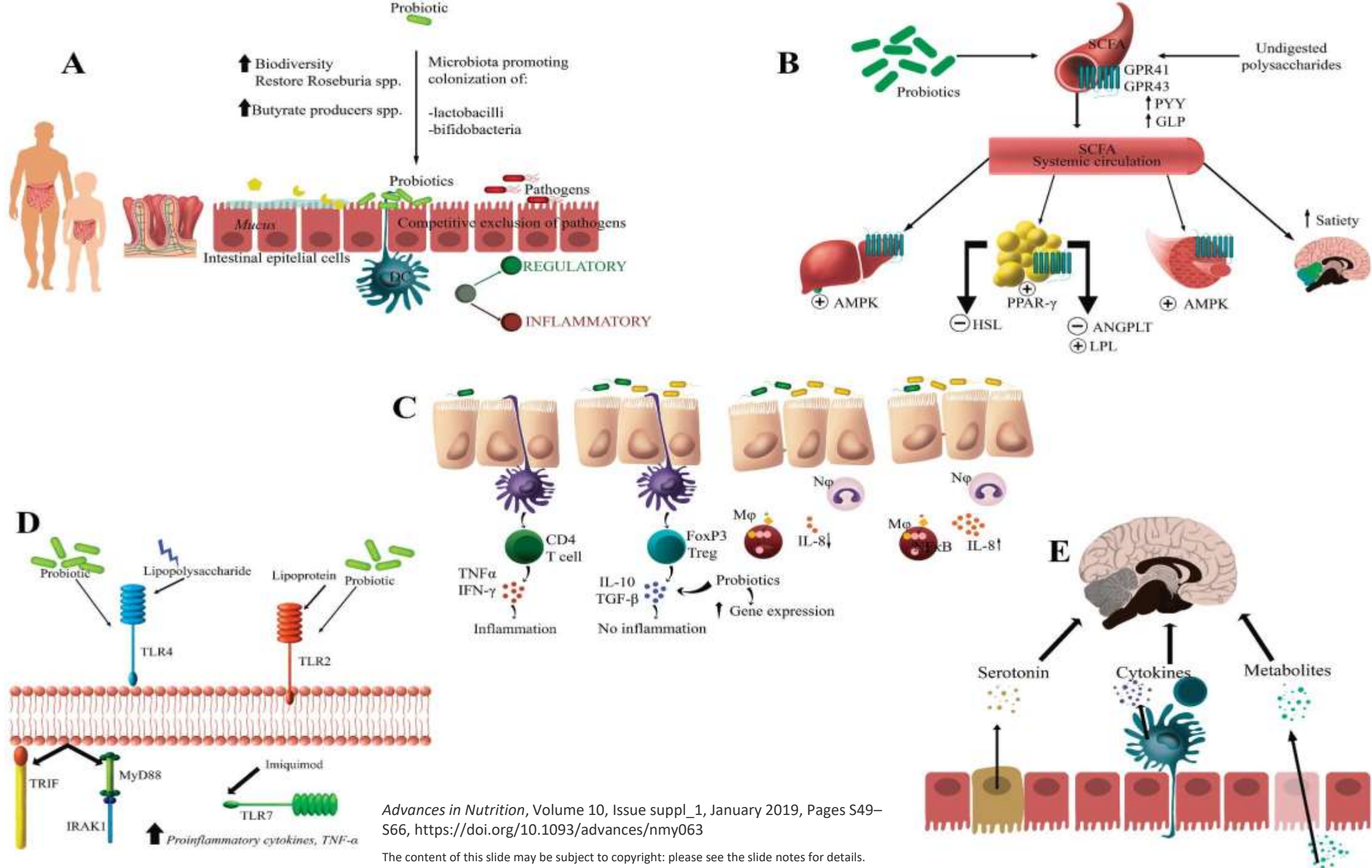
Células de Paneth:

São células imunes secretoras epiteliais especializadas localizadas na base de criptas de Lieberkühn no intestino delgado. Segregam uma variedade de peptídeos anti-microbianos para o lúmen intestinal (lisozima, alfadefensinas, angiogeninas, etc).

Placas de Peyer (PP):

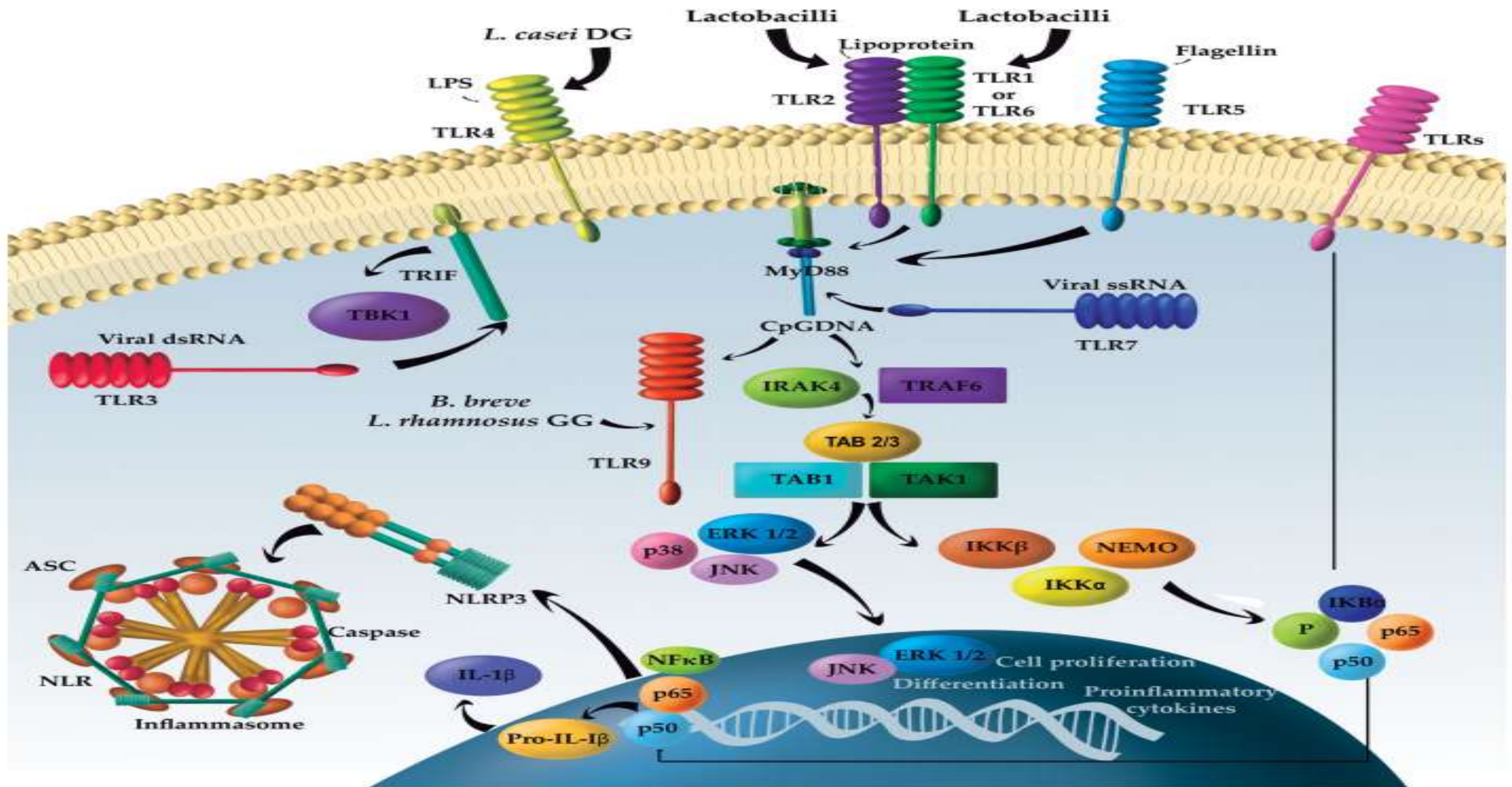
São recobertas por epitélio contendo Células M, que captam antígeno no lúmen e os transfere para os linfócitos. Monitoram as populações bacterianas intestinais e previnem o crescimento de bactérias patogênicas nos intestinos.

Craig L. Maynard¹, Charles O. Elson², Robin D. Hatton¹ & Casey T. Weaver¹

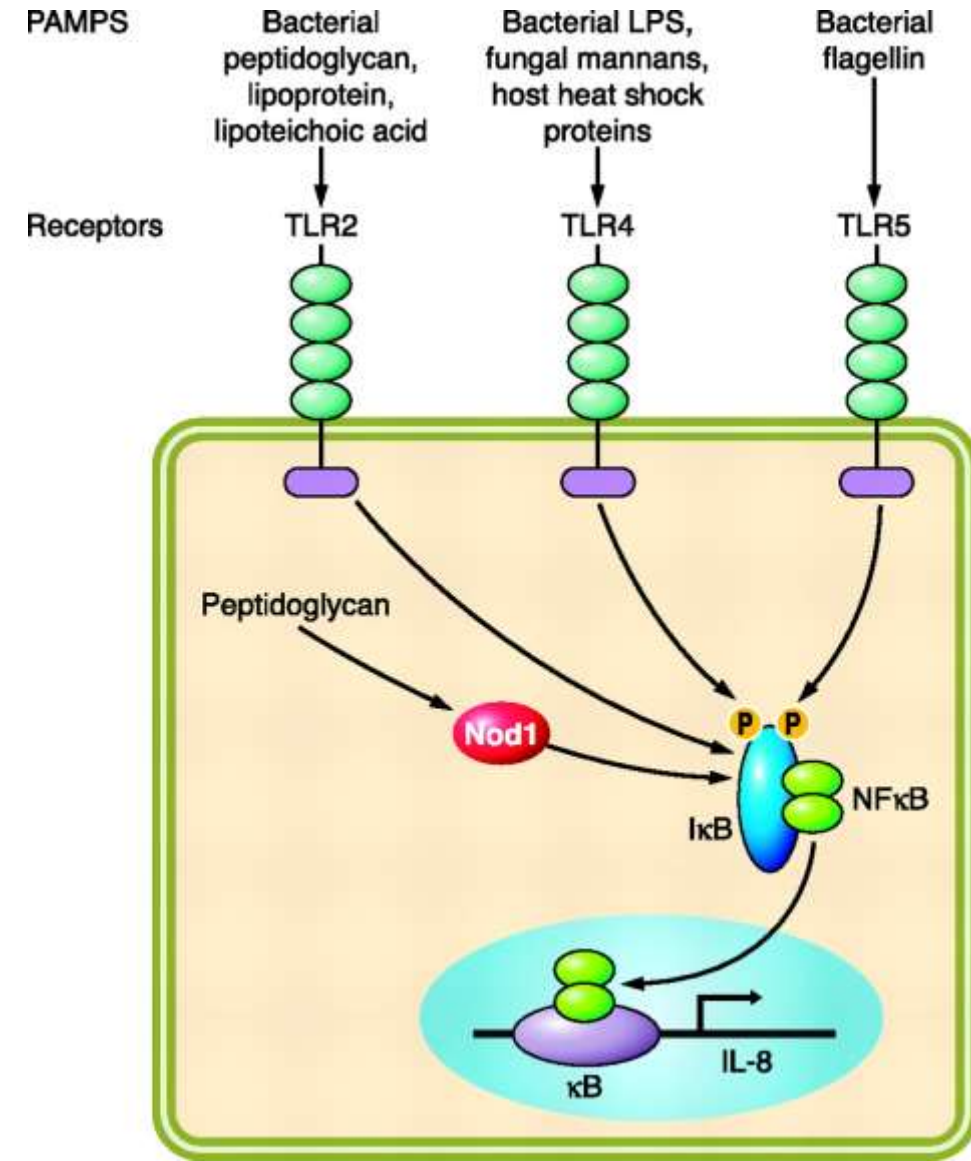
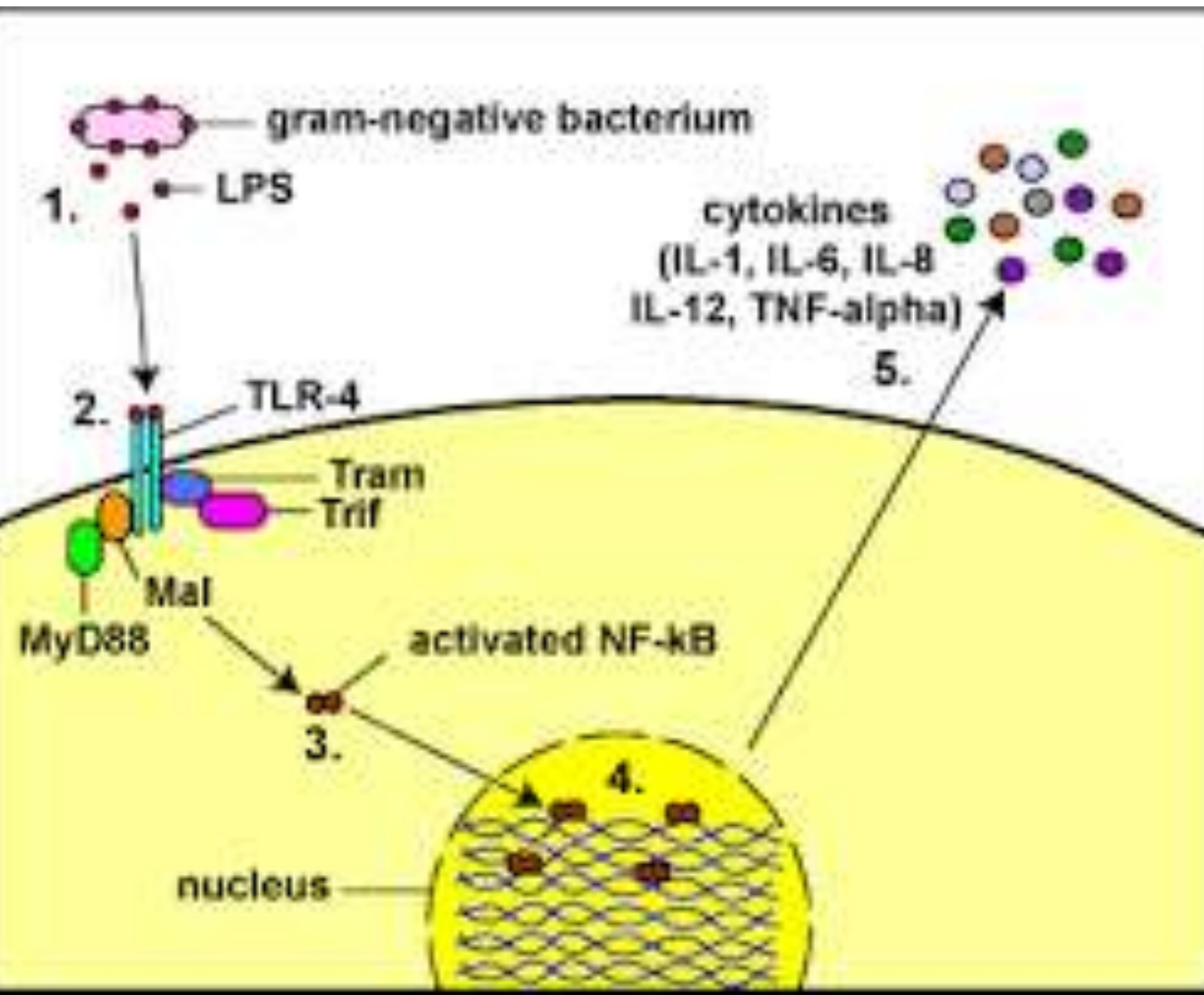


Advances in Nutrition, Volume 10, Issue suppl_1, January 2019, Pages S49–S66, <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>

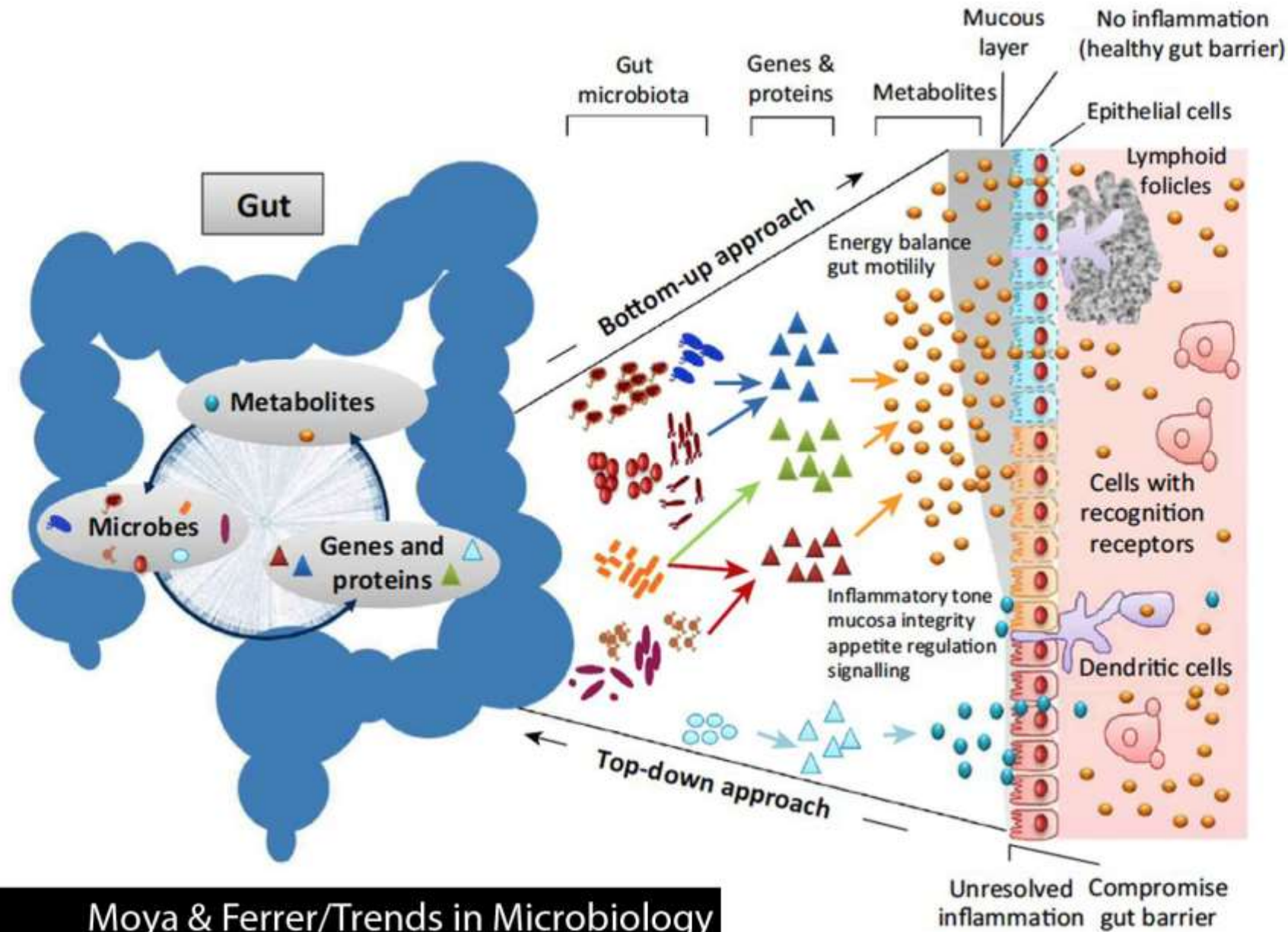
The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.



Bactérias Gram - e Gram +



Metabólitos da Microbiota

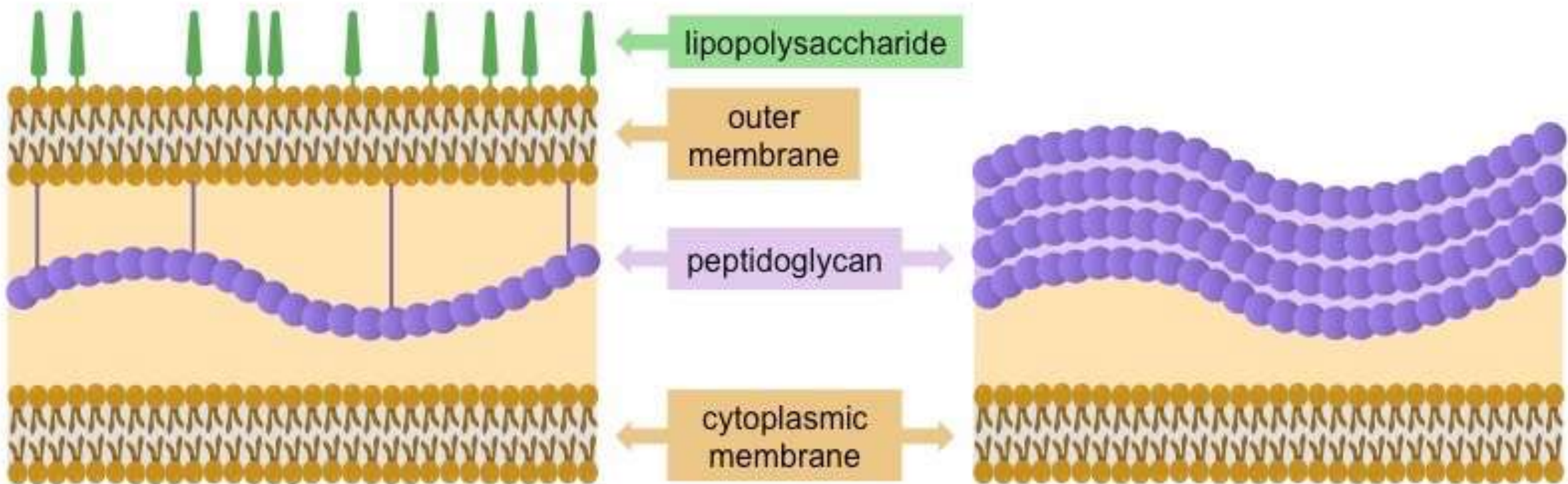


Qual grupo de bactéria contribui para disbiose?

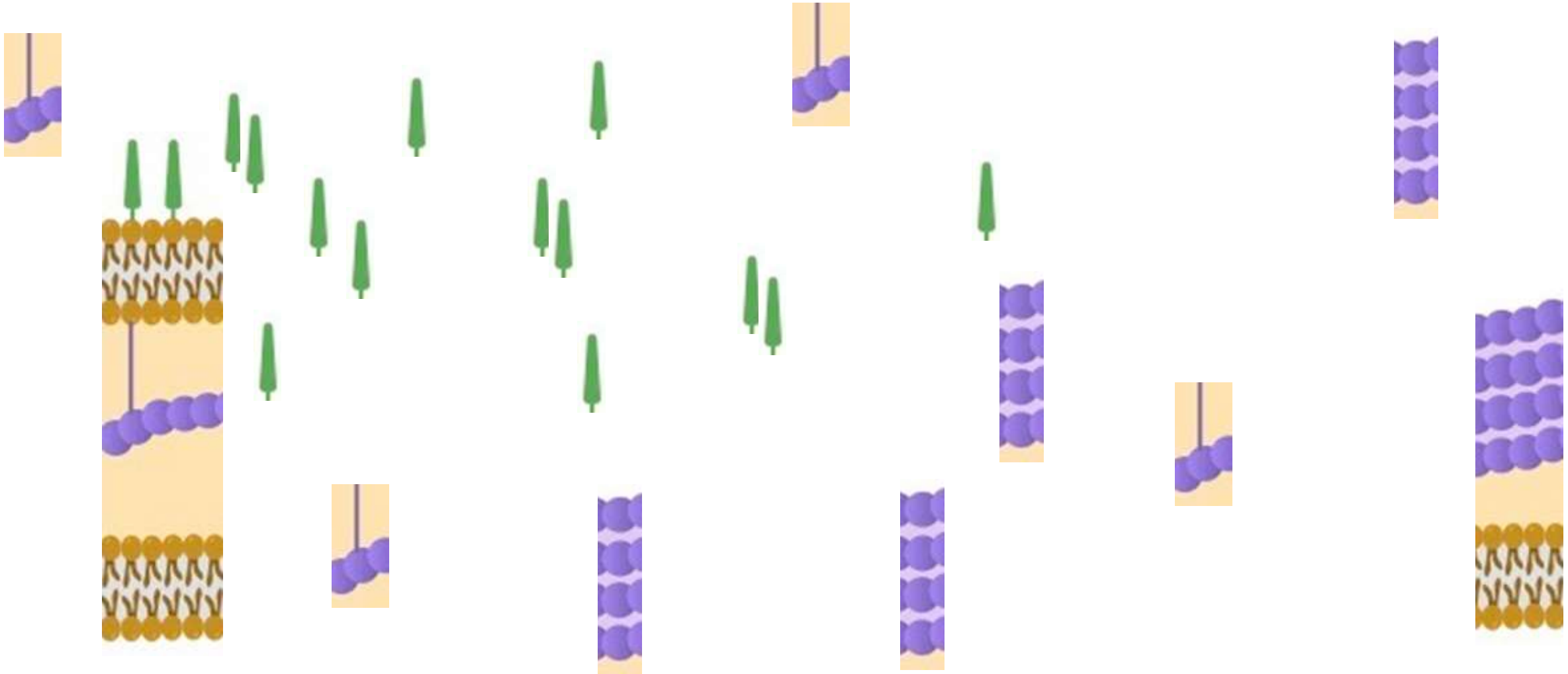
Bactérias Gram + OU Gram -

GRAM-NEGATIVE

GRAM-POSITIVE

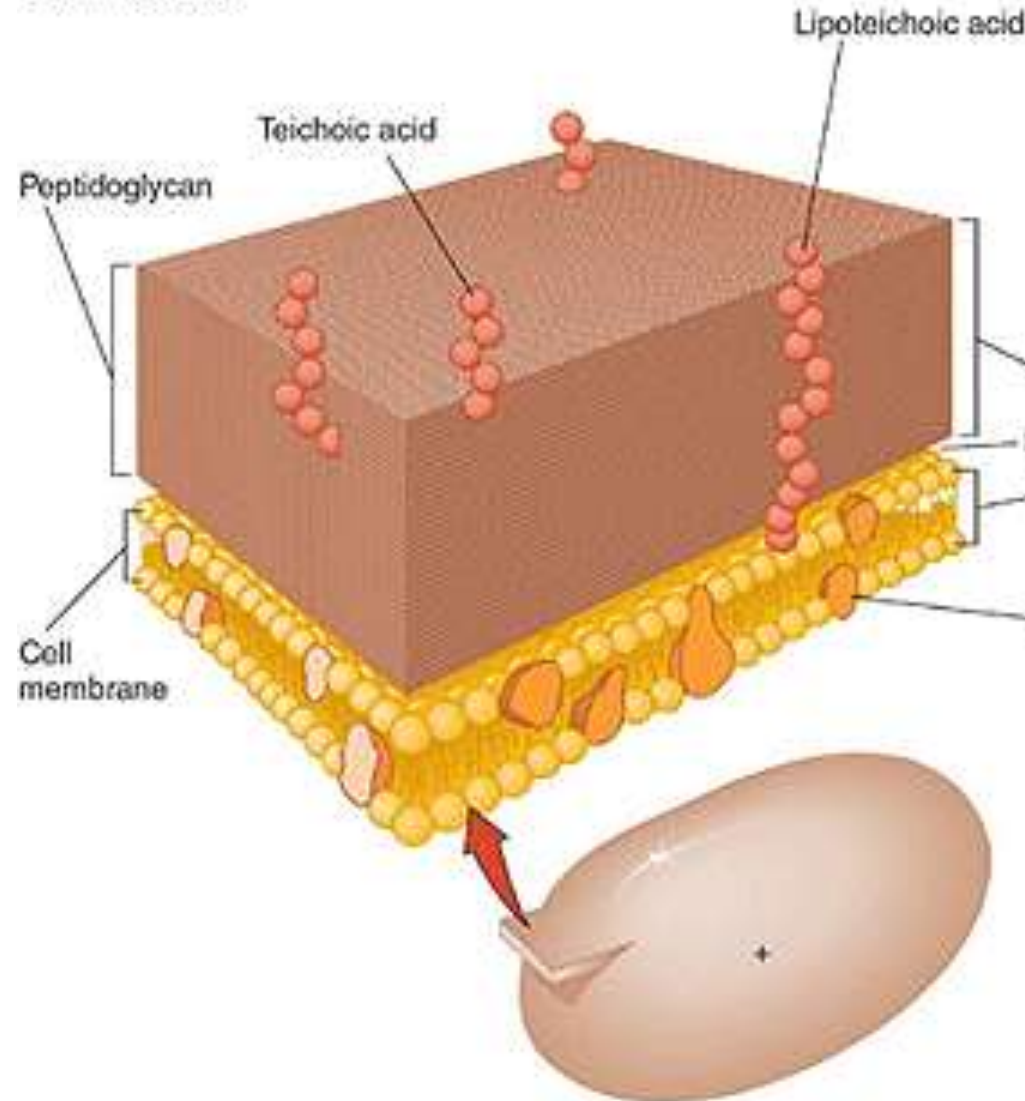


MAMPs

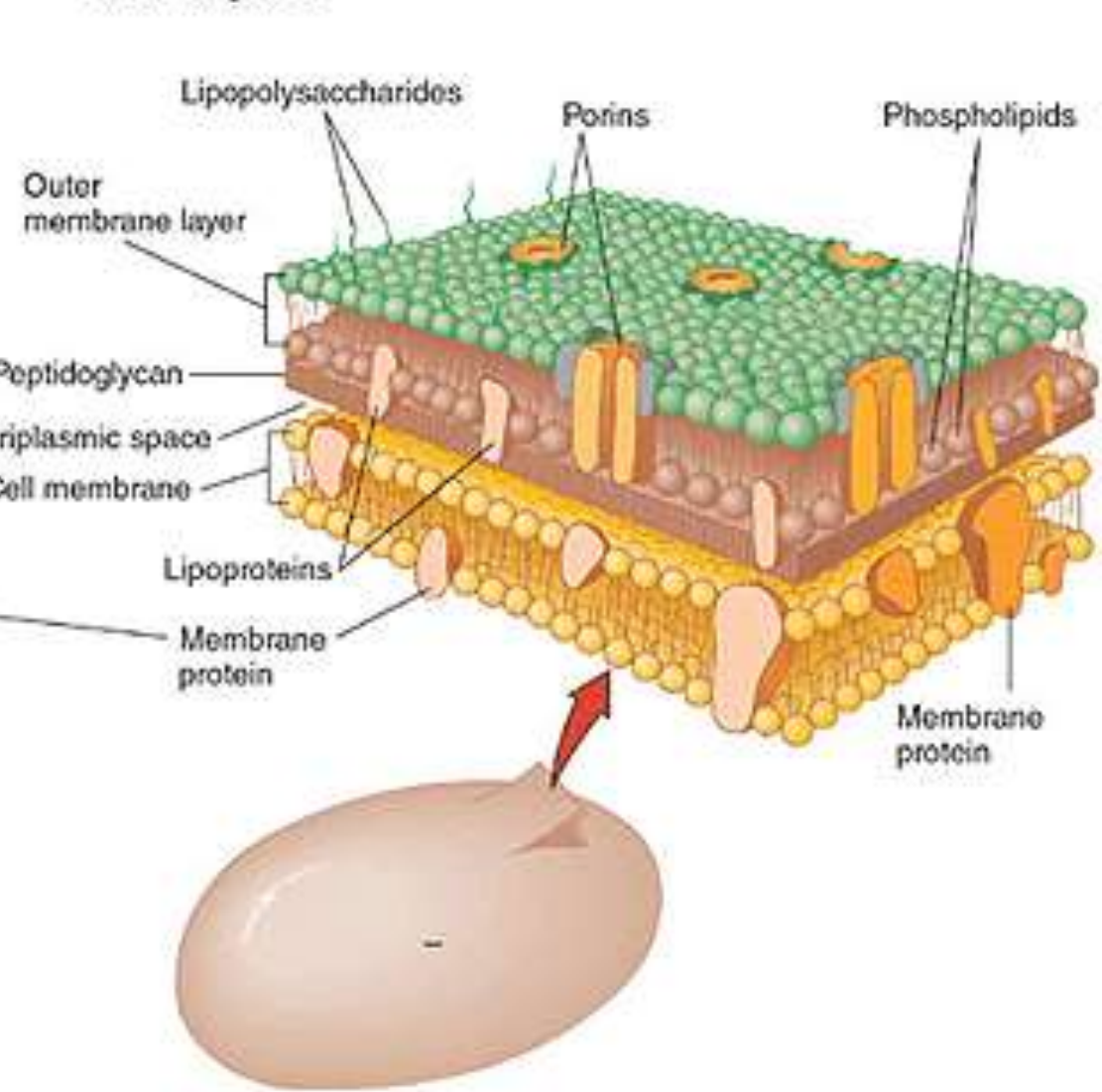


Bactérias Gram + e Gram -

Gram Positive



Gram Negative



Gut microbiota and proteases

Bile acid

Microbiota

Food particle

Lumen

Intestinal epithelium

Enteroendocrine cell

Tight junction

Intestinal permeability

(+) 5-HT

Lamina propria

Extrinsic visceral afferent

Spinal, vagal and pelvic pathways to the brain

Visceral sensitivity

PAR2

(+) Mast cell tryptase

(+) TNF

(+) Histamine

(+) Proteases

Mast cell

Cytokines (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IFN γ and TNF)

Lymphocytes

Macrophage

Immune response

Enteric neuron

(+) Histamine

(+) Proteases

(+) CGRP

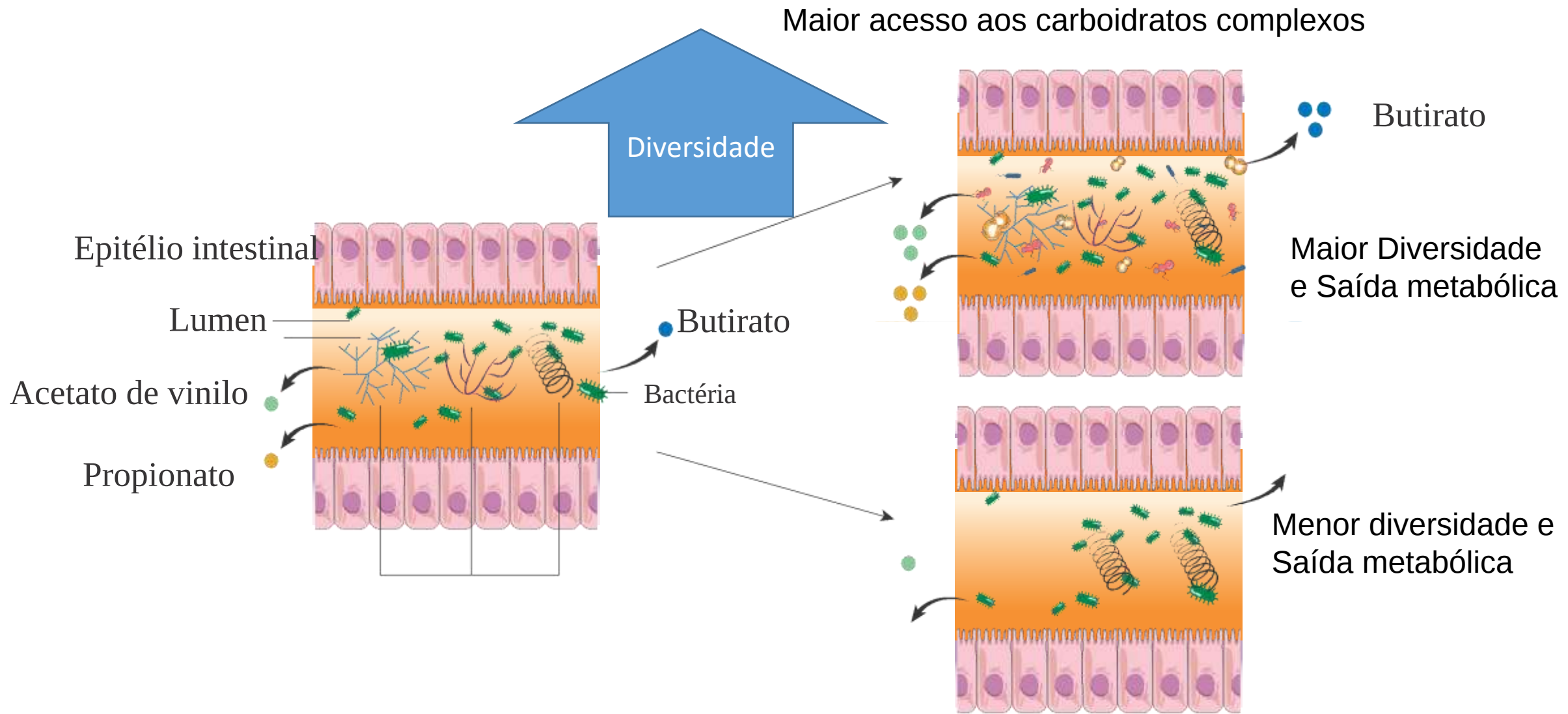
(+) Substance P

(+) Proteases

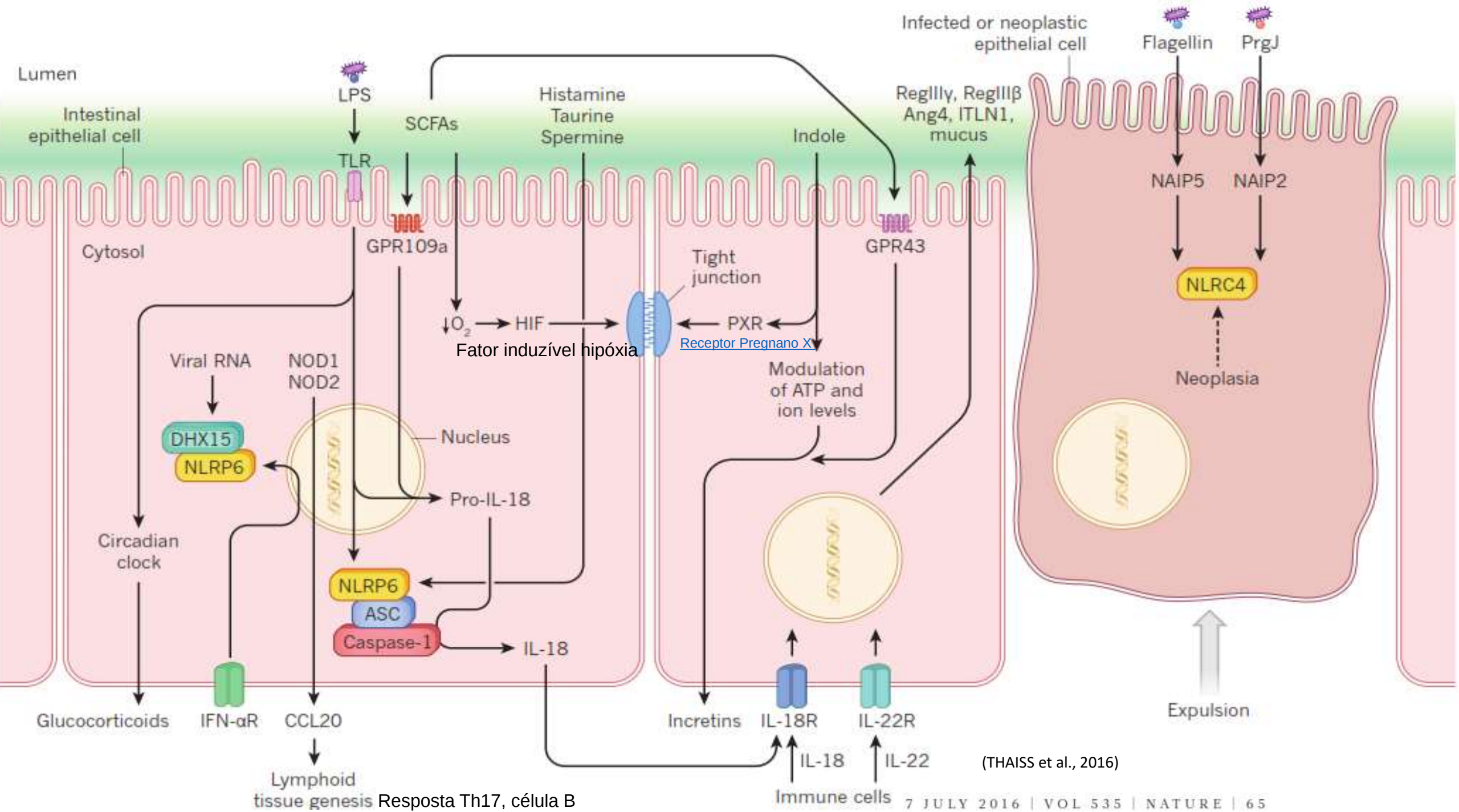
(+) GDNF

Glial cell





(SONNENBURG & BÄCKHED, 2016)



Processo de fermentação das fibras no TGI e formação dos AGCC.

Polissacarídeos/
oligossacarídeos

Hidrólise microbiana



Glicose e outros
monômeros

Glicólise



ATP



Piruvato

Fermentação



Acetil-CoA

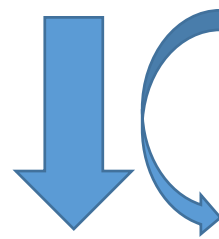
Fermentação



ATP

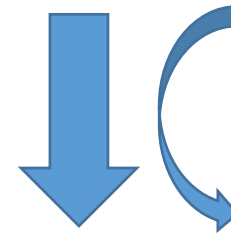


Acetato



ATP

Propionato



ATP

Butirato

Fonte: Adaptado de Hooper et al. (2002).

Ácidos
Graxos de
cadeia curta.
(SCFA ou
AGCC)

1

Promovem a redução das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL6, IL12) e aumento da citocina anti-inflamatória (IL 10) por macrófagos;

(PLAZA-DIAZ et al., 2019; TREMAROLI & BÄCKHED, 2012)

2

Promovem mudanças na síntese, armazenagem ou no metabolismo dos lipídeos no tecido adiposo, fígado e músculo;

(PLAZA-DIAZ et al., 2019 ;TREMAROLI & BÄCKHED, 2012)

3

Diminuem a permeabilidade intestinal, conduzindo a redução da inflamação sistêmica e a resistência à insulina;

(PLAZA-DIAZ et al., 2019; TREMAROLI e BÄCKHED, 2012)

4

Evidências demonstram que o butirato aumenta a expressão das células T reguladoras;

(PLAZA-DIAZ et al., 2019; TREMAROLI & BÄCKHED, 2012)

5

Indivíduos com quadro de colite ulcerativa apresentavam menor número de bactérias produtoras de butirato nas fezes em relação aos indivíduos saudáveis.

(SIVAPRAKASAM et al., 2016)

1

São os produtos metabólicos primários da fermentação bacteriana anaeróbia no intestino e são considerados como mediadores anti-inflamatórios;

(PLAZA-DIAZ et al., 2019; VIEIRA et al., 2016)

2

Substratos específicos na dieta conferem vantagens competitivas para bactérias com a utilização específica polissacarídeos;

(PLAZA-DIAZ et al., 2019; VIEIRA et al., 2016)

3

SCFA, pode alterar o ambiente do intestino, especialmente o seu pH, criando um ambiente mais ácido;

(SONNENBURG & BÄCKHED, 2016)

4

Butirato e acetato podem agir como inibidores da deacetilase histônica;

(PLAZA-DIAZ et al., 2019; SONNENBURG & BÄCKHED, 2016)

5

Estimulam a secreção do peptídeo YY (PYY), hormônio inibidor de appetite.

(PLAZA-DIAZ et al., 2019; KOOTTE et al., 2012)

Ácidos
Graxos de
cadeia curta.
(SCFA ou
AGCC)

Ácidos
Graxos de
cadeia curta.
(SCFA ou
AGCC)

1

Efeito anticarcinogênico por indução da apoptose (principalmente o butirato);

2

Podem induzir a expressão de receptor de vitamina D, aumentando sua absorção e regulando o metabolismo de cálcio;

3

Devido a redução do pH após a fermentação, aumenta solubilidade e absorção dos minerais;

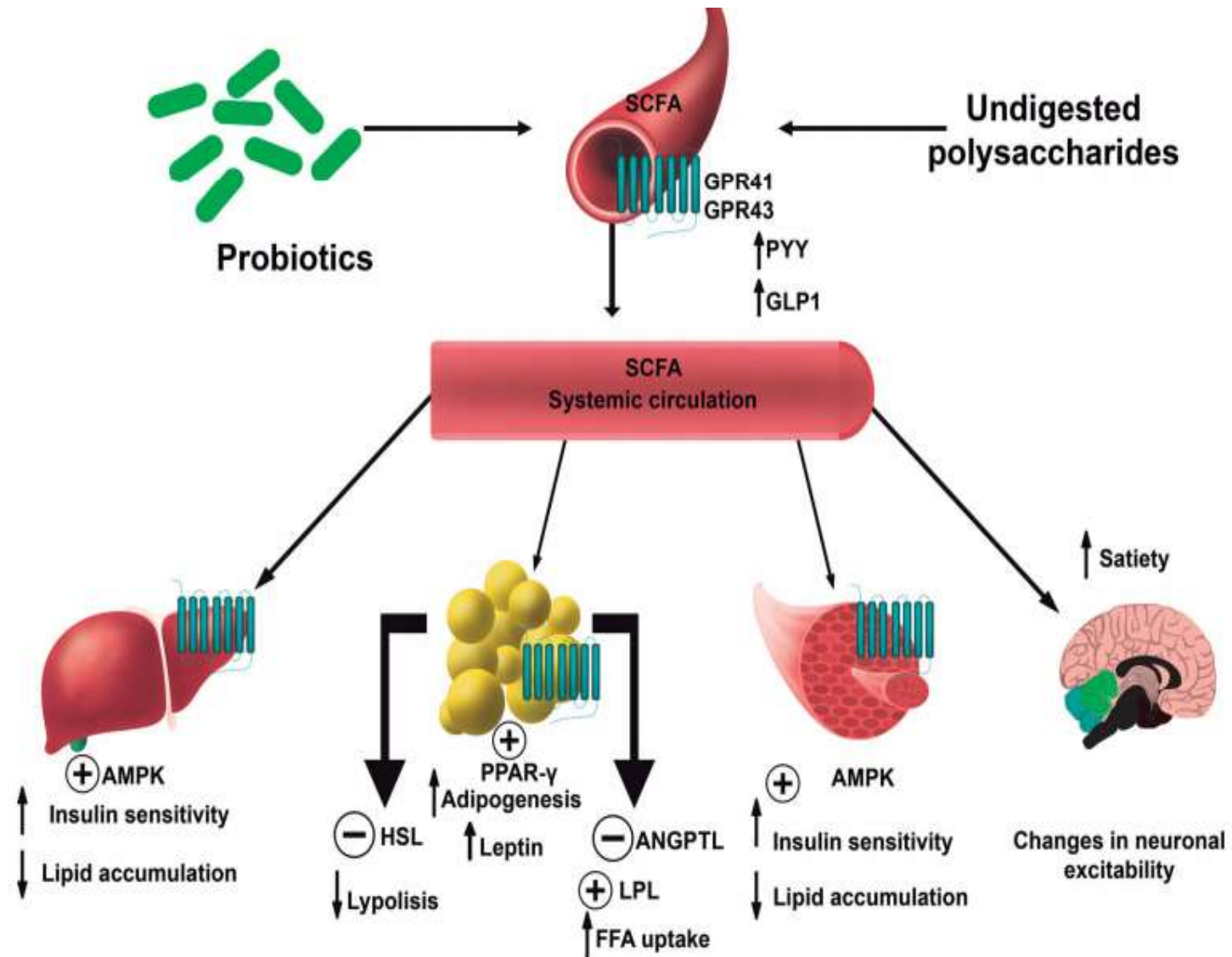
4

Podem induzir produção de peptídeos antimicrobianos.

5

- Possuem efeito trófico, ao promover o crescimento turnover das células epiteliais.
- Estimula a diferenciação celular (principalmente o butirato);
- Redução da permeabilidade intestinal.

Metabolismo de ácidos graxos de cadeia curta



Butirato

1

Butirato é um substrato energético para colonócitos e enterócitos;

(SONNENBURG & BÄCKHED, 2016)

2

Muito butirato faz com que acelere o trânsito intestinal para diminuir absorção de carboidratos;

(SONNENBURG & BÄCKHED, 2016)

3

Possui a capacidade de aumentar a saciedade e diminuir a ingestão de calorias e glicemia pós-prandial;

(FERNANDES et al., 2012; CANI et al., 2009; SANZ et al., 2015)

4

O butirato e propionato demonstraram induzir a diferenciação de células T em células anti-inflamatórias T reguladoras e para as células T Th1 e Th17 que também produzem interleucina (IL -10);

(VIEIRA et al., 2016)

5

Regula a proliferação e diferenciação celular e induz a produção de GLP-2, o que reforça completamente a função da barreira intestinal.

(FERNANDES et al., 2012; CANI et al., 2009; SANZ et al., 2015)

Benefícios fisiológicos na imunidade

1 A flora intestinal é muito importante para o desenvolvimento do sistema imune. (FATTORUSSO et al., 2019)

2 Efeito imunomodulador. (SRIKANTHA et al., 2019)

3 Diminui reações alérgicas causadas por produtos derivados do leite. (PESCUMA et al., 2015; MORAIS & JACOB, 2006)

Benefícios fisiológicos na imunidade

1 Diminuição dos sintomas relacionados à rinite alérgica. (SHARMA & IM, 2018)

2 O tecido linfoide associado ao intestino (GALT) representa 70% do sistema imunitário do corpo e 80% de todo o IgA . (MACHADO et al., 2015)

3 Proteção contra patógenos exógenos e potencialmente prejudiciais. (PLAZA-DIAZ, et al., 2019)

Benefícios fisiológicos na imunidade

- 1** Pode ser responsável pela produção de células T reguladoras e células B

(PLAZA-DIAZ et al., 2018; SHARMA et al., 2018; MICHAIL et al., 2019; SPACOVA et al., 2018)
- 2** As células B associadas ao intestino representam 80% de todas células B do corpo.

(MACHADO et al., 2015; SPACOVA et al., 2018)
- 3** Produtos derivados da fermentação realizada pela microbiota podem determinar a função células T reguladoras.

(VILLANUEVA-MILLÁN et al., 2015; PLAZA-DIAZ et al., 2018; SHARMA et al., 2018)

A completa ausência de bactérias no trato gastrointestinal

1

Leva erros no desenvolvimento dos tecidos linfáticos associados ao intestino.



2

Secreção de baixos níveis de anticorpos IgA no intestino.



3

Menos e menores nódulos linfáticos mesentéricos.



A completa ausência de bactérias no trato gastrointestinal

1

Compromete o desenvolvimento da resposta imunológica inata e adaptativa no hospedeiro.



2

Impede que o sistema imunológico desenvolva tolerância a uma variedade de antígenos microbianos.



3

Impede que o sistema imunológico desenvolva tolerância a uma variedade de antígenos da dieta.



As bactérias autóctones representam uma barreira mecânica à colonização de patógenos;

01

Competição pelos nutrientes disponíveis no meio e produção de substâncias restritivas ao crescimento de bactérias alóctones (que não pertence a microbiota intestinal);

02

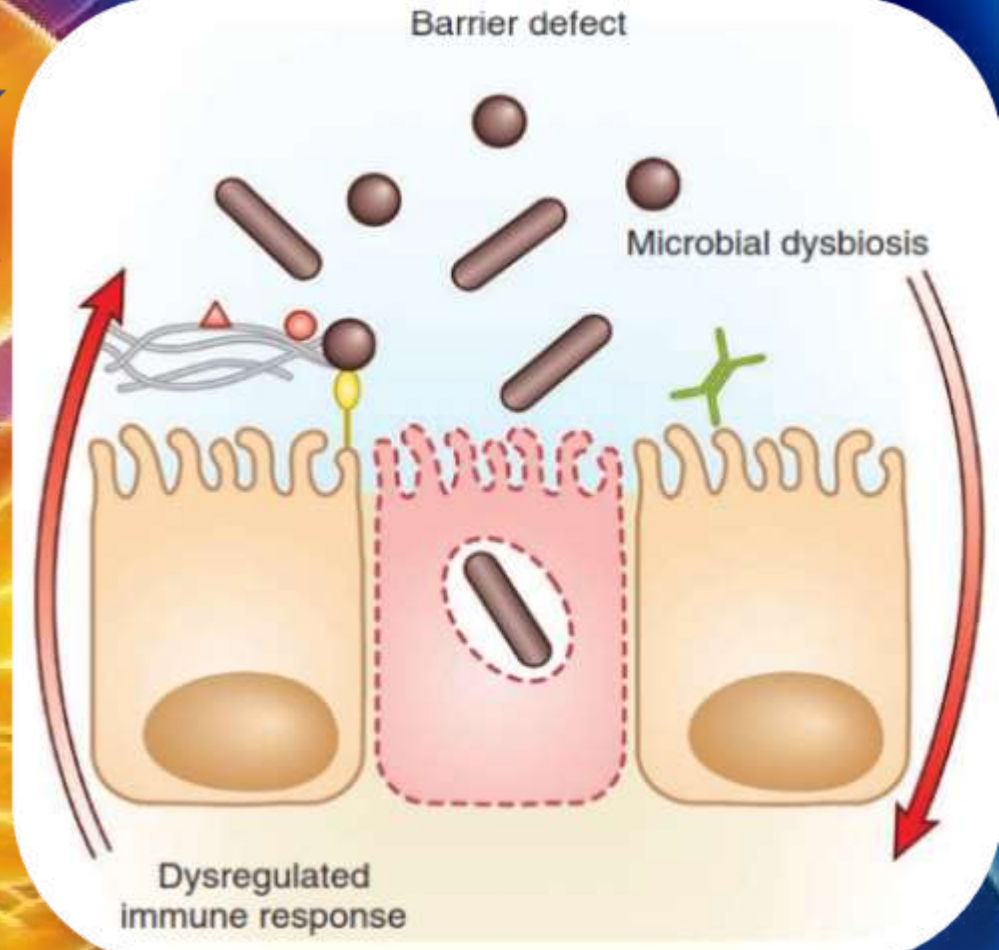
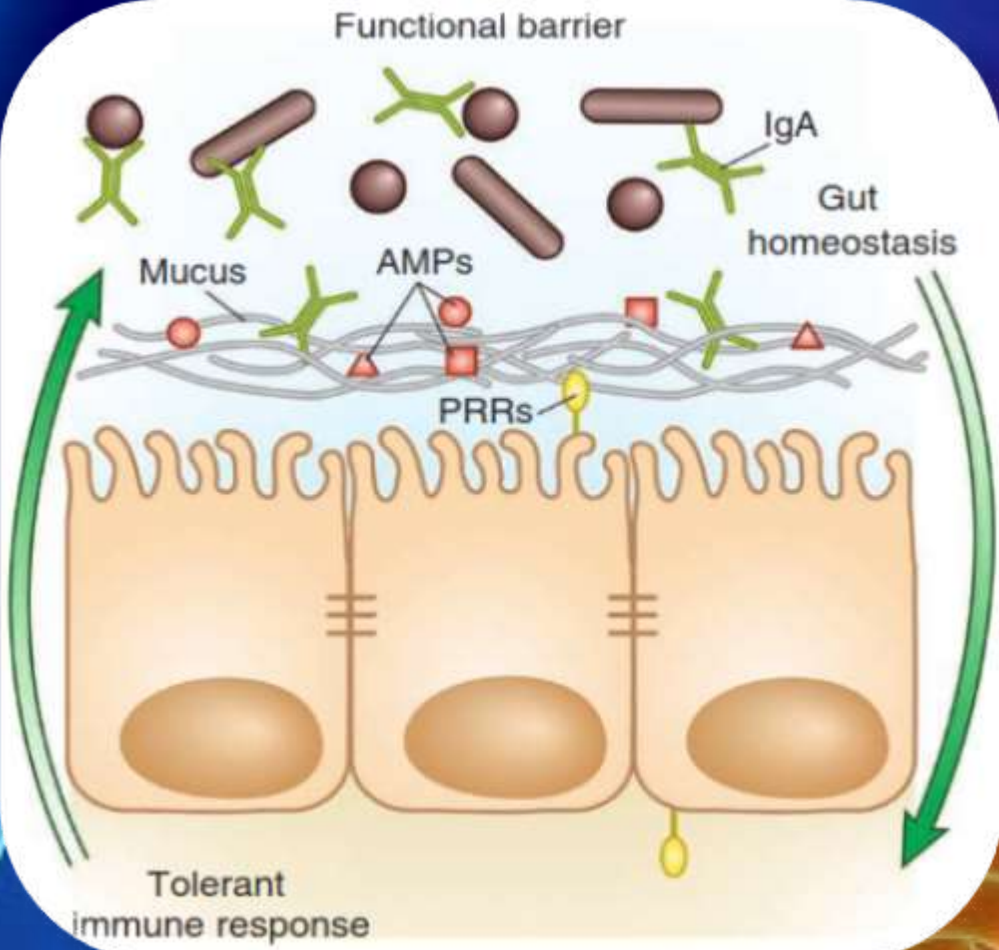
Estímulo ao hospedeiro a produzir peptídeos antimicrobianos (defensinas, catelicidina e lectinas tipo c);

03

Lactobacillus produzem ácido láctico que proporciona um ambiente desfavorável (redução do pH) para o crescimento de diversas bactérias, potencializa a atividade antimicrobiana da lisozima;

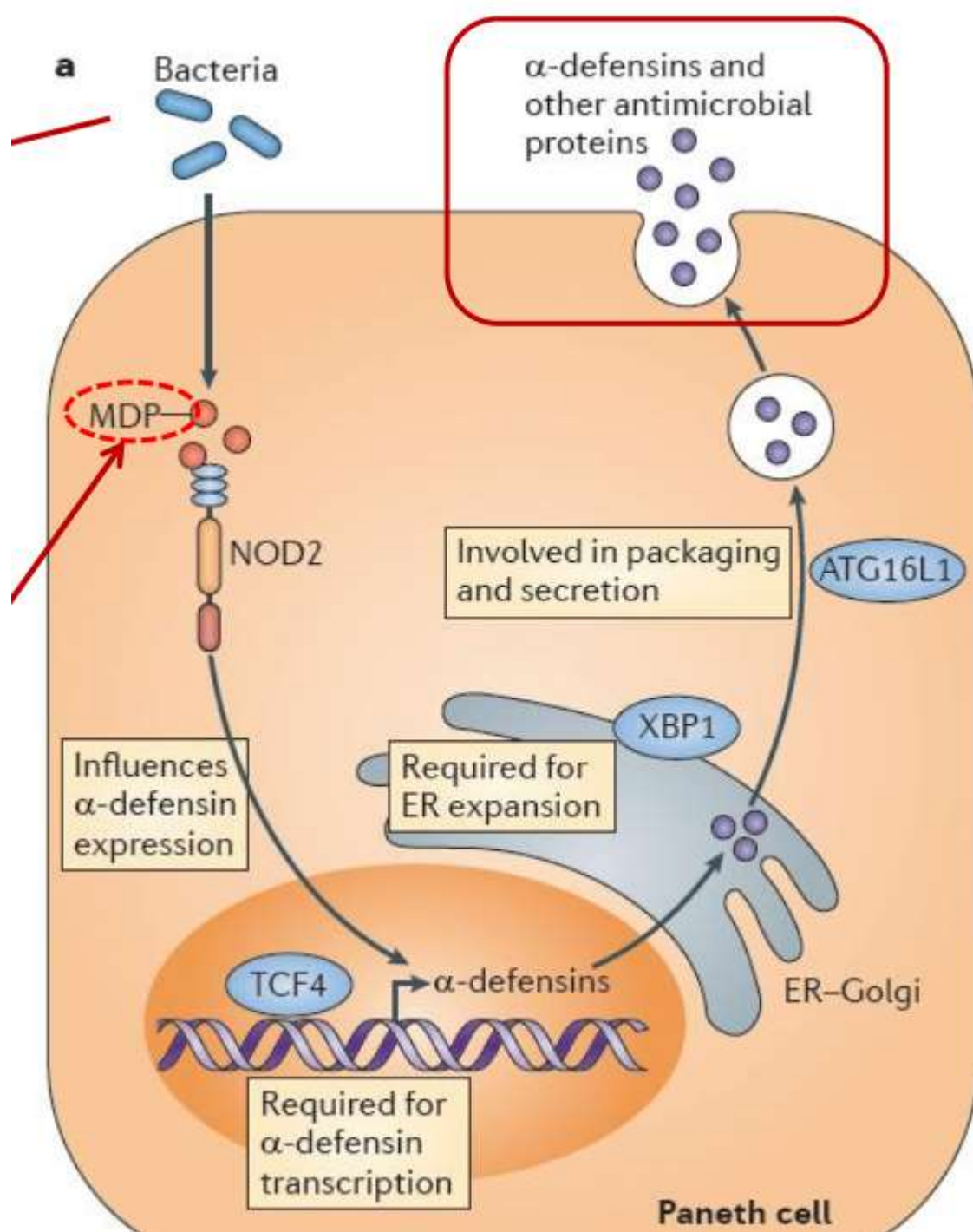
04

Mecanismos envolvidos na resistência a colonização por patógenos:

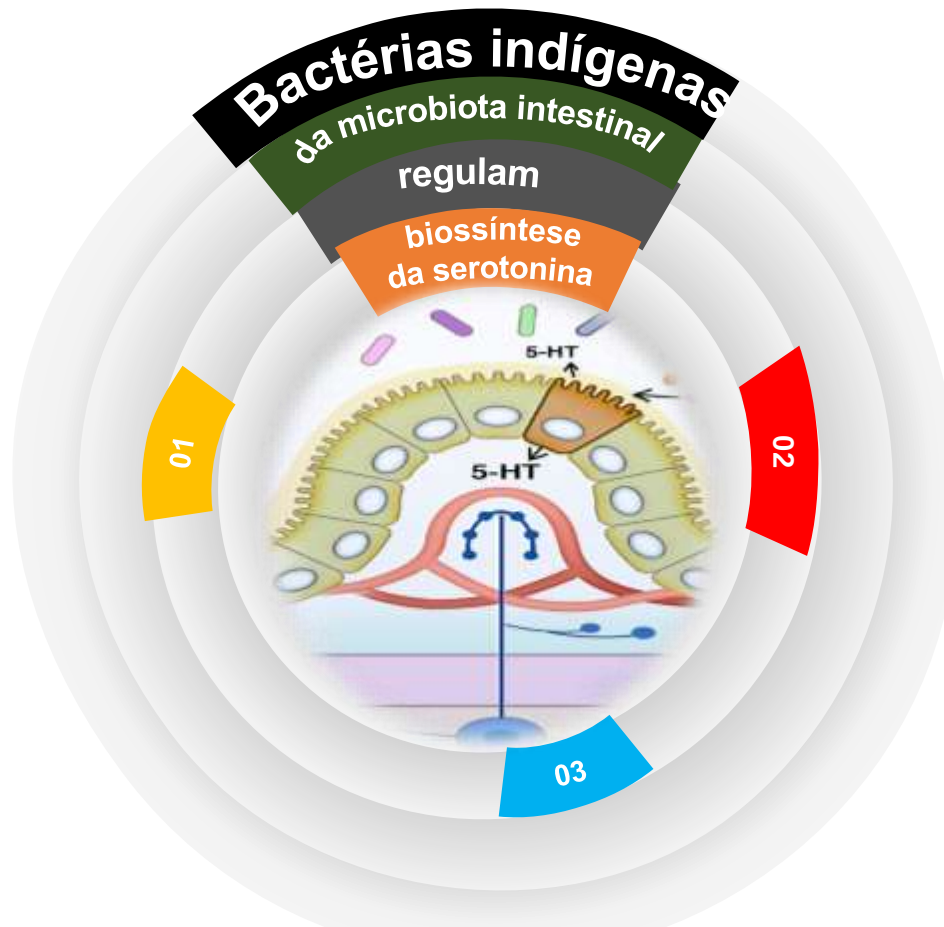


Epithelium	↑ TGF- β , IL-33, TSLP, BAFF, APRIL
CD103 ⁺ DCs	↑ TGF- β , retinoic acid
T _{reg} cells	↑ IL-10, TGF- β
ROR γ t ⁺ ILCs	↑ IL-22
Macrophages	↑ IL-10
B cells	↑ Commensal-specific IgA

Epithelium	↑ IL-6, IL-1
DCs	↑ IL-12, IL-23
T _H 1 cells	↑ IFN- γ
T-bet ⁺ ILCs	↑ IFN- γ
T _H 17 cells	↑ IL-17A
Macrophages	↑ TNF, IL-12
B cells	↑ Commensal-specific IgG



Produção de serotonina



01

Microbiota regula os níveis de Serotonina (5 hidroxitriptamina).

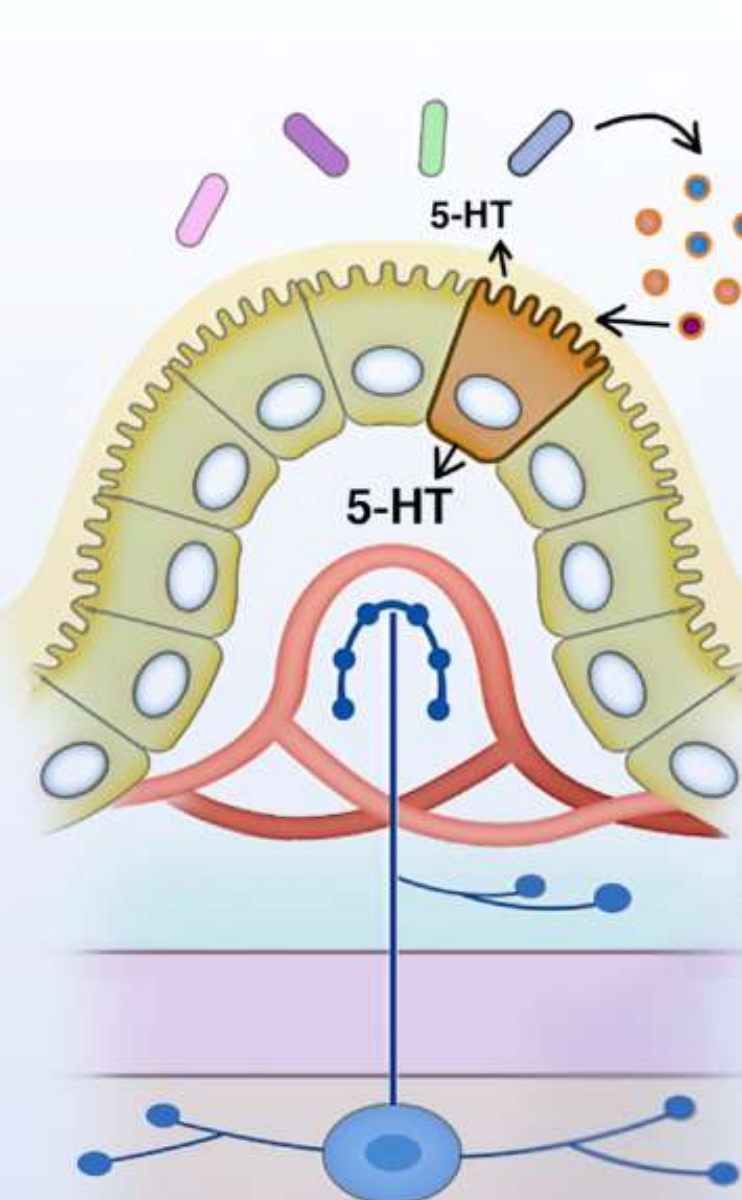
02

Estimula a biossíntese de serotonina pelas células enterocromafins.

03

Mais de 90% do serotonina é sintetizada no intestino que ativa mais de 14 subtipos de receptores localizados nos enterócitos, neurônios entéricos e células imunes.

Serotonina produzida no intestino regula:



- ☐ Mobilidade entérica
- ☐ Reflexos secretores
- ☐ Agregação plaquetaria
- ☐ Respostas imunes
- ☐ Desenvolvimento ósseo
- ☐ Função cardíaca



Yano et al., 2015, Cell 161, 264–276
April 9, 2015 ©2015 Elsevier Inc.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>

CellPress

Vias de sinalização eixo intestino-cérebro

Acredita-se que a sinalização bidirecional entre o intestino e o cérebro ocorra por quatro vias principais de sinalização:

- Via neural, incluindo o nervo vago, permitindo que a microbiota intestinal influencie o cérebro e os neurônios eferentes do sistema nervoso central que influenciam o intestino;
- Via endócrina envolvendo sinalização enteroendócrina estimulada por subprodutos bacterianos e ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) modulando a microbiota intestinal;
- Neurotransmissores, incluindo serotonina, dos quais cerca de 95% são produzidos no intestino;
- Aqueles liberados por ativação simpática e / ou reflexos anti-inflamatórios que influenciam o intestino e;
- Sinalização imunológica das reações da barreira defensiva intestinal a patógenos e agentes internos de origem externa. No eixo intestino-cérebro, as funções imunológicas e endócrinas são consideradas simplesmente como vias que permitem a comunicação entre o intestino e o cérebro, já a conexão eixo intestino-imune-endócrino-cérebro considera adicionalmente as influências dos mecanismos imunológicos, endócrinos, sistema nervoso central (SNC) e patologia neurológica.

1

Desafios para a homeostase materna, tais como infecção, má nutrição ou estresse pré-natal (PNS), estão associados com perturbações do desenvolvimento neurológico da criança;

2

Consequências do impacto no desenvolvimento neuronal: **Ansiedade, autismo, transtorno de hiperatividade do déficit de atenção, depressão e esquizofrenia;**

3

Aumento dos níveis de citocinas circulantes durante a gravidez foram mostrados para afetar negativamente o desenvolvimento neural;

4

Uma hipótese emergente envolve cortisol materno atravessar a placenta em uma quantidade suficiente para afetar a expressão do gene em células de cérebro fetal;

5

A flora intestinal materna também pode afetar o desenvolvimento neurológico fetal, influenciando os níveis circulantes de 5-hidroxitriptamina (5-HT ou seratonina).



1

A serotonina no plasma materno é necessário para morfogênese neuronal adequada durante as fases de desenvolvimento que precedem o aparecimento de neurônios serotoninérgicos;

2

Ativação de vias inflamatórias parece ser uma ligação particularmente importante entre a microbiota e neurodesenvolvimento neonatal;

3

Durante uma disbiose intestinal, eleva a produção de propionato e esse aumento tem sido associados a efeitos deletérios sobre a função cerebral em crianças com autismo (MOOS et al., 2016; WILLIAMS et al., 2011)

4

Sinaptogênese começa logo após o nascimento e atinge níveis máximos de cerca de 2 anos;

5

A maturação do microbioma, um processo agora conhecido por ser essencial para o estabelecimento da função normal imunológico, sistema neuroendócrino e regulação metabólica.



Serotonina e a microbiota

- Estudos apontam que a serotonina tem interação com o eixo intestino-cérebro no transtorno do espectro de autismo;
- **Altos níveis de serotonina em crianças com TEA, tendo uma relação com a hipersecreção gastrintestinais devido ao níveis aumentados de serotonina.**
- Infecções, distúrbios gastrointestinais e comprometimento do sistema imunológico podem estar envolvidos com essa disponibilidade aumentada de serotonina;
- Outro fator causal de alteração no comportamento seria os **níveis reduzidos de triptofano**, sendo este participante na síntese de neurotransmissores e estando seu **nível reduzido afetara a produção de serotonina**, gerando alterações perceptíveis no humor, principalmente de pacientes autistas adultos.
- **Aproximadamente 95% da serotonina é derivada das células enterocromafins do intestino e está associada com a regulação, secreção e motilidade do TGI.**
- Disfunções nos índices de serotonina contribui para disfunções do trato gastrointestinal e desordens do humor.

O transtorno do espectro autista (TEA) e a microbiota

- É uma alteração severa do neurodesenvolvimento, comumente de difícil diagnóstico, promove alterações na habilidade de comunicação e interações com outros indivíduos. **Crianças com TEA possuem alterações e disbiose na microbiota intestinal;**
- **A administração de *Lactobacillus reuteri* aumentou os níveis de ocitocina envolvidos no sistema de recompensa da dopamina mesolímbica,** que acredita-se estar desregulado em pacientes com TEA;
- Recentes estudos tem apontado para mudanças na estrutura cerebral foi associada com uma dieta dependente de mudanças na população da microbiota intestinal;
- No geral, os mecanismos e efeitos da relação da microbiota intestinal com o sistema nervoso central é multifatorial (neural, endócrino e imunológico), mas estes efeitos, **acredita-se principalmente via a produção de metabólitos bacterianos;**
- Os ácidos graxos de cadeia curta altera a excitabilidade neuronal e a manutenção intestinal de bactéria de amplo espectro na composição neuroativa, incluindo dopamina, ácido γ -aminobutírico, histamina, acetilcolina e triptofano;
- O uso de probióticos há produção de metabólitos, como ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), compostos fenólicos e aminoácidos livres, que supostamente desempenham um papel crítico no TEA.

Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*, 10(suppl_1), S49–S66.

Critchfield, J. W., van Hemert, S., Ash, M., Mulder, L., & Ashwood, P. (2011). The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterology research and practice*, 2011, 161358.

Doenya C. (2019). Novel Personalized Dietary Treatment for Autism Based on the Gut-Immune-Endocrine-Brain Axis. *Frontiers in endocrinology*, 10, 508.

O papel potencial dos probióticos no tratamento de distúrbios do espectro do autismo infantil

- A prevalência de **sintomas gastrointestinais nos indivíduos acometidos por transtorno de espectro autista (TEA)** é substancial, com sintomas comuns, diarreia, constipação, vômito, refluxo, dor ou desconforto abdominal, gases e fezes com odor incomum;
- Indivíduos com TEA apresentam mais sintomas no trato gastrointestinal (TGI), quando comparados àqueles com ausência de sintomas TGI, geralmente apresentam alta irritabilidade, ansiedade e afastamento social;
- Indivíduos acometidos pelo transtorno de espectro autista podem ter níveis reduzidos de *Bifidobacteria* e níveis elevados de *Clostridium*;
- Nos pacientes com TEA parece existir uma ativação imune com proporção anormal de células T CD4⁺ para CD8⁺, célula T-auxiliar anormal ou distorcida (Th1 / Th2 / Th17) perfis de citocinas, contagem elevada de monócitos no sangue, diminuição do número de linfócitos, anticorpos auto-reativos às proteínas do cérebro e do SNC, neuroinflamação, desequilíbrio dos níveis séricos de imunoglobulina no organismo e aumento do mecanismo de óxido nítrico.
- O aumento da ativação das células da microgliais sugere que o TEA é uma patologia causada ou pelo menos acompanhada de ativação de vias da imunidade no cérebro. **A inflamação no cérebro pode subsequentemente levar a sinapses com mau funcionamento, alterando a liberação de moléculas influenciadoras no comportamento social;**

Critchfield, J. W., van Hemert, S., Ash, M., Mulder, L., & Ashwood, P. (2011). The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterology research and practice*, 2011, 161358.

Srikantha, P., & Mohajeri, M. H. (2019). The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2115.

Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G. B., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(3), 521.

Shaaban, S. Y., El Gendy, Y. G., Mehanna, N. S., El-Senousy, W. M., El-Feki, H. S. A., Saad, K., & El-Asheer, O. M. (2018). The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutritional Neuroscience*, 1–6.

Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*, 10(suppl_1), S49–S66.

Probióticos no transtorno de espectro autista

- O desequilíbrio entre diferentes populações da microbiota intestinal pode predispor o indivíduo à **motilidade e secreção intestinais alteradas**, o que resulta em **diarréia ou constipação e distensão abdominal**, sintomas comumente presentes em pacientes autistas;
- Os probióticos podem ser úteis para manter ou restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal, influenciando no equilíbrio e integridade da microbiota, modulando diferentes sistemas e promovendo a homeostase do organismo;
- A associação de espécies probióticas afeta tanto a composição quanto a atividade metabólica da microbiota fecal e além disso, **cepas específicas de probióticos demonstraram inibir o crescimento de diferentes espécies de *Clostridium***;
- O uso de probióticos no TEA pode levar a **uma maior capacidade de normalizar as populações microbianas intestinais, reduzir sintomas gastrointestinais (naqueles afetados) e aliviar dificuldades comportamentais que parecem está associadas a sintomas do TGI**;
- Os probióticos são capazes de estabilizar a imunidade das mucosas, estimulando a secreção de IgA, aumentando a expressão da mucina, reduzindo o crescimento bacteriano e sintetizando substâncias antioxidantes;
- Os probióticos tem capacidade de estimular citocinas anti-inflamatórias, em diversas patologias e isso se torna uma ferramenta útil em diversas terapias, modulando a microbiota intestinal, aliviando sintomas gastrintestinais e a modulação do sistema imunológico, atenuando também anormalidades comportamentais nos pacientes com TEA.

Critchfield, J. W., van Hemert, S., Ash, M., Mulder, L., & Ashwood, P. (2011). The potential role of probiotics in the management of childhood autism spectrum disorders. *Gastroenterology research and practice*, 2011, 161358.

Srikantha, P., & Mohajeri, M. H. (2019). The Possible Role of the Microbiota-Gut-Brain-Axis in Autism Spectrum Disorder. *International journal of molecular sciences*, 20(9), 2115.

Fattorusso, A., Di Genova, L., Dell'Isola, G. B., Mencaroni, E., & Esposito, S. (2019). Autism Spectrum Disorders and the Gut Microbiota. *Nutrients*, 11(3), 521.

Shaaban, S. Y., El Gendy, Y. G., Mehanna, N. S., El-Senousy, W. M., El-Feki, H. S. A., Saad, K., & El-Asheer, O. M. (2018). The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutritional Neuroscience*, 1–6.

The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study

- 30 crianças (19 meninos e 11 meninas) com diagnóstico de transtorno de espectro autista foram selecionadas para o estudo, com idade de 5 a 9 anos;
- As crianças fizeram uso de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* and *Bifidobacteria longum*) 5 gramas ao dia ou 100×10^6 UFC dissolvidas em água, uma vez ao dia por 3 meses;
- Antes do estudo cerca de 60% dos pacientes estavam acima do peso e o índice de massa corporal (IMC) estava aumentado.

Resultados nos sintomas gastrointestinais

- Teve-se consideráveis melhorias sobre as manifestações no trato gastrointestinal, com redução na:
 - Constipação,
 - Flatulência,
 - Dor abdominal,
 - Diarreia,
 - Fezes consistentes.
- Houve relato de efeitos adversos (diarreia, cólicas, rash cutâneo), porém foram médio e transitórios,

Table 2 GIT characteristics of autistic children

	Number of patients	Percentage of improvement after therapy
Constipation	14	42.5%
Diarrhea	8	37.5%
Stool smell	12	25%
Flatulence	7	57%
Abdominal pain	5	60%
Stool consistency	6	16.6%

The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study

Resultados

- Após o uso de probióticos **houve redução significativa do peso daqueles pacientes com peso aumentado e redução significativa do índice de massa corporal (IMC);**
- Depois da suplementação com probióticos houve relevante aumento na contagem de *Bifidobacteria* e *Lactobacillus* em crianças portadoras de autismo, a análise foi feita por PCR;
- De acordo com a avaliação do tratamento do autismo (ATEC) **houve significativa diminuição da severidade dos sintomas do TEA naqueles pacientes que fizeram a utilização da suplementação com probióticos;**
- Percebeu-se considerável redução de gravidade em 4 categorias (fala, linguagem, comunicação e cognição/sensorial) da avaliação da ATEC, tendo também resultados positivos sobre a saúde física e comportamental;
- **Os resultados apontam para uma correlação entre sintomas gastrintestinais no TEA.**

Table 1 Anthropometric data, ATEC subscales and 6-GSI score of autistic children

	Autistic group before probiotic supplementation	Autistic group after probiotic supplementation	P value
<i>Anthropometric data</i>			
Weight (kg)	25.91 ± 5.32	25.79 ± 5.16	0.014
Weight z-scores	0.67 ± 0.50	0.66 ± 0.45	0.181
Height (cm)	122.48 ± 8.27	122.52 ± 8.26	0.025
Height z-scores	0.16 ± 0.28	0.16 ± 0.27	0.025
BMI (kg/m ²)	17.043 ± 1.36	16.960 ± 1.24	0.010
BMI z-score	0.80 ± 0.56	0.77 ± 0.52	0.104
<i>ATEC subscales mean ± SD</i>			
Speech/language/communication	18.60 ± 4.61	18.30 ± 4.59	0.017
Sociability	17.50 ± 4.75	15.73 ± 4.28	0.001
Sensory/cognitive awareness	20.47 ± 4.26	19.67 ± 4.17	0.026
Health/physical/behavior	36.83 ± 8.32	27.10 ± 5.83	0.0001
Total ATEC score	93.40 ± 12.80	80.80 ± 10.54	0.0001
<i>6-GSI score items</i>			
Constipation	1.27 ± 0.45	0.73 ± 0.83	0.01
Diarrhea	0.83 ± 0.83	0.5 ± 0.78	0.076
Stool consistency	1.2 ± 0.71	0.87 ± 0.73	0.023
Stool smell	1.2 ± 0.61	0.97 ± 0.61	0.07
Flatulence	1.17 ± 0.53	0.87 ± 0.51	0.037
Abdominal pain	1.17 ± 0.65	0.73 ± 0.64	0.002
Total 6-GSI score	7.23 ± 1.61	3.57 ± 0.97	0.0001
<i>Lactobacilli</i>	$1.98 \times 10^7 \pm 1.24 \times 10^7$	$2.53 \times 10^7 \pm 1.52 \times 10^7$	0.0001
<i>Bifidobacteria</i>	$0.73 \times 10^7 \pm 0.40 \times 10^7$	$1.62 \times 10^7 \pm 1.06 \times 10^7$	0.0001

The effects of synbiotic supplementation on some cardio-metabolic risk factors in overweight and obese children: a randomized triple-masked controlled trial

70 crianças e adolescentes com idade de 6 a 18 anos, com índice de massa corporal (IMC) alto. Eles foram divididos em 2 grupos 29 crianças fizeram uso de uma combinação de simbióticos *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium longum* e *Lactobacillus bulgaricus*, junto a vitamina A, C e E em cápsula. 27 fizeram uso de placebo. A administração foi orientada a uma vez ao dia, antes da refeição principal, durante 8

Table 1. Baseline characteristics* of participants in the two groups studied.

Variables	Synbiotic group	Placebo group	p Value
N	29	27	
Age (yEArS)	10.75 ± 2.49	10.09 ± 1.93	
BMI Z-score	1.79 ± 0.50	1.67 ± 0.39	0.34
Waist circumference (cm)	84.22 ± 15.36	76.53 ± 9.92	0.32
Waist-to-hip ratio	0.36 ± 0.09	0.41 ± 0.42	0.53

*Values are mean ± SD.

Resultados

- No grupo que utilizou simbióticos houve redução da circunferência relação quadril-cintura, circunferência abdominal (-1,57%) e ainda reduziu alguns fatores ligados ao risco metabólico (TC (-2,3%), LDL-C (-1,07%) e TG (-1,32%));
- Houve significativa redução da circunferência abdominal e com isso há diminuição do risco de anormalidades cardiometabólicas;
- Os resultados identificados apontam que a microbiota intestinal tem contribuição na patofisiologia da obesidade e que a suplementação com simbióticos pode ser benéfico no controle excessivo de peso e na redução e alguns fatores de risco para a síndrome metabólica;**

Evidências sobre suplementação de probióticos na Pediatria

Estudos

Foi realizada uma revisão sistemática de 8 ensaios clínicos randomizados para estimar o efeito de microrganismos probióticos para o tratamento de diarreia aguda adquirida na comunidade em criança

Resultados

Os probióticos reduziram o tempo de duração da diarreia em 14,0% (IC 95%: 3,8-24,2%) e frequência das fezes no segundo dia de tratamento em 13,1% (IC 95%: 0,8 - 25,3%), concluindo que os probióticos podem ser eficazes na redução da duração da diarreia e frequência das fezes.

Evidências sobre suplementação de probióticos na Pediatria

Estudos

Um estudo, duplamente cego, randomizado, controlado com placebo, utilizou uma combinação de *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, e *Lactobacillus salivarius* no tratamento da dermatite atópica em 40 pacientes pediátricos, durante 8 semanas.

Resultados

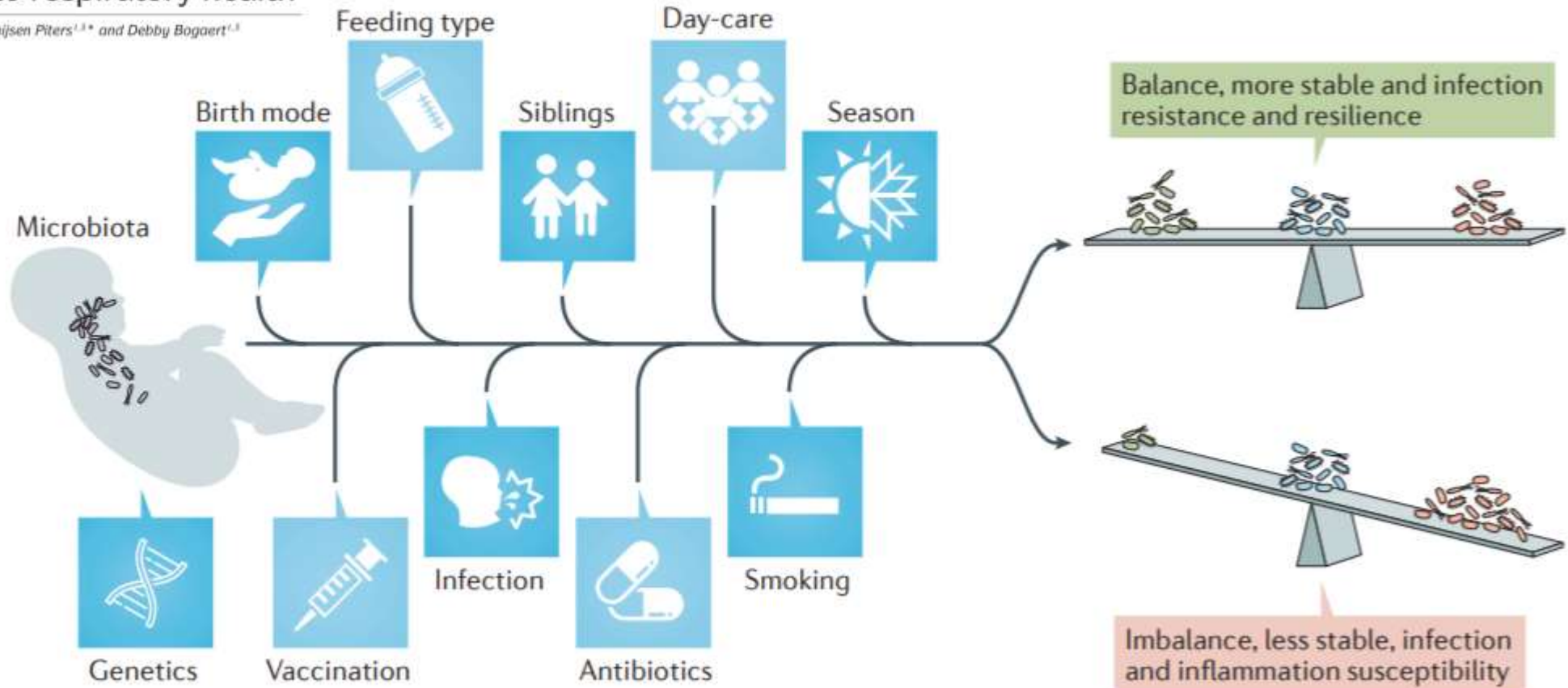
O estudo revelou que probióticos podem ser eficazes na redução do índice SCORAD em pacientes com dermatite atópica, reduzindo os níveis séricos de IgE, IL-5, IL-6 e IFN- γ .

Microbiota do sistema respiratório

MICROBIOME

The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health

Wing Ho Man^{1,2*}, Wouter A.A. de Steenhuijsen Piters^{1,3*} and Debby Bogaert^{1,3}



Microbiota do sistema respiratório

- Estudo aponta para possibilidade de que bactérias possam ser mediadores causais da proteção da asma.
- Ambiente rural (microbiota ambiental) promove uma maior proteção para asma em relação ao ambiente urbano
- O efeito protetor da asma nas fazendas parece estar associado à rica microbiota de poeira doméstica

Doenças respiratórias crônicas

- ❑ Quanto mais precoce for a exposição do indivíduo aos microrganismos **menor a incidência de asma**. "hipótese da higiene"
- ❑ O aumento do uso de **antibióticos** e mudanças nos **padrões alimentares**, pode levar a alterações na composição da microbiota intestinal e um **maior risco de asma brônquica**.
- ❑ A redução de *lactobacilos* e *bifidobactérias* tem sido associada com um fenótipo da asma .

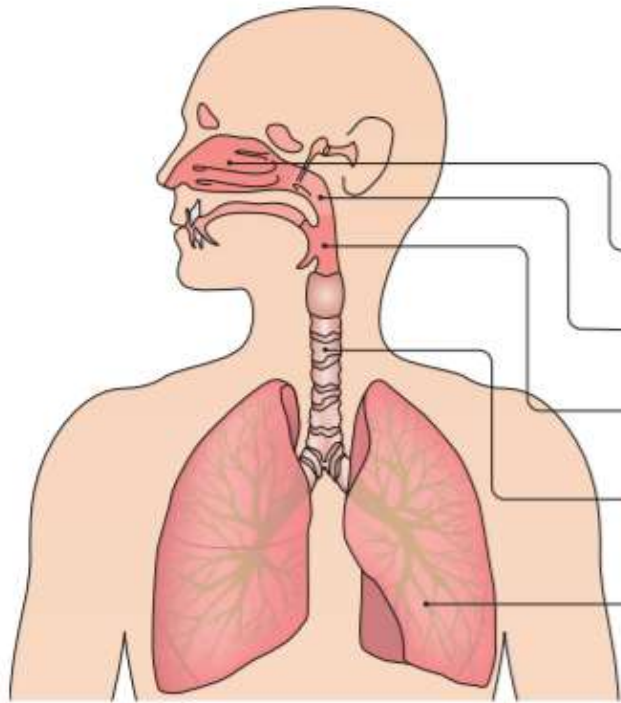
(TOJO et al., 2014; HUANG et al., 2018)

Microbiota do Sistema Respiratório

MICROBIOME

The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health

Wing Ho Man^{1,2*}, Wouter A.A. de Steenhuijsen Piters^{1,3*} and Debby Bogaert^{1,3}



	Airways			Air			Microbiota	
	Particles (μm)	pH	Surface (cm^2)	pO_2 (mmHg)	pCO_2 (mmHg)	RH (%)	Temperature ($^{\circ}\text{C}$)	Density (unit^{-1})
Environment				160	0.3	45	23	10^{-1}
Nasal cavity	>10	6.3	150					10^3
Nasopharynx		7.0	9			90	34	10^3
Oropharynx		7.2	8					10^6
Trachea				140	25			
Lungs	1	7.5	7×10^5	90	40	100	37	10^2

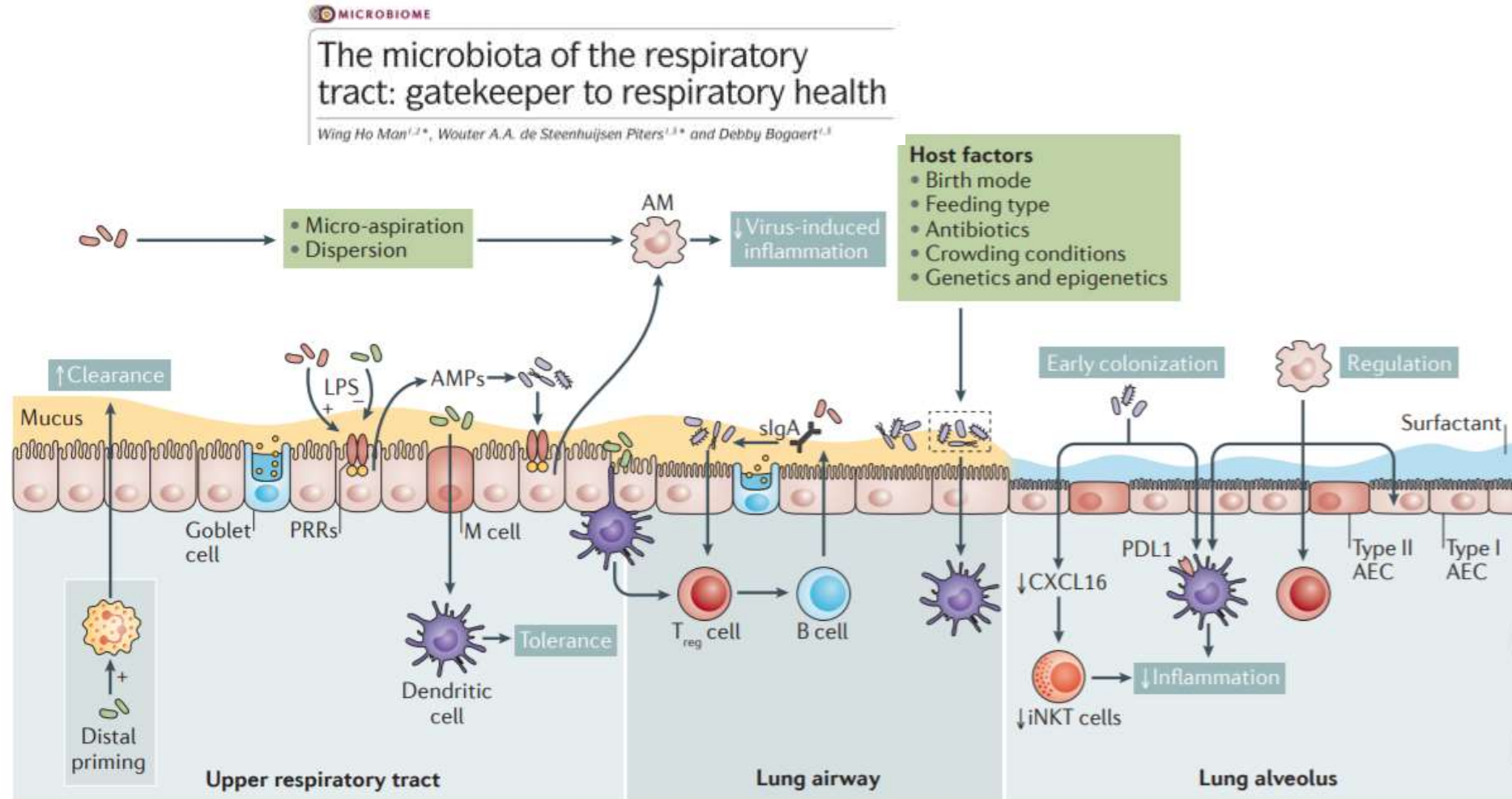
Staphylococcus spp.,
Propionibacterium spp.,
Corynebacterium spp.,
Moraxella spp. and *Streptococcus* spp.

Moraxella spp., *Staphylococcus* spp.,
Corynebacterium spp.,
Dolosigranulum spp., *Haemophilus* spp.
and *Streptococcus* spp.

Streptococcus spp., *Rothia* spp.,
Veillonella spp., *Prevotella* spp. and
Leptotrichia spp.

Prevotella spp., *Veillonella* spp.,
Streptococcus spp. and
Tropheryma whippelii

Microbiota do Sistema Respiratório



Lactobacillus johnsonii supplementation
attenuates respiratory viral infection via metabolic
reprogramming and immune cell modulation

**Suplementação de *L. johnsonii* medeia a proteção das vias aéreas
através de metabolitos imunomoduladores e melhora a função
imunológica.**

Received 12 August 2016; accepted 10 January 2017; advance online publication 15 March 2017. doi:10.1038/mi.2017.13

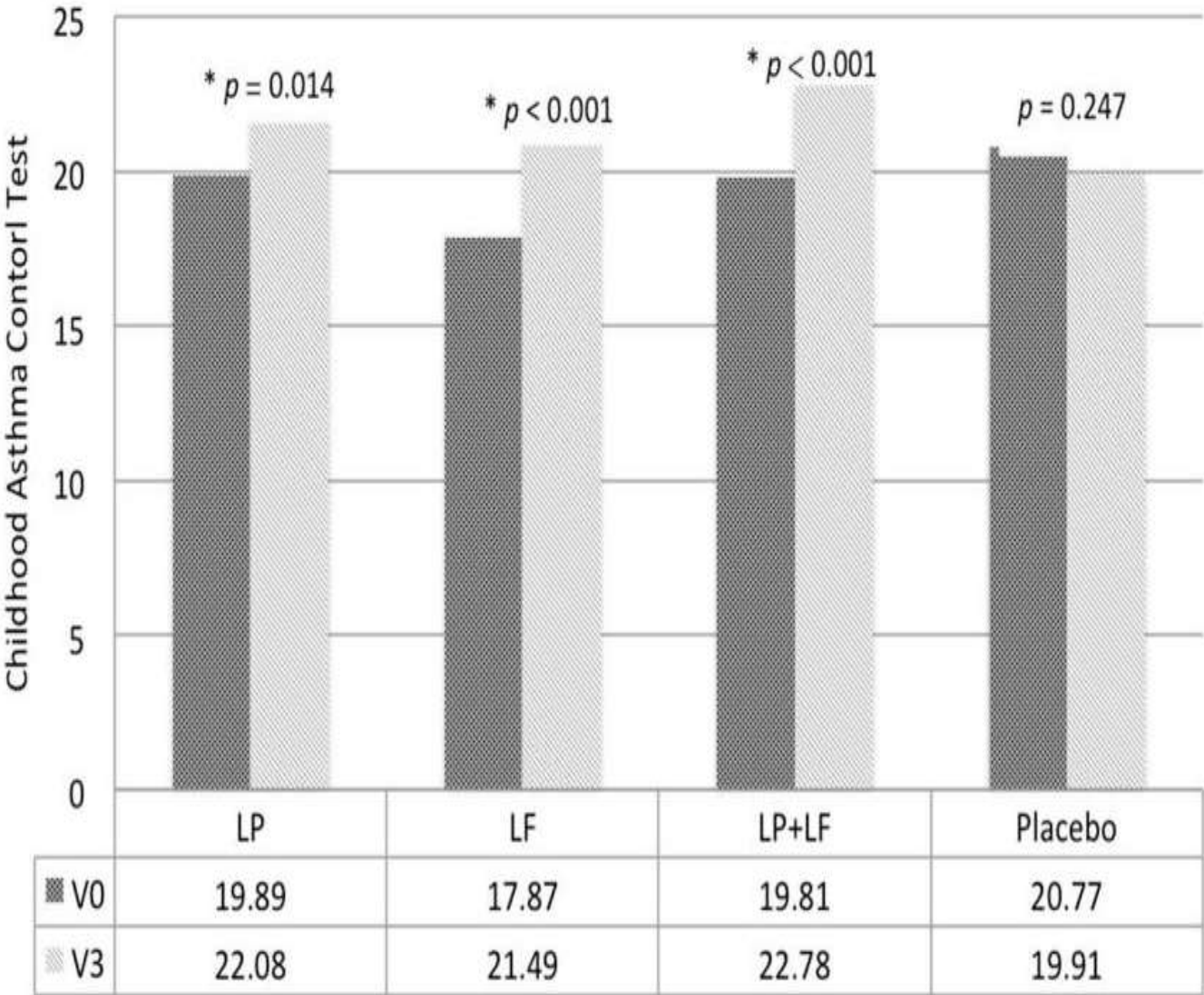
Efficacy of *Lactobacillus* Administration in School-Age Children with Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled Trial

- Um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo foi realizado com crianças de 6 a 18 anos com histórico de asma persistente intermitente a moderada;
- 160 crianças foram recrutadas, mas apenas 152 foram elegíveis para o estudo e estas foram alocadas em 4 diferentes grupos. Os grupos foram randomizados para receber *Lactobacillus paracasei* (LP), *Lactobacillus fermentum* (LF) ou *Lactobacillus paracasei* associado a *Lactobacillus fermentum* (LP + LF), sendo 3 grupos em uso de probióticos e 1 grupo placebo por período de 3 meses;
- Os níveis de IgE, interferon- γ (IFN- γ), interleucina-4 (IL-4) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α), foram medidos por meio de ensaio imunorreativo;
- Cepas bacterianas específicas do intestino foram quantificadas nas fezes usando técnicas de cultura convencionais e foram também realizados testes cutâneo para sensibilização alérgica, usando extratos comerciais foram realizados para detectar alérgenos que predisõem a asma.

Características demográficas basais dos participantes do estudo (N = 147).

Características	LP (n = 38)	LF (n = 38)	LP + LF (n = 36)	Grupo Placebo (n = 35)
Masculino, N (%)	22 (57,9)	24 (63,2)	19 (52,8)	18 (51,4)
Idade (anos), Média (DP)	7,68 (2,21)	7,37 (2,34)	7,00 (1,79)	7,86 (2,50)
Altura (cm), Média (DP)	121,24 (18,49)	117,81 (17,21)	117,51 (15,89)	122,23 (18,94)
Peso (Kg), Média (DP)	26,45 (10,08)	25,14 (10,16)	24,75 (10,29)	26,30 (11,76)
IgE (kU / l), Média (DP)	611,26 (511,83)	600,23 (739,18)	748,22 (896,40)	493,06 (773,52)
Combinar com rinite alérgica (AR), N (%)	31 (81,6)	31 (81,6)	32 (88,9)	28 (80,0)
Combinar com dermatite atópica (DA), N (%)	15 (39,5)	10 (26,3)	11 (30,6)	9 (25,7)
Sensibilização alérgica, N (%)				
Ácaro	33 (86,8)	32 (84,2)	30 (83,3)	29 (82,9)
Barata	3 (7,9)	2 (5,3)	1 (2,8)	0 (0)
Pêlos de animais	2 (5,3)	2 (5,3)	1 (2,8)	1 (2,9)
Leite	2 (5,3)	3 (7,9)	1 (2,8)	0 (0)
Ovo	2 (5,3)	2 (5,3)	1 (2,8)	1 (2,9)
Caranguejo	2 (5,3)	3 (7,9)	1 (2,8)	0 (0)
História materna de doença atópica, N (%)	21 (55,3)	22 (57,9)	12 (33,3)	15 (42,9)
História paterna de doença atópica, N (%)	21 (55,3)	21 (55,3)	20 (55,6)	17 (48,6)

Efficacy of *Lactobacillus* Administration in School-Age Children with Asthma: A Randomized, Placebo-Controlled Trial



Resultados

- Houve resultados significativamente melhores no grupos em uso de probióticos comparado ao grupo placebo com relação a gravidade e os sintomas da asma;
- No grupo LP + LF os níveis séricos de IgE teve redução considerável e LP ou LF isolados também levou a redução de IgE;
- Todos os grupos tiveram redução no número de *Clostridium* nas fezes quando comparado ao placebo;
- **Percebeu-se os efeitos benéficos dos probióticos na gravidade da asma e nos sintomas clínicos;**
- **O LP e o LF possui efeitos benéficos naqueles pacientes com hipersensibilidade das vias aéreas e além disso consegue inibir a produção de citocinas Th2, reequilibrando a resposta imune via Th1/ Th2, amenizando os sintomas da asma infantil.**

Patogênese geral de uma resposta alérgica

- A sensibilização a alérgenos (pólen, alimento *etc.*), resposta inflamatória transitória, pode-se apresentar na forma de dermatite atópica, rinite alérgica, eczema atópica e asma;
- Aumento da IgE específica por meio de alérgenos;
- Migração de células T efectoras, mastócitos e eosinófilos para o local de exposição;
- A resposta exacerbada é promovida pelas células Th2, com ativação de diferentes citocinas interleucina IL - 4, IL-5, IL-9, IL-13 e IL-31;
- Os eosinófilos desempenham um papel importante nas alergias respiratórias por degranulação local, causando influxo de células imunes e danos aos tecidos;
- As doenças atópicas envolvem respostas Th2 aos alérgenos e a microbiota intestinal pode contribuir para doenças alérgicas devido ao seu efeito substancial na imunidade da mucosa intestinal;
- **Há indícios de que a microbiota de indivíduos acometidos por alergias possuem uma microbiota diferente daqueles que não possuem doenças alérgicas.**

Sharma, G., & Im, S. H. (2018). Probiotics as a Potential Immunomodulating Pharmabiotics in Allergic Diseases: Current Status and Future Prospects. *Allergy, asthma & immunology research*, 10(6), 575-90.

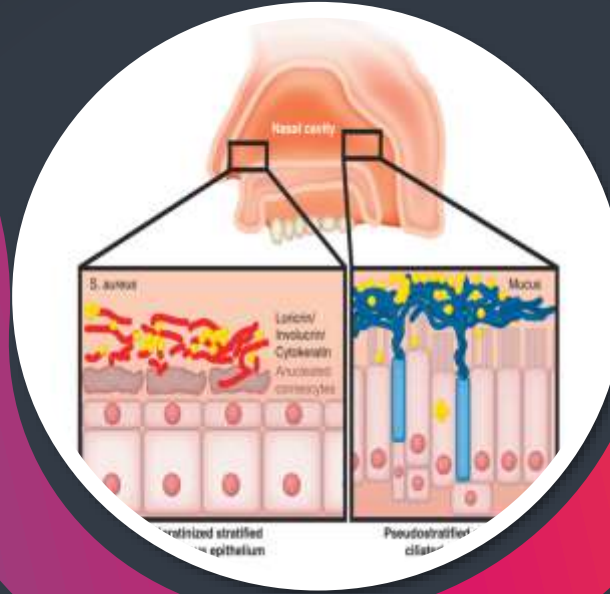
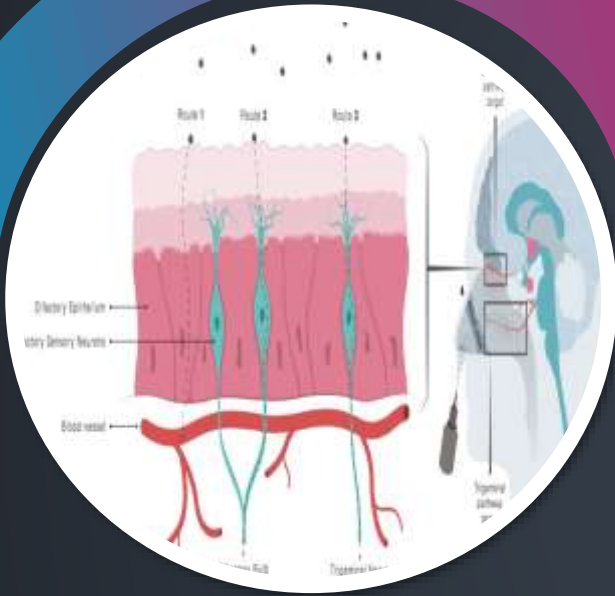
Plaza-Díaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*, 10(suppl_1), S49–S66.

Michail S. (2009). The role of probiotics in allergic diseases. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, 5(1), 5.

Kalliomäki, M., Salminen, S., Arvilommi, H., Kero, P., Koskinen, P., & Isolauri, E. (2001). Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 357(9262), 1076–79.

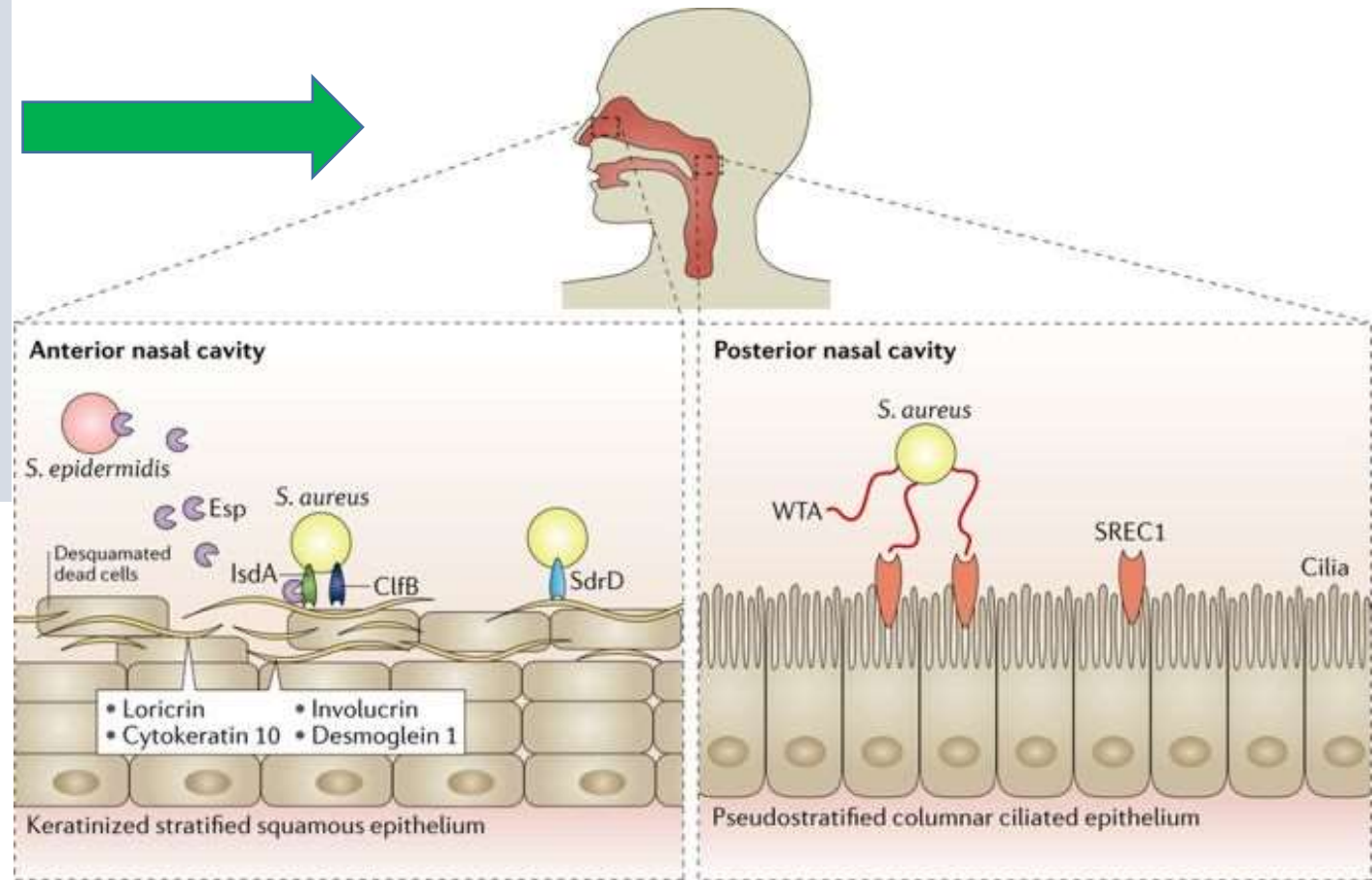
Spacova, I., Ceuppens, J. L., Seys, S. F., Petrova, M. I., & Lebeer, S. (2018). Probiotics against airway allergy: host factors to consider. *Disease models & mechanisms*, 11(7), dmm034314.

Forma Farmacêutica Nasal



Fórmula Nasal para doenças inflamatórias da pele

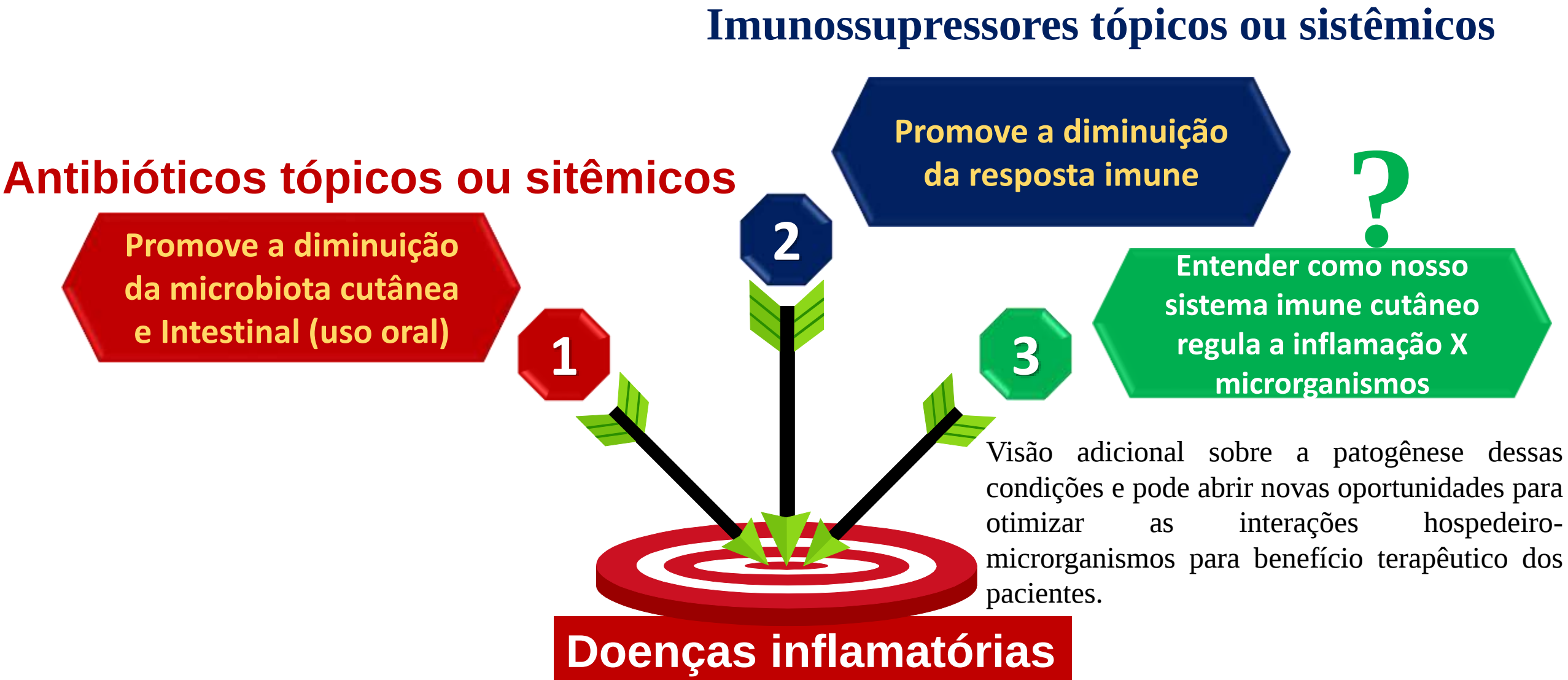
Bio-MAMPs <i>L. acidophilus</i>	0,5%
Bio-MAMPs <i>L. rhamnosus</i>	0,5%
Bio-MAMPs <i>L. gasseri</i>	0,5%
Bio-MAMPs <i>L. Helveticus</i>	0,5%
Bio-MAMPs <i>L. Thermophilus</i>	0,5%
Kopyeast	1%
Nasoband qsp 30ml	
Aplicar 2 jatos em cada narina antes de dormir	



Nature Reviews | Microbiology

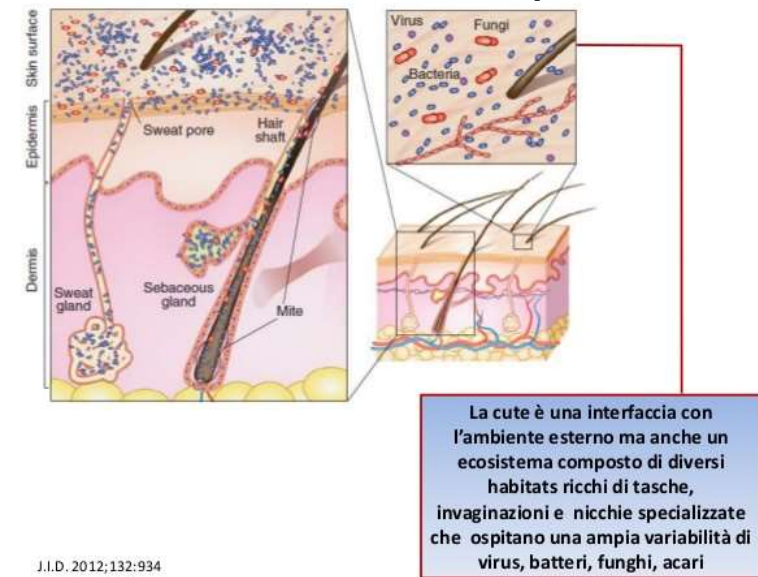
Indicação: Dermatite atópica

Tratamento mais comum para doenças inflamatórias da pele

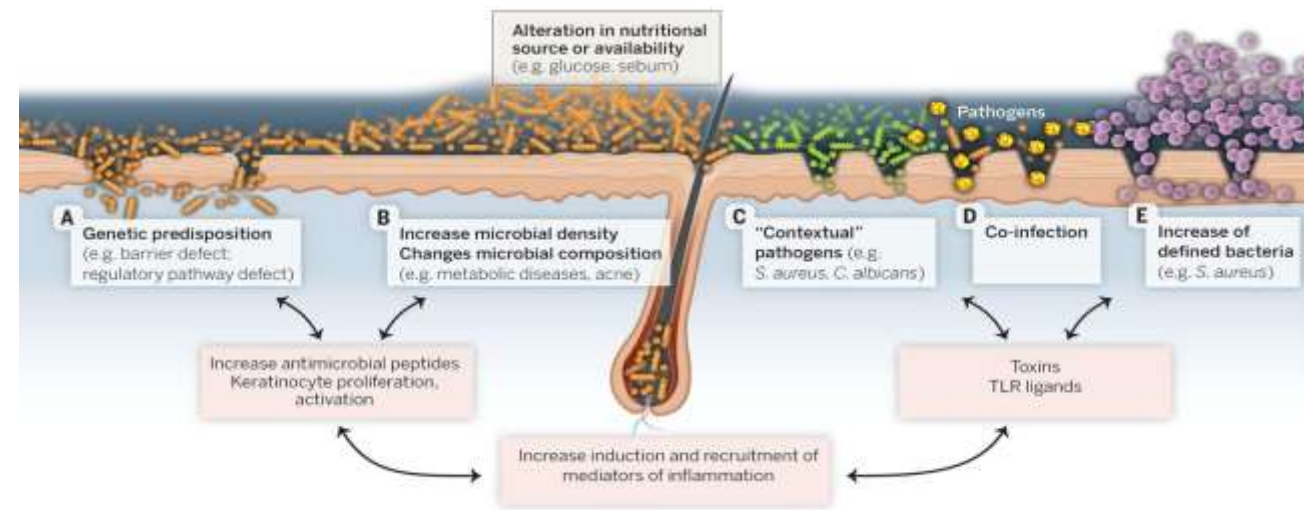


Microbiota cutânea

- ✓ Composição comum da microbiota cutânea $1.000.000 / \text{cm}^2$ ou $(10^6) / \text{cm}^2$
- ✓ Um adulto ($1,8 \text{ m}^2$) superfície da pele apresenta uma composição normal da microbiota cutânea $(10^{10}) 10.000.000.000 / \text{cm}^2$.
- ✓ Enquanto o intestino suporta 10^{14} células bacterianas por indivíduo saudável.
- ✓ A pele contém o segundo maior número e diversidade de células bacterianas com até 40 espécies diferentes por indivíduo.

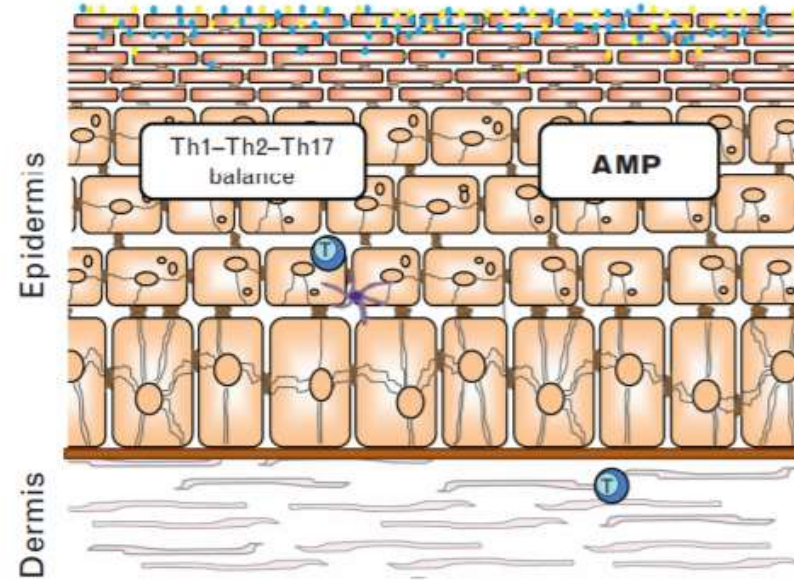


(PARK, 2017; SCHARSCHMIDT, 2017)



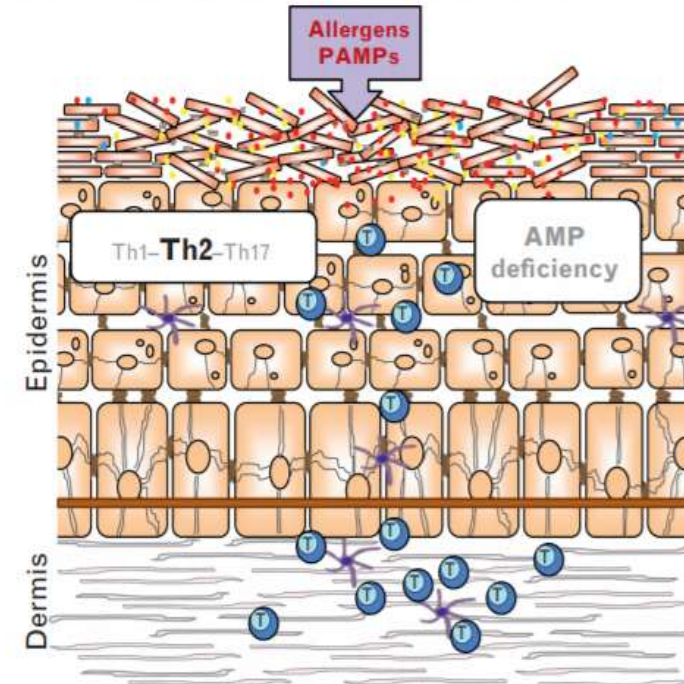
Disbiose cutânea

Homeostasis in normal skin



- Microbiome of healthy normal skin
- Intact epithelial barrier
- Adequate production of antimicrobial peptides
- Adequate response of innate and adaptive immune system (balanced Th1-Th2-Th17 response)

Dysbiosis and infection in atopic dermatitis



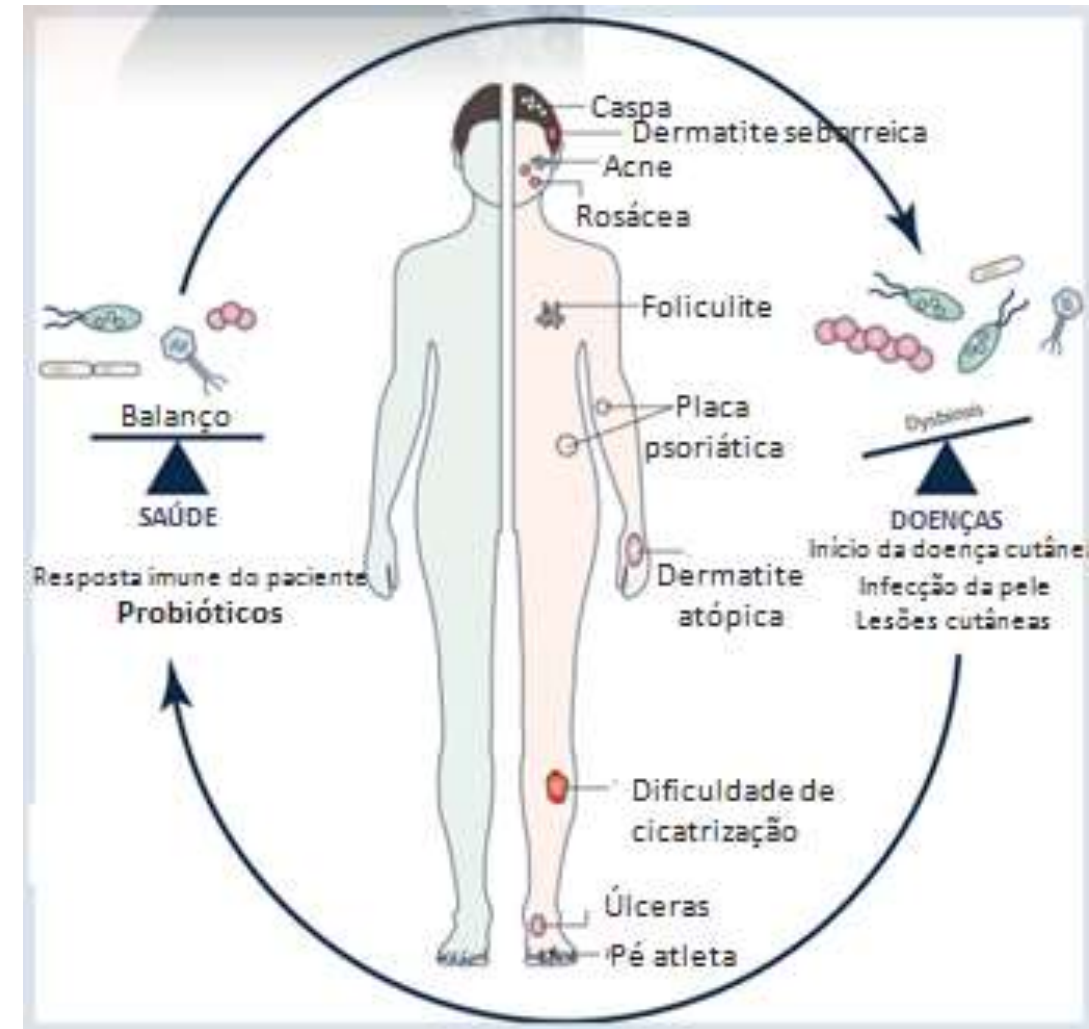
- Colonization by *S. aureus*
- Poor skin barrier
- Penetration of allergens and microbial components
- Inadequate production of antimicrobial peptides
- Th2 cytokine response predominates leading to poor skin barrier and suppression of innate host defense system

Microbiome and skin diseases

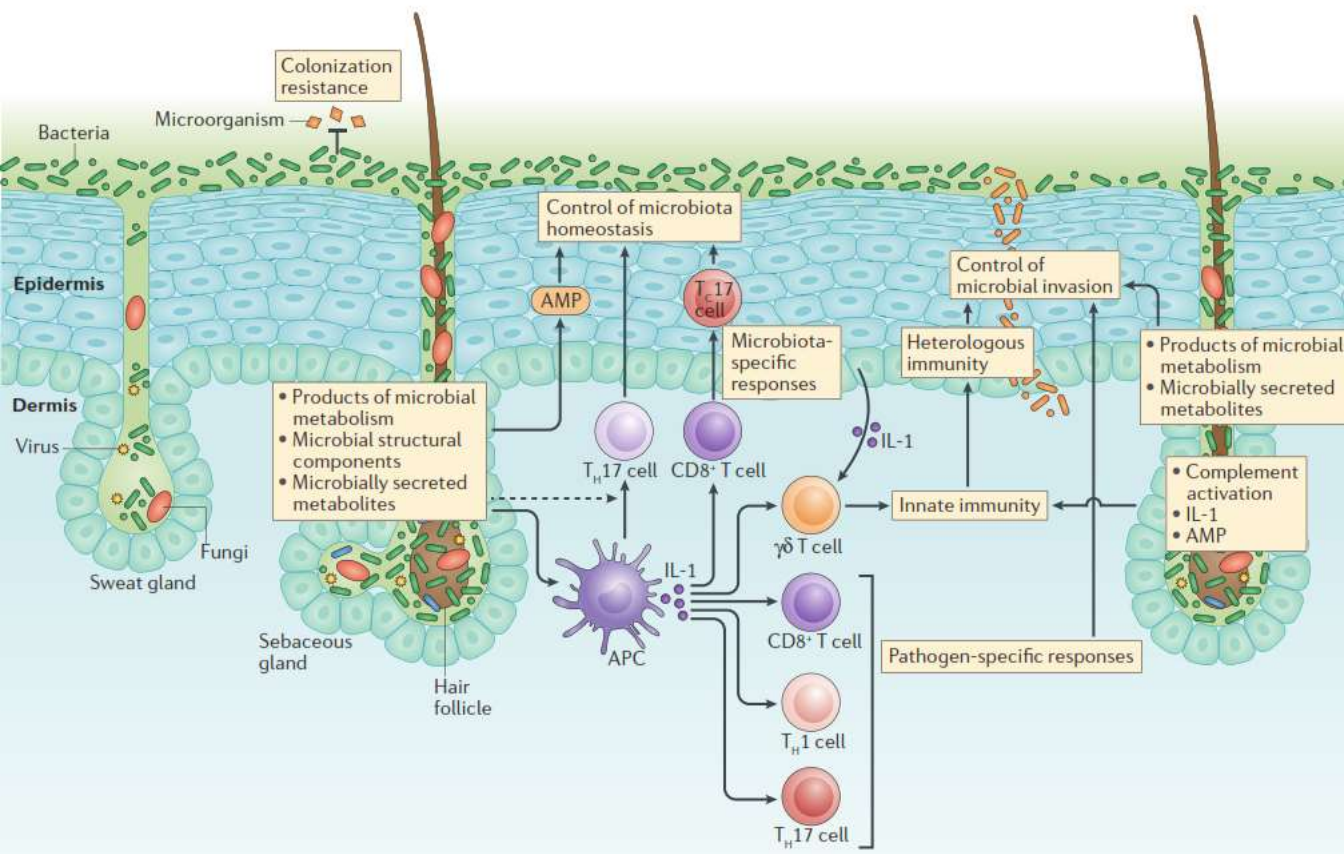
Patrick L.J.M. Zeeuwen^a, Michiel Kleerebezem^b, Harro M. Timmerman^c, and Joost Schalkwijk^a

Microbiota cutânea

- ❑ A disbiose cutânea está correlacionada a diversas doenças como acne, rosácea, psoríase, dermatites, melasma, dificuldade na cicatrização entre outras.
- ❑ Inúmeras evidências tem demonstrado que o **consumo de probióticos é capaz** :
 - ✓ Restaurar o microbioma da pele e proporcionam melhora significativa de patologias cutâneas
 - ✓ Redução do processo inflamatório envolvido
 - ✓ Aumentar significativamente a imunidade inata e adaptativa do paciente.



The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity



- ❑ Barreira mecânica - que restringe a perda de água e evita a entrada de substâncias e microrganismos ambientais
- ❑ Primeira linha de defesa física e imunológica.
- ❑ Dinâmico e complexo ecossistema que é habitado por muitos microrganismos, incluindo bactérias, fungos e vírus.
- ❑ Na superfície do estrato córneo existe uma simbiose, que é a interação entre a microbiota e seu hospedeiro e abrange várias formas de relacionamento, incluindo **mutualismo, parasitismo e comensalismo.**

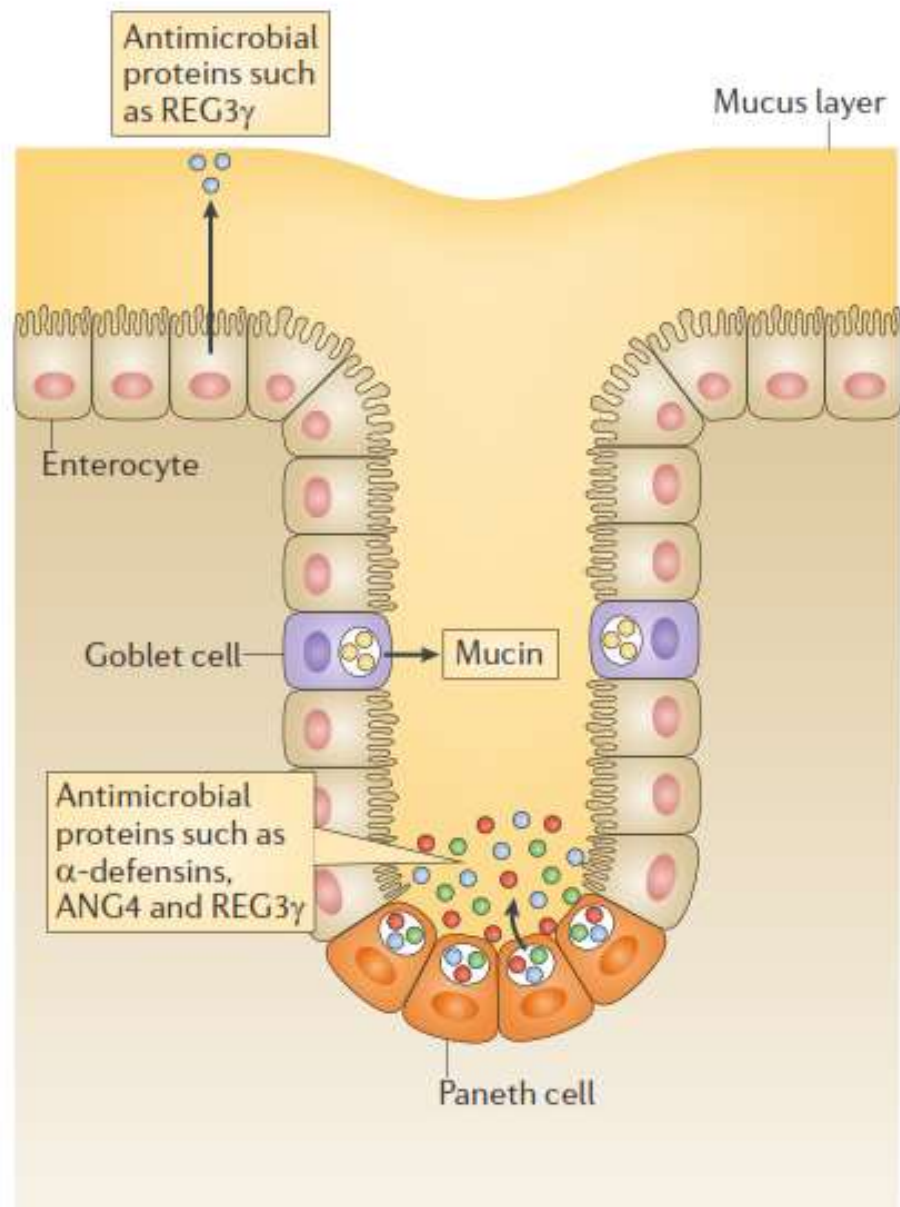
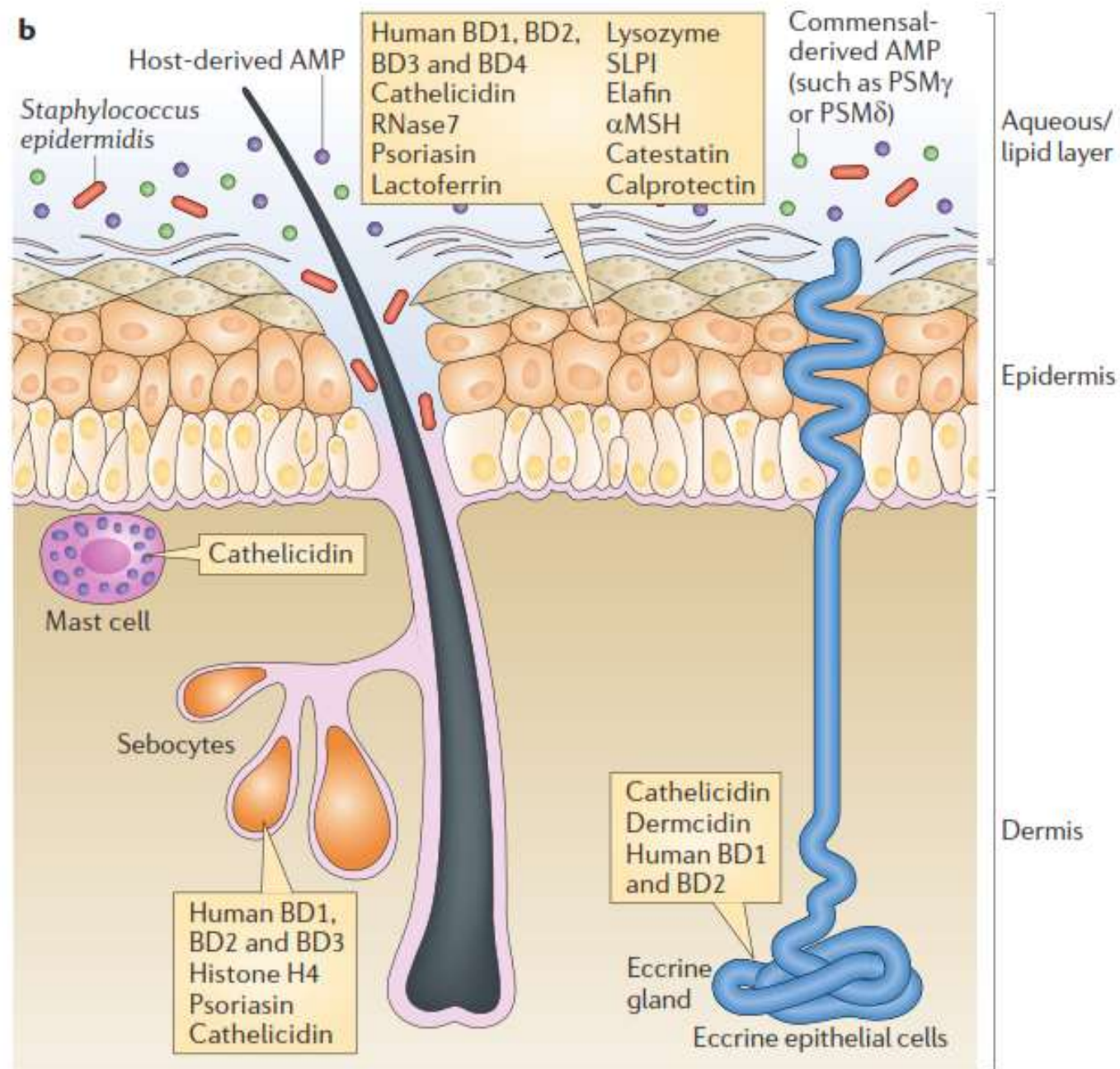
A microbiota cutânea é comumente considerada comensal

(BELKAID & TAMOUTOUNOUR, 2016)

Microbiota cutânea

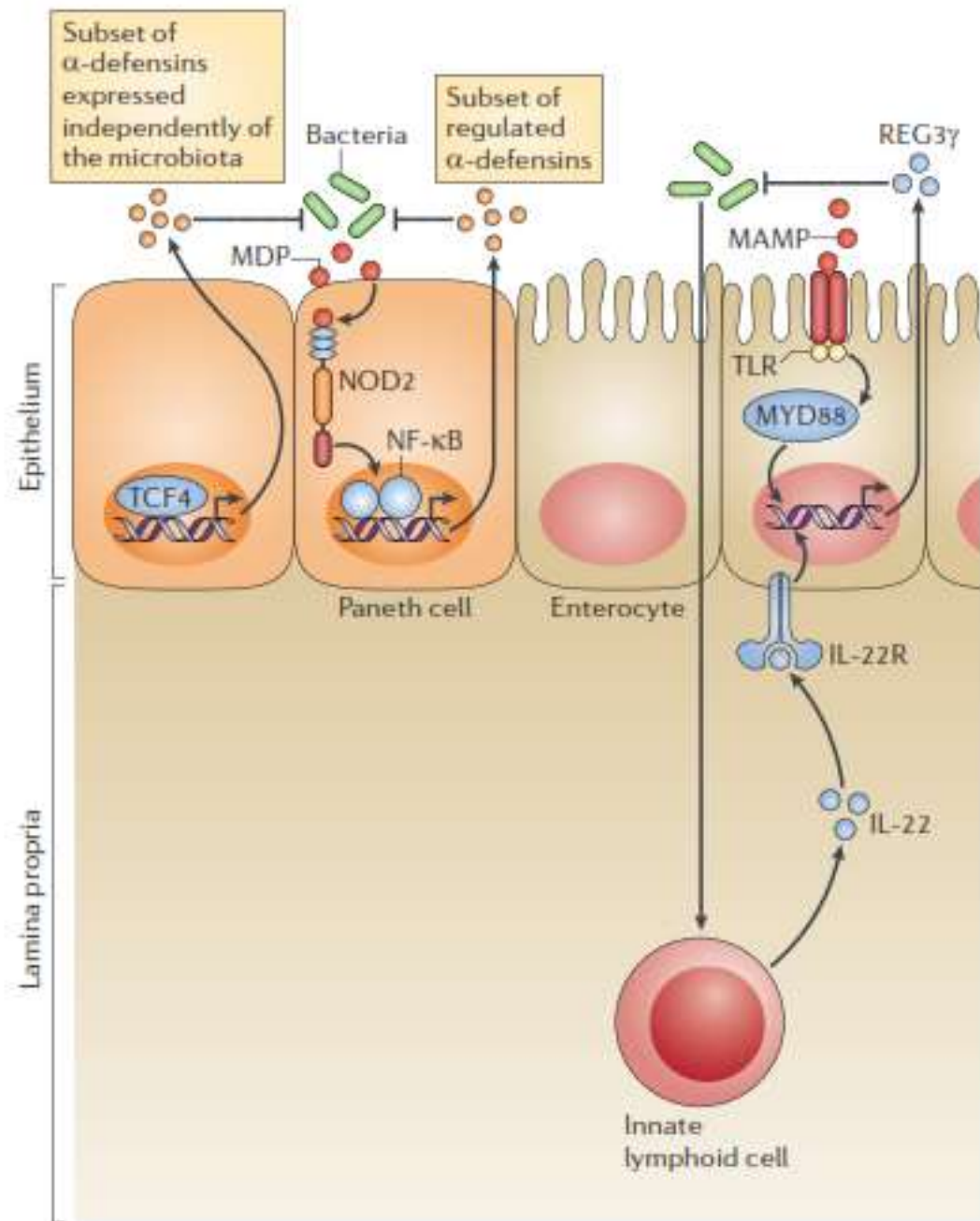
- ✓ A cada hora, as pessoas perdem cerca de 37 milhões de bactérias e 7 milhões de fungos no ar.
- ✓ Novas descobertas trazem ideias de uma nova geração de tratamentos que melhoram a saúde, ajustando a microbiota da pele.
- ✓ As empresas de cosméticos estão recrutando consultores científicos para desenvolver produtos específicos para a microbiota cutânea para melhorar a saúde e a beleza da pele.
- ✓ Pesquisadores definiram quatro ambientes básicos da pele usando fatores como pH, níveis de umidade e temperatura.



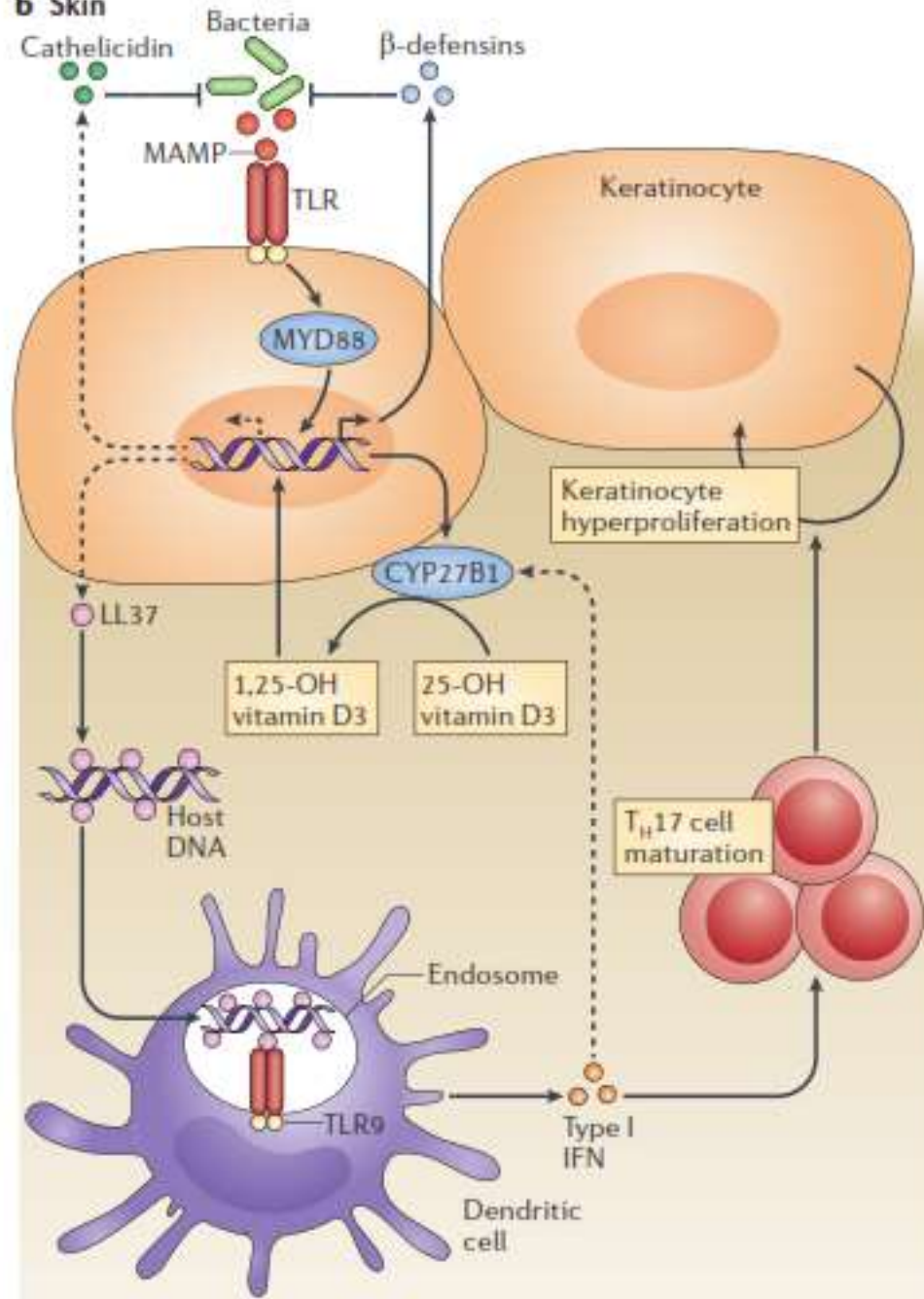
a**b**

(GALLO & HOOPER, 2012; SANFORD & GALLO, 2013)

a Small intestine



b Skin

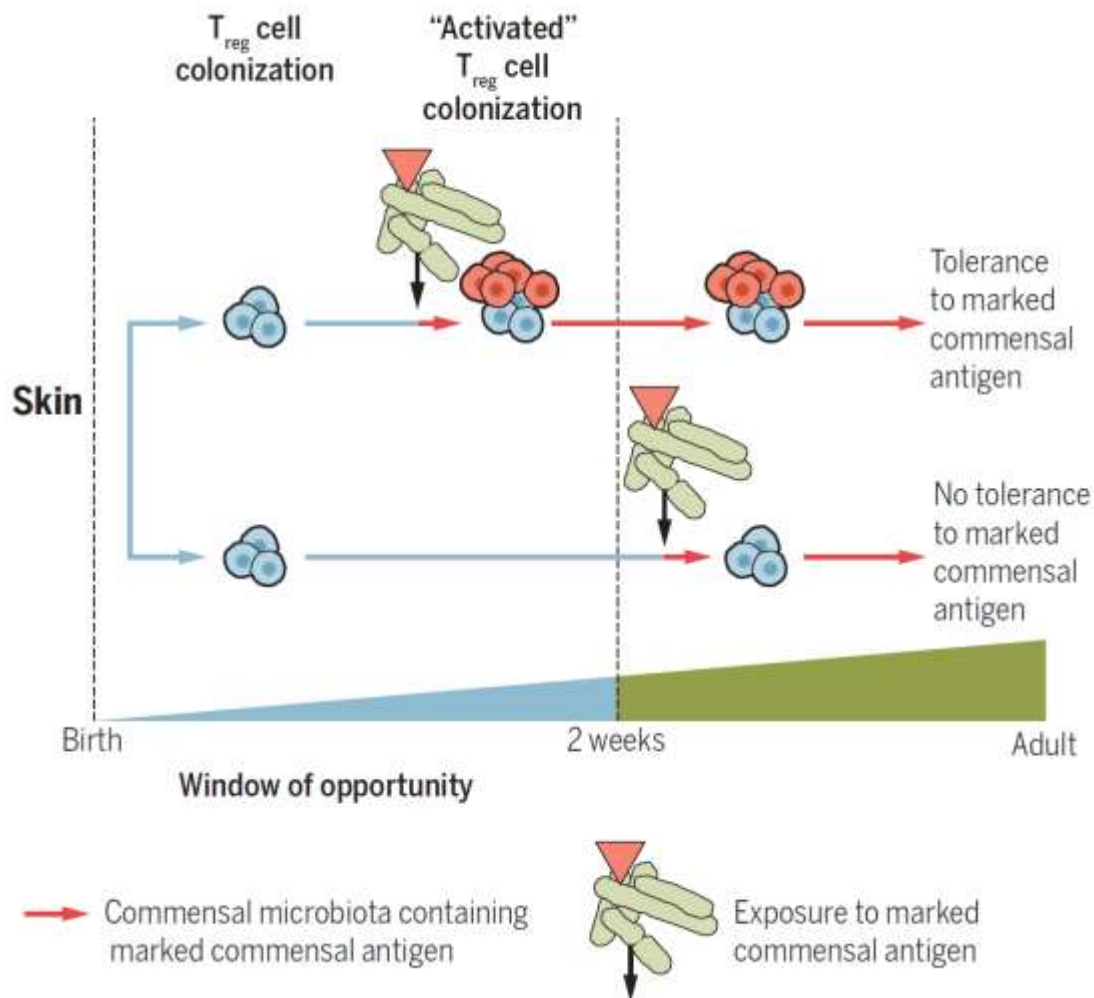


(GALLO & HOOPER, 2012)

Defesa imunológica da pele

- A manutenção da homeostase imune na pele depende de um equilíbrio das interações bem reguladas entre **diferentes componentes celulares e microbianos**. **A desregulação desse equilíbrio contribui para a patogênese de doenças inflamatórias da pele.**

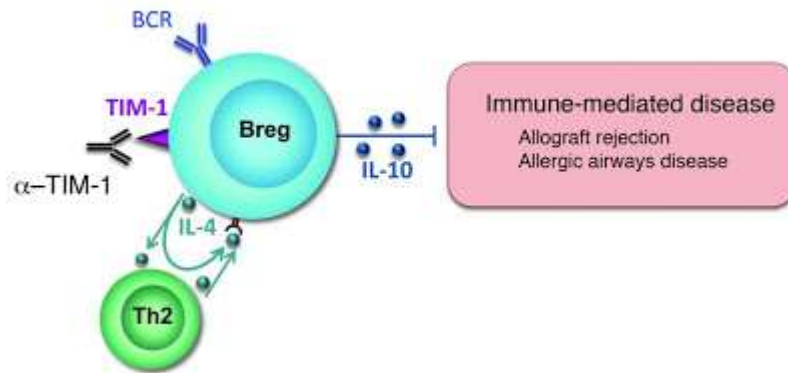
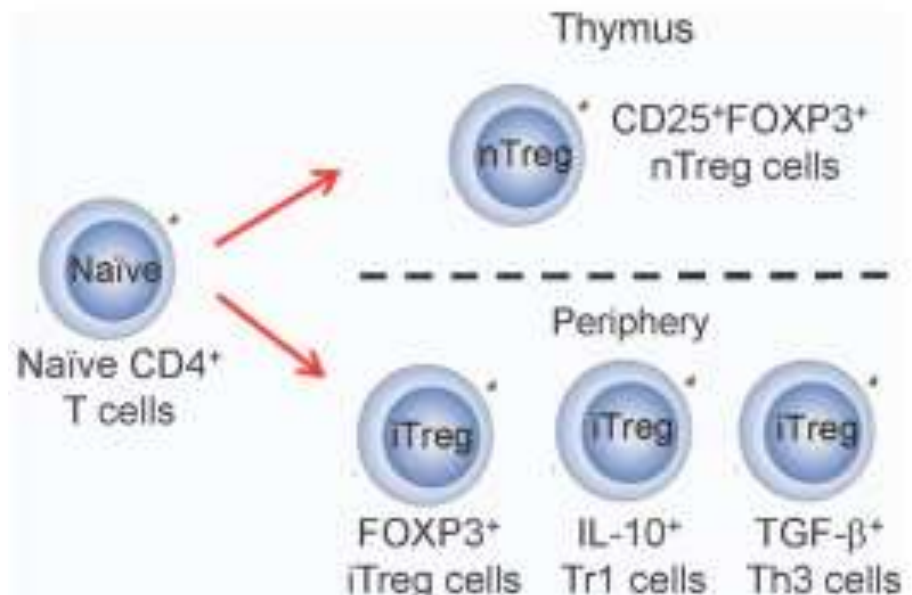
Por que as bactérias comensais não provocam inflamação crônica na pele saudável?



- As células T reguladoras (Tregs), um subconjunto de células T CD4⁺.
- Possui a capacidade de supressão é essencial para evitar excesso respostas imunes a agentes patogênicos.
- Promove indução de tolerância imune.
- Em vez de desencadear a imunidade adaptativa, eles reprimem as respostas imunes.
- **A deficiência** no número ou função de **Tregs** leva a doença **auto-imune e inflamação** na pele e outros tecidos.
- Varias evidências mostram que as bactérias comensais em nosso intestino foram eficientes em aumentar o número e atividade das Tregs
- Tregs gerados no início da vida têm uma propensão única para proteger os tecidos do ataque autoimune

Outras células que contribuem para geração de respostas saudáveis aos alérgenos

- Células dendríticas(NK-T) – Natural Killer
- Células B reguladoras (Breg)
- O fator de transcrição **Foxp3** - Apresenta um papel central na diferenciação e função das células T reguladoras (Tregs).



(PALOMARES et al., 2014)

Genes and Immunity (2014), 1–10

© 2014 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1466-4879/14

www.nature.com/gene

Por que as bactérias comensais não provocam inflamação crônica na pele saudável?

- As células Treg podem desenvolver-se a partir de células CD4⁺ Foxp3⁺ T naives *in vitro* após a estimulação de TGF-β.
- **Exposição crônica a antígenos em pequenas doses** induz uma população de **células Treg**
- Células pTreg são componentes principais responsáveis pela tolerância imunológica a substâncias não patogênicas, como antígenos ambientais ou microbiota comensal.
- A remoção de células pTreg provoca respostas imunitárias desreguladas no trato gastrointestinal e via aérea.
- As células dendríticas CD103⁺ que residem nos tecidos linfóides associadas ao intestino produzem TGF-β e ácido retinóico, ambos promovendo a indução de células Treg.
- **A microbiota afeta a diferenciação de células Treg.**
- Os metabólitos da microbiota, como o **butirato** ou o **propionato**, estimulam a diferenciação das células Treg no cólon.
- **Compreender a natureza precisa da estabilidade celular Treg é crucial para aplicações terapêuticas que utilizam ou modulam células Treg para tratar doenças auto-imunes, alergias, rejeição de enxertos e tumores.**

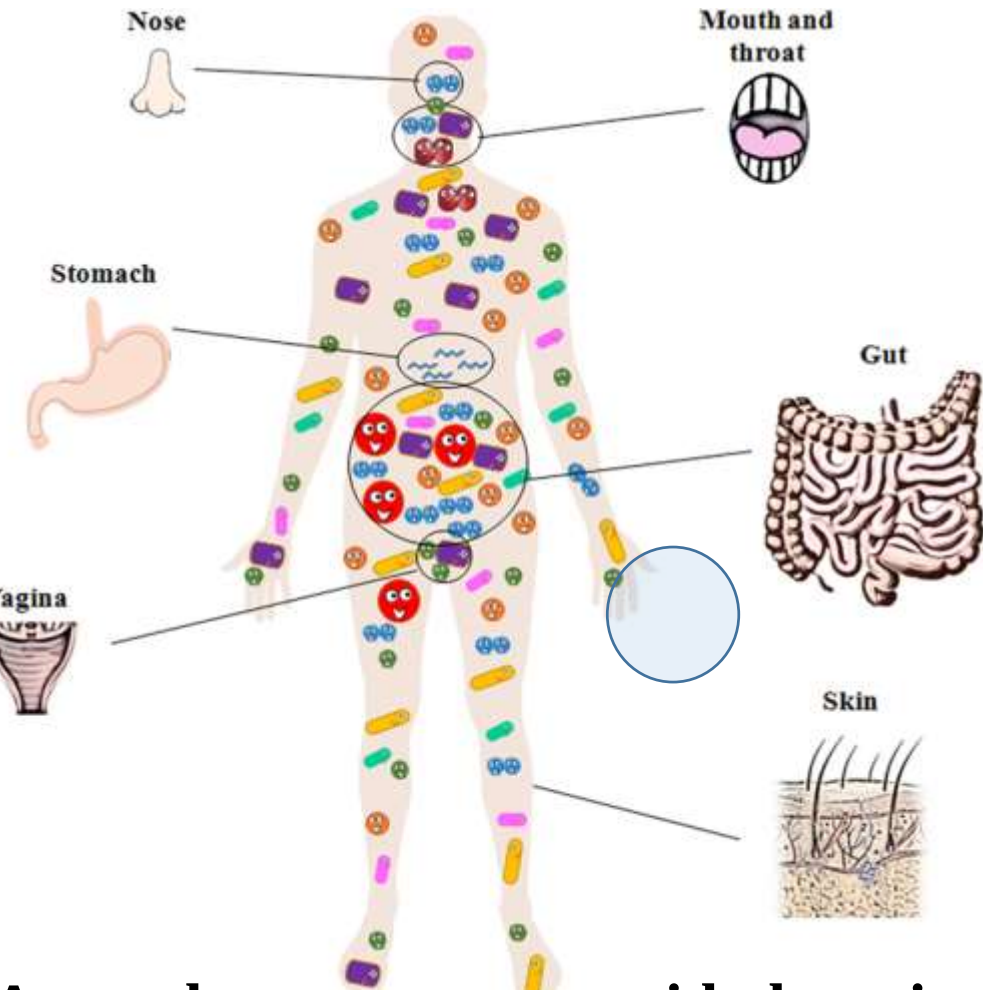
Wonyong Lee and Gap Ryol Lee

Experimental & Molecular Medicine (2018) 50, e456; doi:10.1038/emm.2017.313
Official journal of the Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology

www.nature.com/emm

Reservatório de Microbiota

Microbiota Nativa



Microbiota Transitória



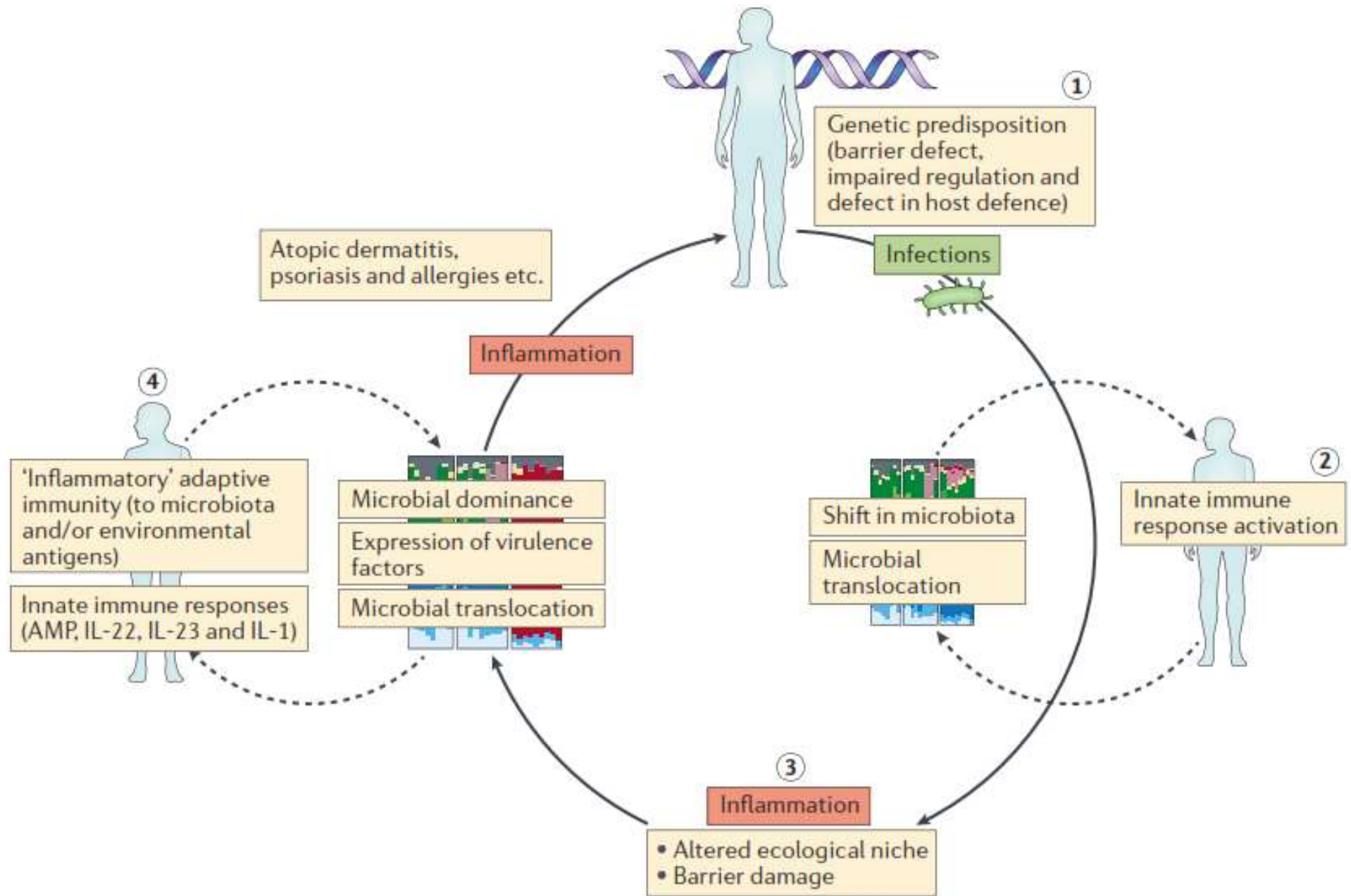
Flutuações microbianas do ambiente interno



Influências na atividade profissional
(enfermeiros, jardineiros, professores)

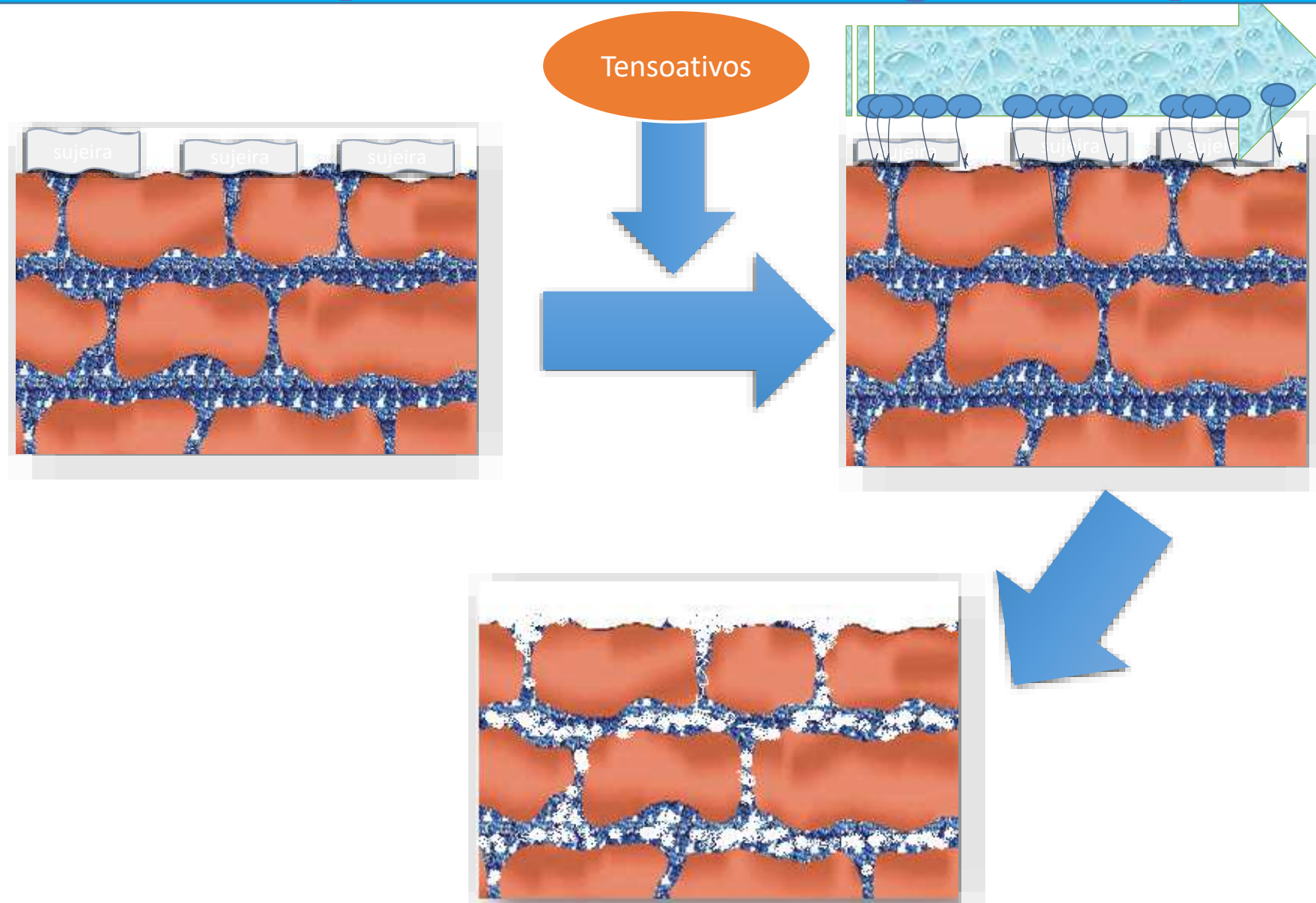
As mudanças nas comunidades microbianas residentes demonstraram estar associadas a condições de pele como acne, dermatite atópica e psoríase

(LYONS et al., 2017; PÄRTTY et al., 2018)



(BELKAID & TAMOUTOUNOUR , 2016)

Impacto da limpeza na proteção e no equilíbrio imunológico da pele

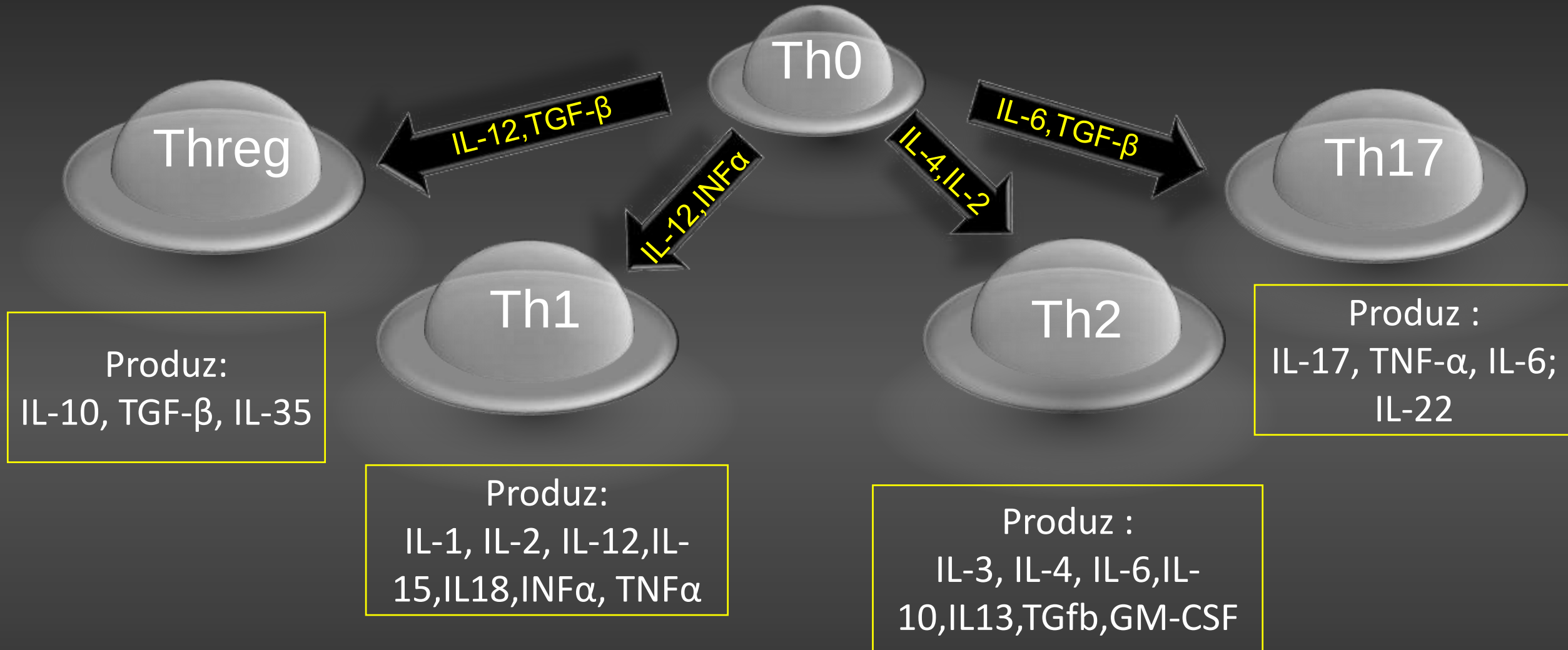


Vichy Capital Soleil Sun Block Milk for Kids SPF50+

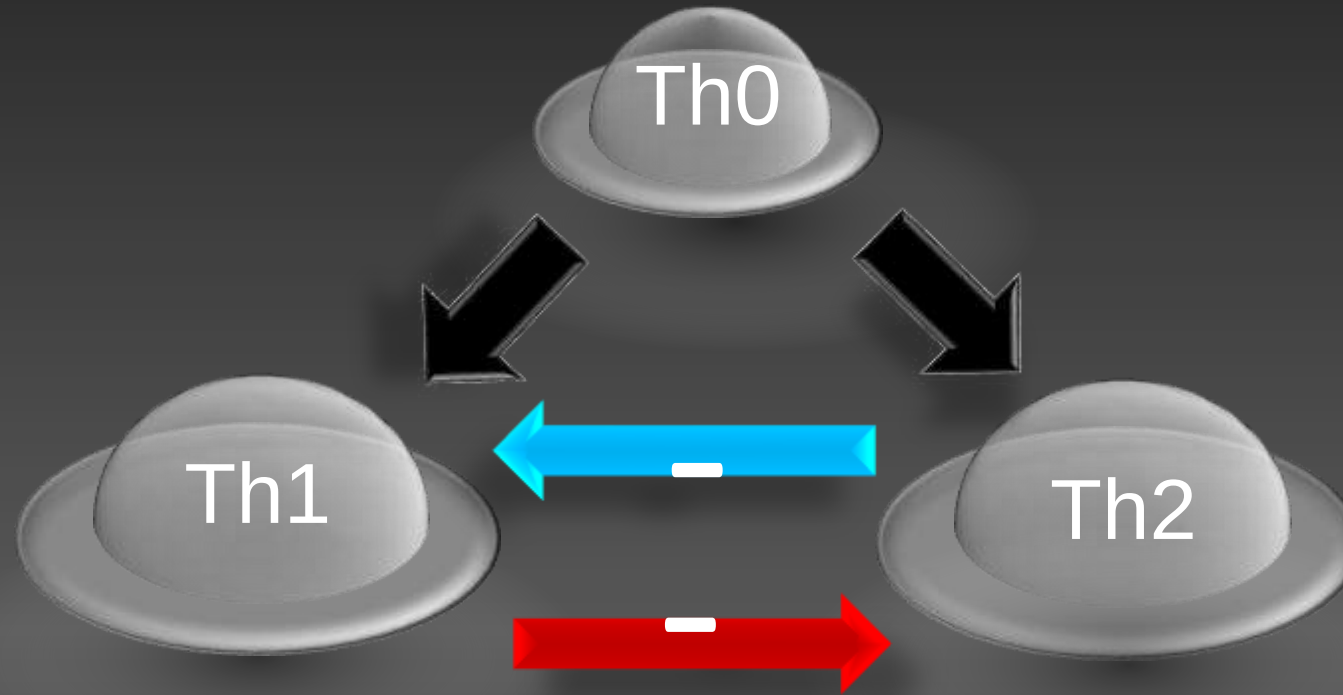


Water, cyclopentasiloxane, isononyl isononanoate, octocrylene, alcohol denat, dicaprylyl carbonate, cyclohexasiloxane, glycerin, titanium dioxide, butyl methoxydibenzoylmethane, bis ethylhexyloxphenol methoxyphenyl triazine, dimethicone, propylene glycol, PEG-30 dipolyhydroxysterate, silica, nylon 12, polymethylsilsesquioxane, drometrizole trisiloxane, ethylhexyl triazone, isobutylparaben, soybean oil, terephthalylidene dicamphor, sulfonic acid, triethanolamine, methylparaben, diphenyl dimethicone, alumina, phenoxyethanol, tocopherol, propylparaben, lauryl PEG/PPG 18/18, methicone, pentasodium ethylenediamine tetramethylene phosphonate, ethylparaben, butylparaben.

Importância do equilíbrio entre Th1 e Th2



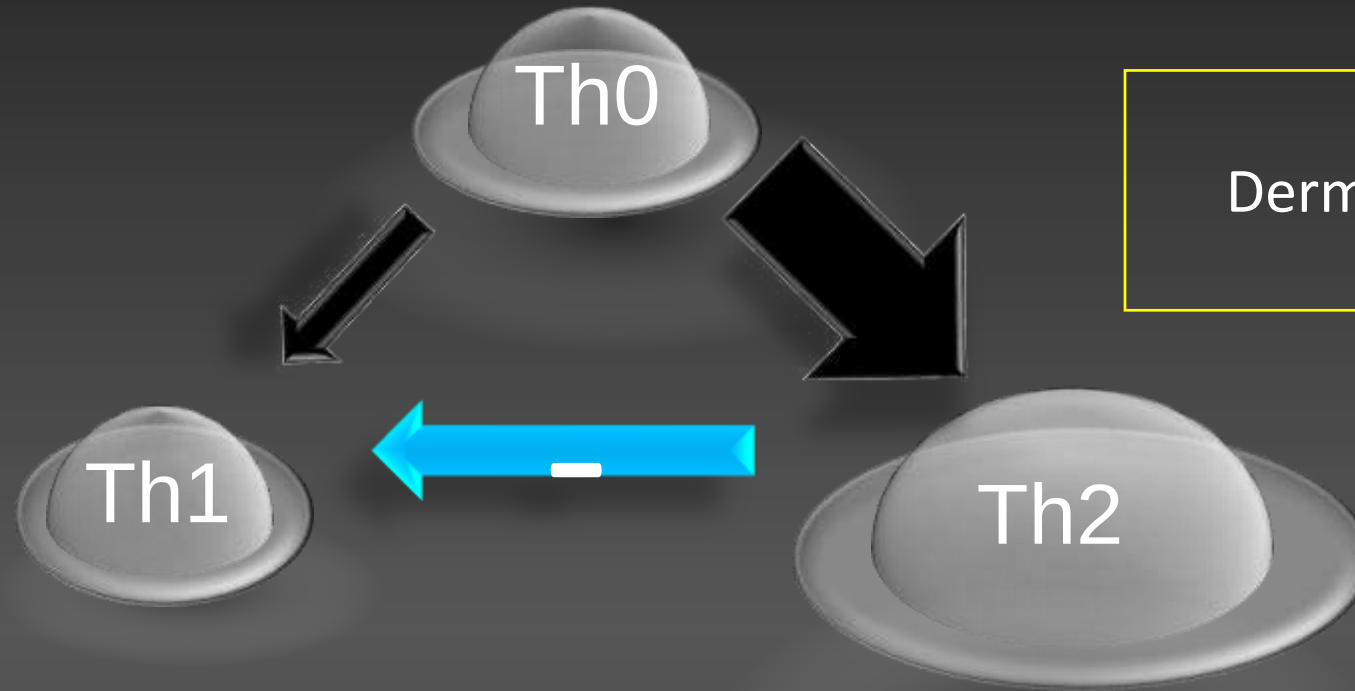
Importância do equilíbrio entre Th1 e Th2



Produzem :
IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, $\text{INF}\alpha$,
 $\text{TNF}\alpha$

Produzem :
IL-3, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, TGfb , GM-CSF

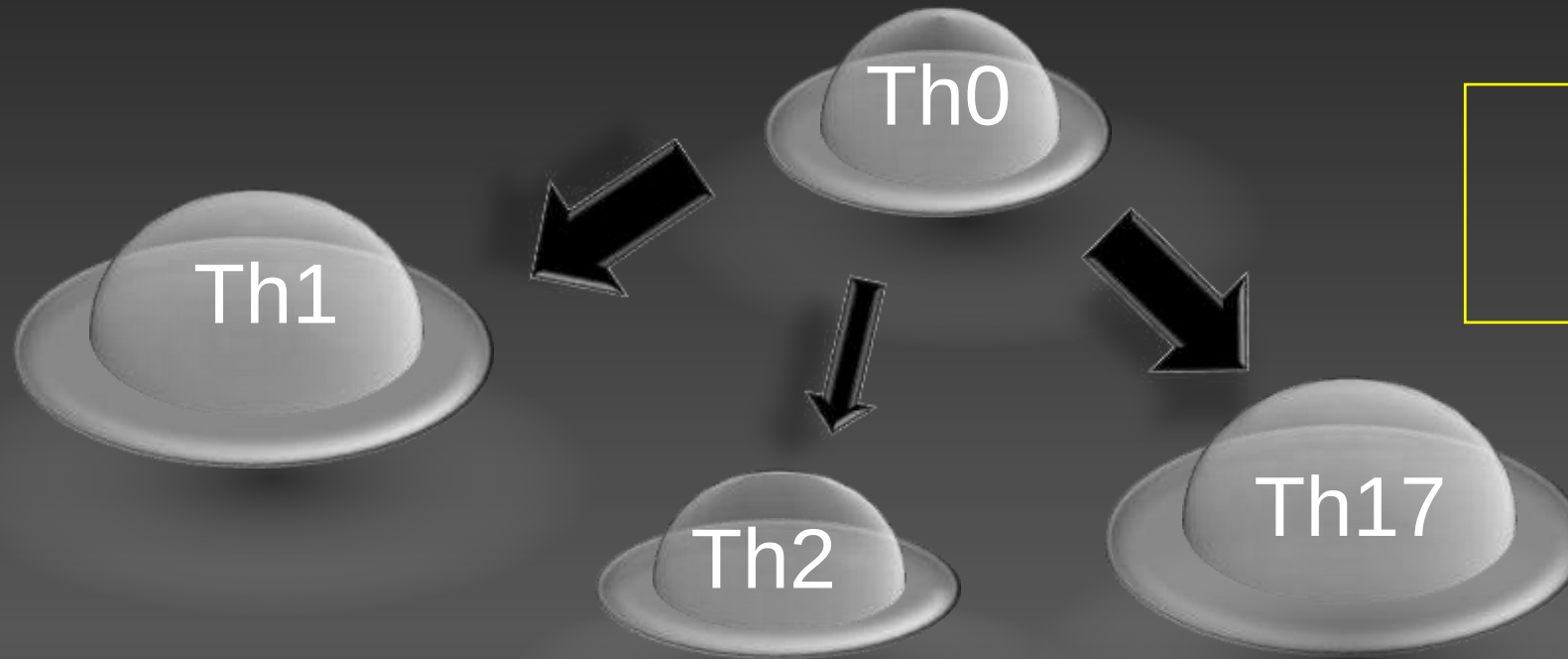
Importância do equilíbrio entre Th1 e Th2



Dermatite Atópica

Estudo em ratos demonstrou que o *Lactobacillus rhamnosus* diminui o IgE e IL-4, implicando na restauração do equilíbrio Th1 / Th2.

Importância do equilíbrio entre Th1 e Th2



Psoríase

Produzem :
IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18, $\text{INF}\alpha$,
 $\text{TNF}\alpha$



Domina reposta Inflamatória

Produzem :
IL-17, $\text{TNF-}\alpha$, IL-6; IL-22

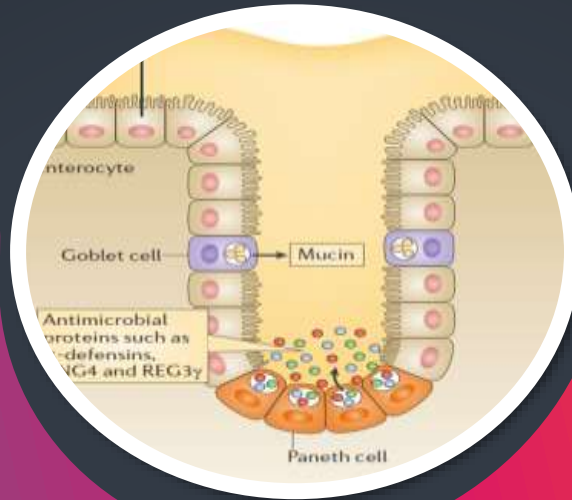


**Domina reposta auto-imune
inflamatória**

ORAL



CÁPSULAS



SACHES



CÁPSULAS SACHES

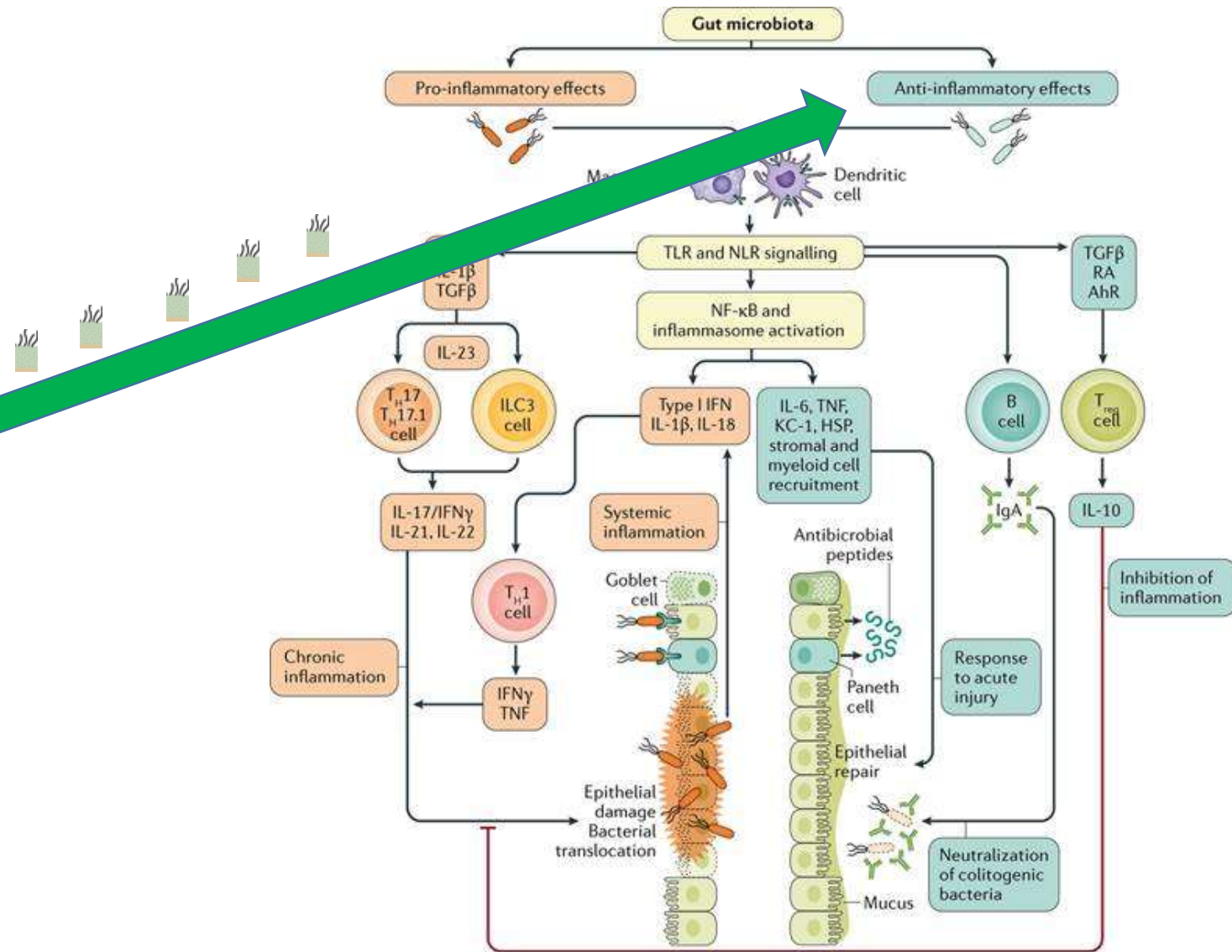
Fórmula oral para tratamento doenças inflamatórias da pele

<i>Bacillus coagulans</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium infantis</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	500mi. UFC
Bio-MAMPs <i>L. acidophilus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. rhamnosus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. gasseri</i>	12,5mg

Faça 60 doses

Tomar uma dose pela a noite antes de dormir ou jejum pela manhã

Indicação: Acne, dermatite e psoríase

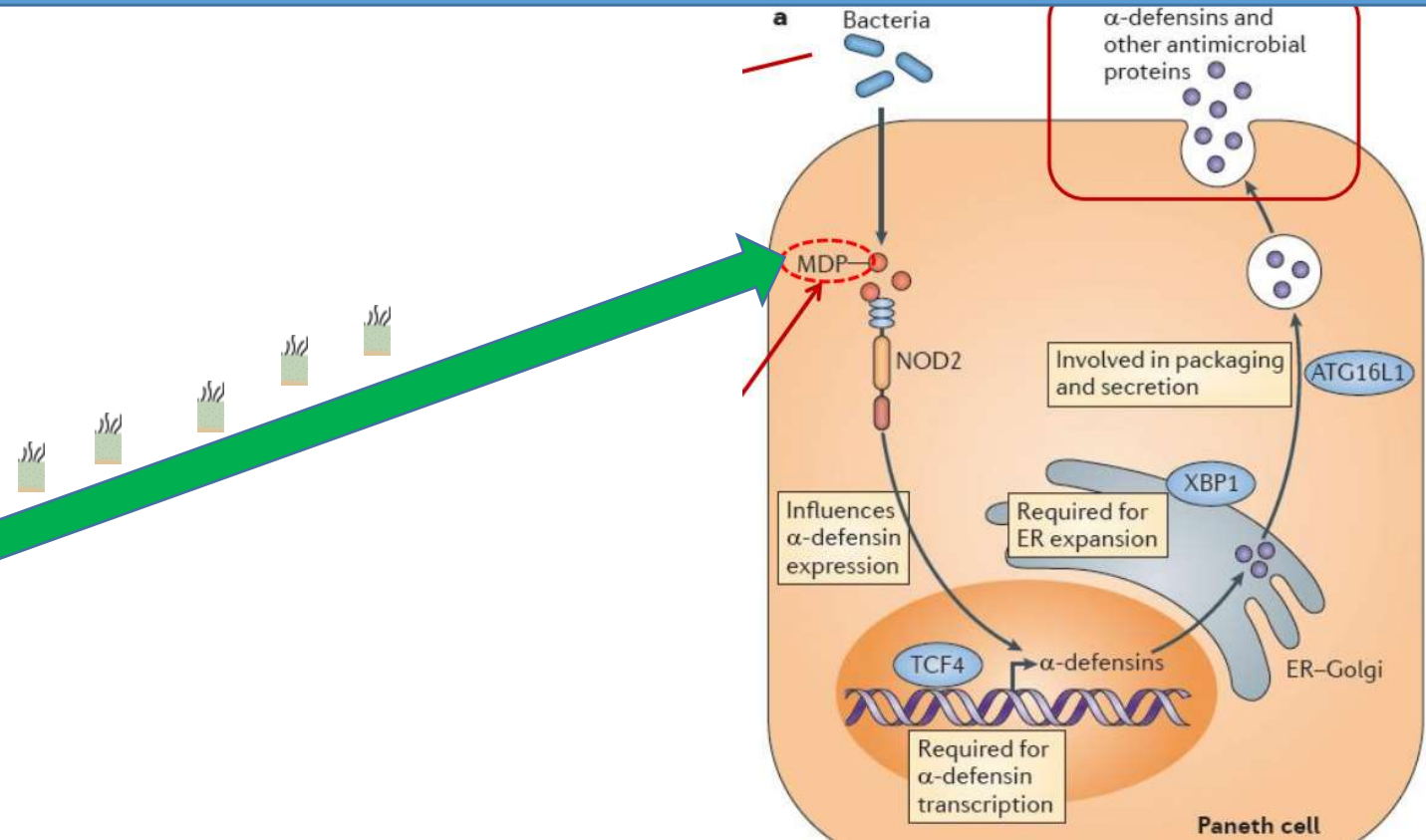


Fórmula oral para tratamento doenças inflamatórias da pele

<i>Bacillus coagulans</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium infantis</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	500mi. UFC
Bio-MAMPs <i>L. acidophilus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. rhamnosus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. gasseri</i>	12,5mg

Faça 60 doses

Tomar uma dose pela a noite antes de dormir ou jejum pela manhã



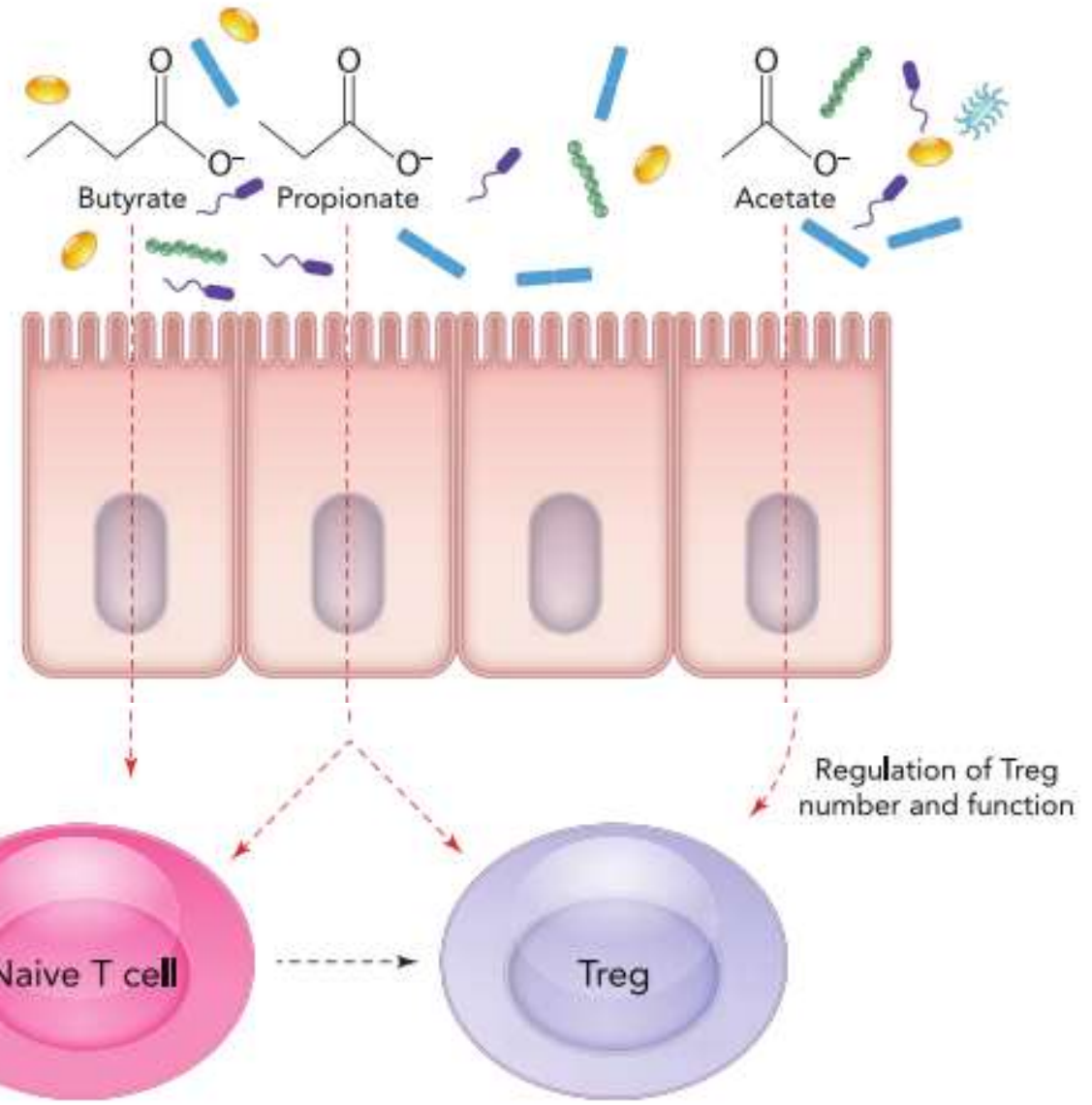
Indicação: Acne, dermatite e psoríase

Fórmula oral para tratamento doenças inflamatórias da pele

<i>Bacillus coagulans</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium infantis</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	500mi. UFC
Bio-MAMPs <i>L. acidophilus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. rhamnosus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. gasseri</i>	12,5mg

Faça 60 doses

Tomar uma dose pela a noite antes de dormir ou jejum pela manhã



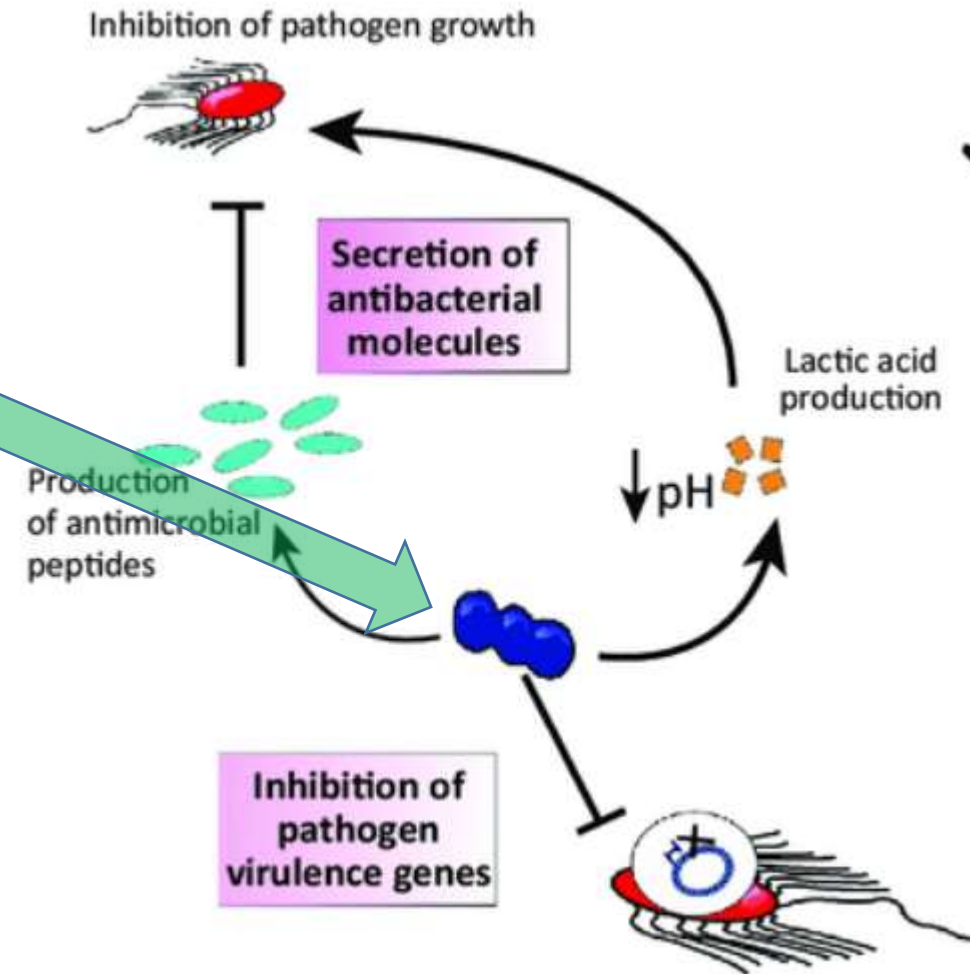
Indicação: Acne, dermatite e psoríase

Fórmula oral para tratamento doenças inflamatórias da pele

<i>Bacillus coagulans</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium infantis</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	500mi. UFC
Bio-MAMPs <i>L. acidophilus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. rhamnosus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. gasseri</i>	12,5mg

Faça 60 doses

Tomar uma dose pela a noite antes de dormir ou jejum pela manhã



Indicação: Acne, dermatite e psoríase

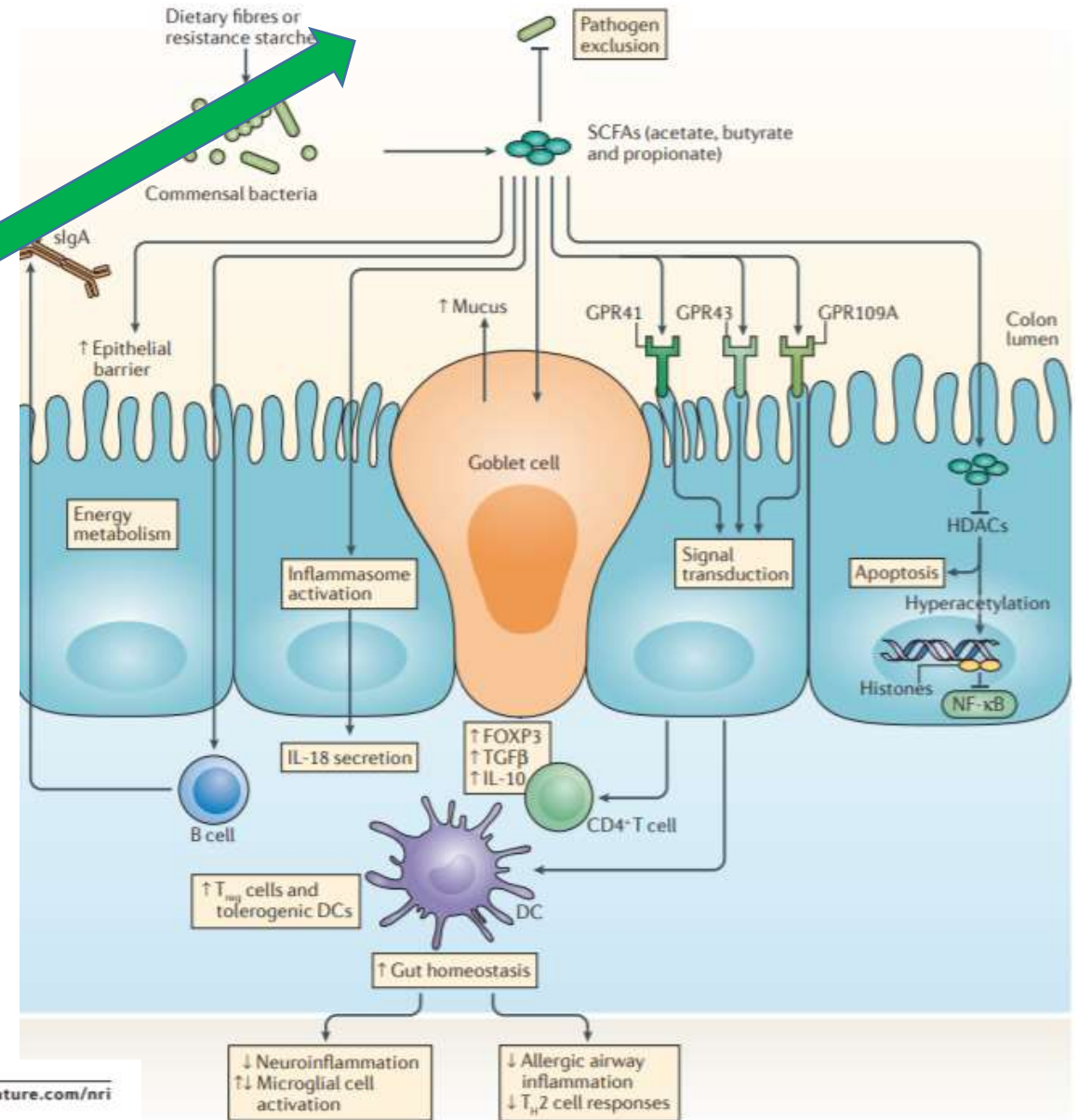
Fórmula oral para tratamento doenças inflamatórias da pele

<i>Bacillus coagulans</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium infantis</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	500mi. UFC
Bio-MAMPs <i>L. acidophilus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. rhamnosus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. gasseri</i>	12,5mg

Faça 60 doses

Tomar uma dose pela a noite antes de dormir ou jejum pela manhã

Indicação: Acne, dermatite e psoríase



Gut microbiota, metabolites and host immunity

Michelle G. Rooks¹ and Wendy S. Garrett^{1,4}

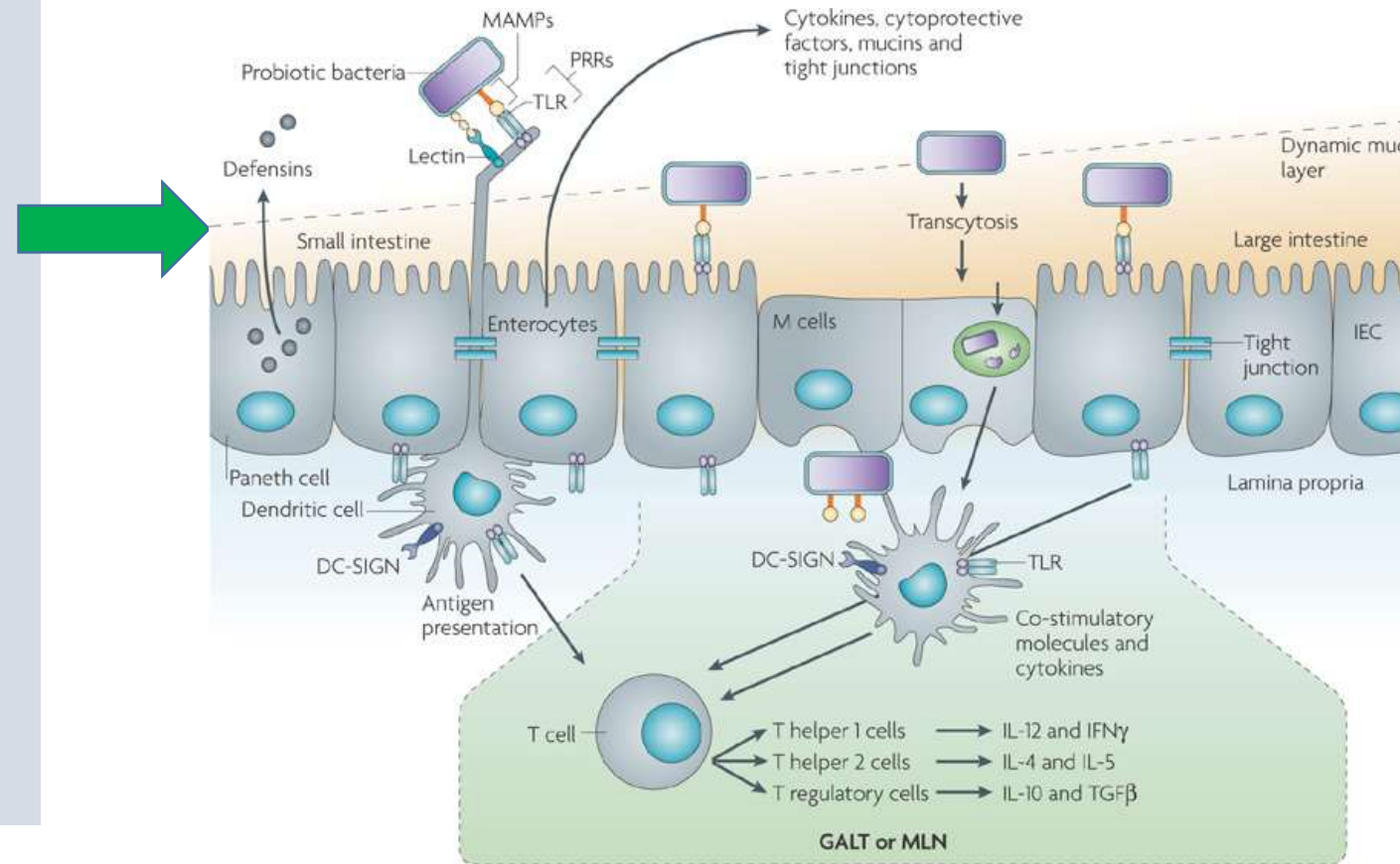
Fórmula oral para tratamento doenças inflamatórias da pele

<i>Bacillus coagulans</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium infantis</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	500mi. UFC
Bio-MAMPs <i>L. acidophilus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. rhamnosus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. gasseri</i>	12,5mg

Faça 60 doses

Tomar uma dose pela a noite antes de dormir ou jejum pela manhã

Indicação: Acne, dermatite e psoríase



Outras Fórmulas orais



18 - Psoríase

<i>Bacillus coagulans</i>	1 bi. UFC
<i>Bifidobacterium infantis</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1 bi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	500mi. UFC
Floracia	500 mg

Manipule 60 doses
Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

20 - Eczema

<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	2 bi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	1 bi. UFC
Floracia	500 mg

Manipule 60 doses
Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

Outras Fórmulas orais



19 - Hiperpigmentação e Melasma

<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	3 bi. UFC
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	2 bi. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1 bi. UFC
Pycnogenol	20 mg
Licopeno	5mg
Floracia	500 mg

Manipule 60 doses

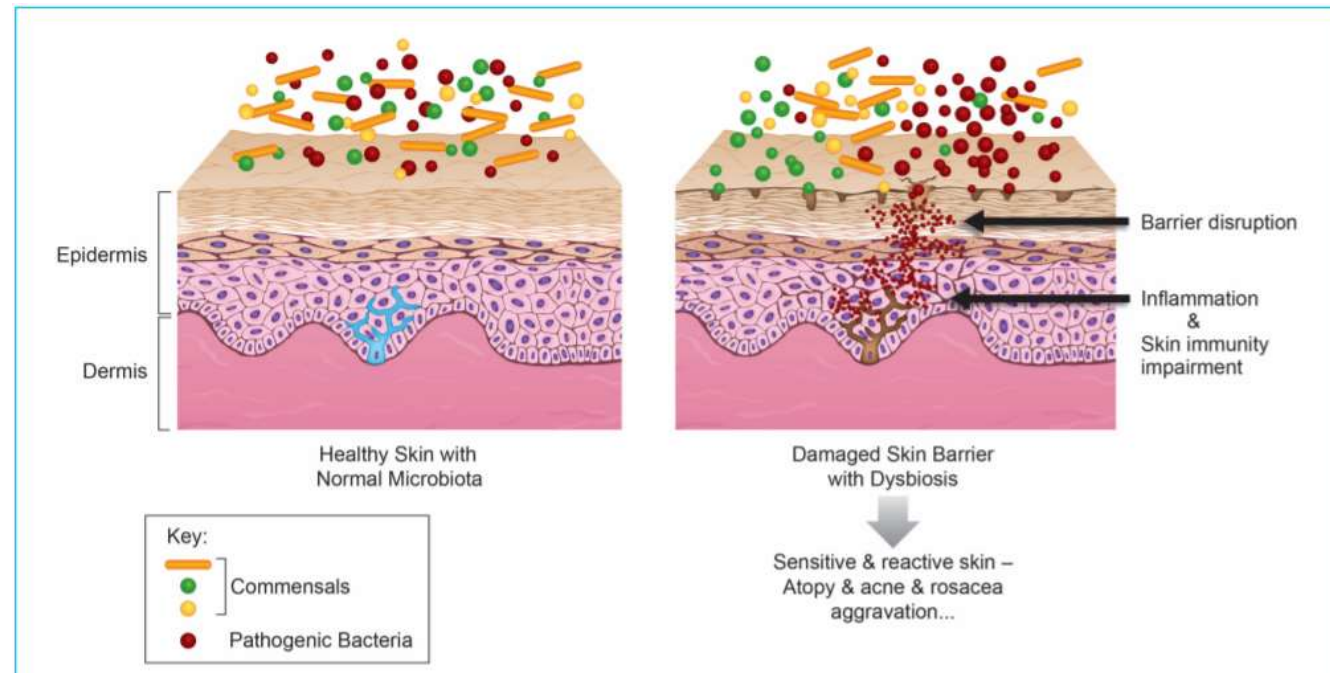
Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

17 - Anti-aging Fotoenvelhecimento

<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	3 bi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	2 bi. UFC
<i>Streptococcus thermophilus</i>	1 bi. UFC
Trans- resveratrol	20 mg
Licopeno	3mg
Floracia	500 mg

Manipule 60 doses

Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.



Outras Fórmulas orais



21 - Acne e Inflamação Cutânea

<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	500 mi. UFC
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus reuteri</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	500 mi. UFC
<i>Lactobacillus sporogenes</i>	500 mi. UFC
Floracia	500 mg

Manipule 60 doses
Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

22 - Dermatite Atópica

<i>Lactobacillus plantarum</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	500mi. UFC
<i>Bacillus coagulans</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium infantis</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus reuteri</i>	500mi. UFC
Floracia	500 mg

Manipule 60 doses
Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

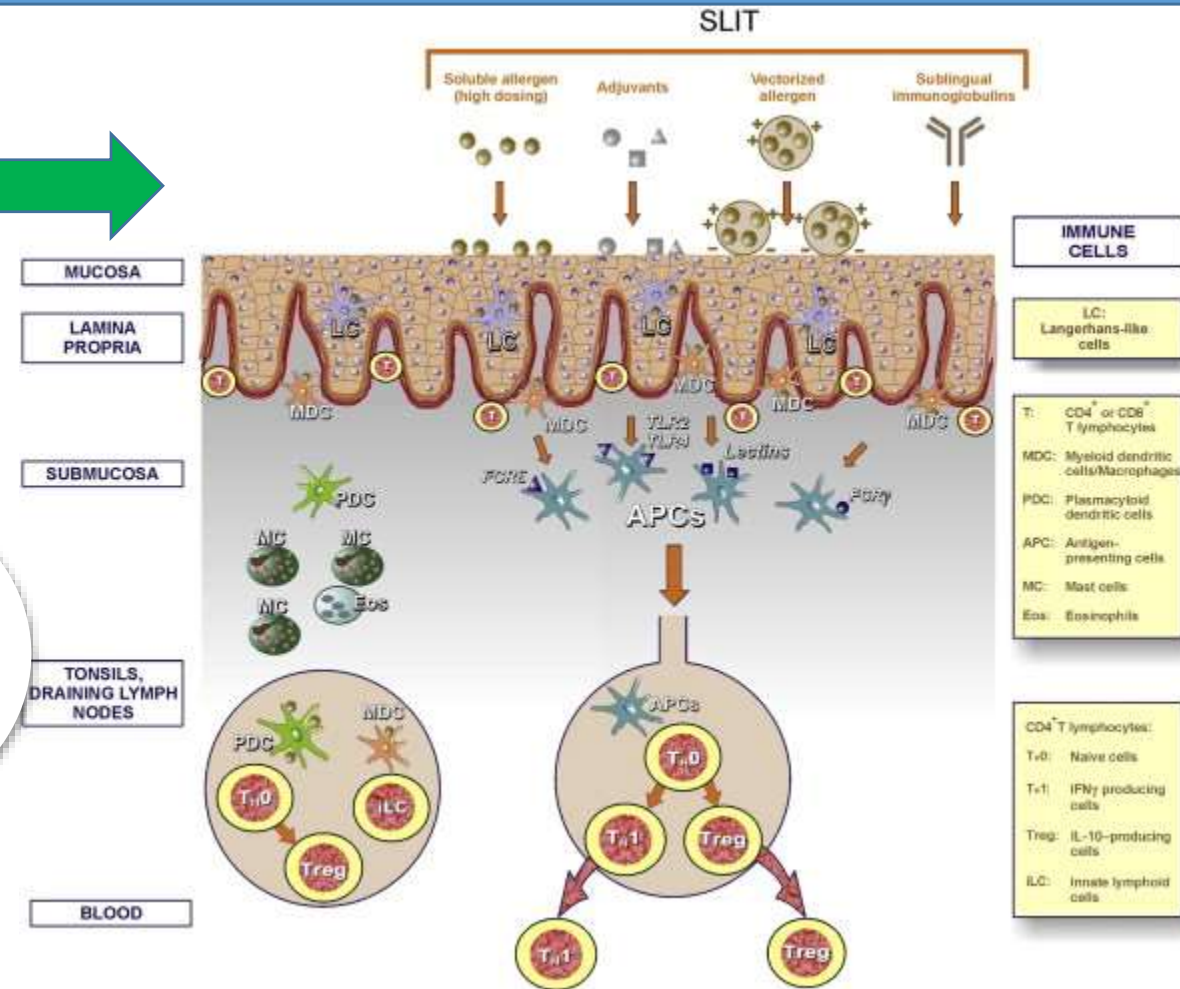


Fórmula sublingual para doenças inflamatórias da pele

<i>Bacillus coagulans</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium infantis</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 Bi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	500mi. UFC
Bio-MAMPs <i>L. acidophilus</i>	1%
Bio-MAMPs <i>L. rhamnosus</i>	1,5%
Bio-MAMPs <i>L. gasseri</i>	1,5%
Veículo líquido para probiótico qsp	1ml
Faça 30ml	
Aplicar 10 gotas debaixo da língua pela manhã e noite	

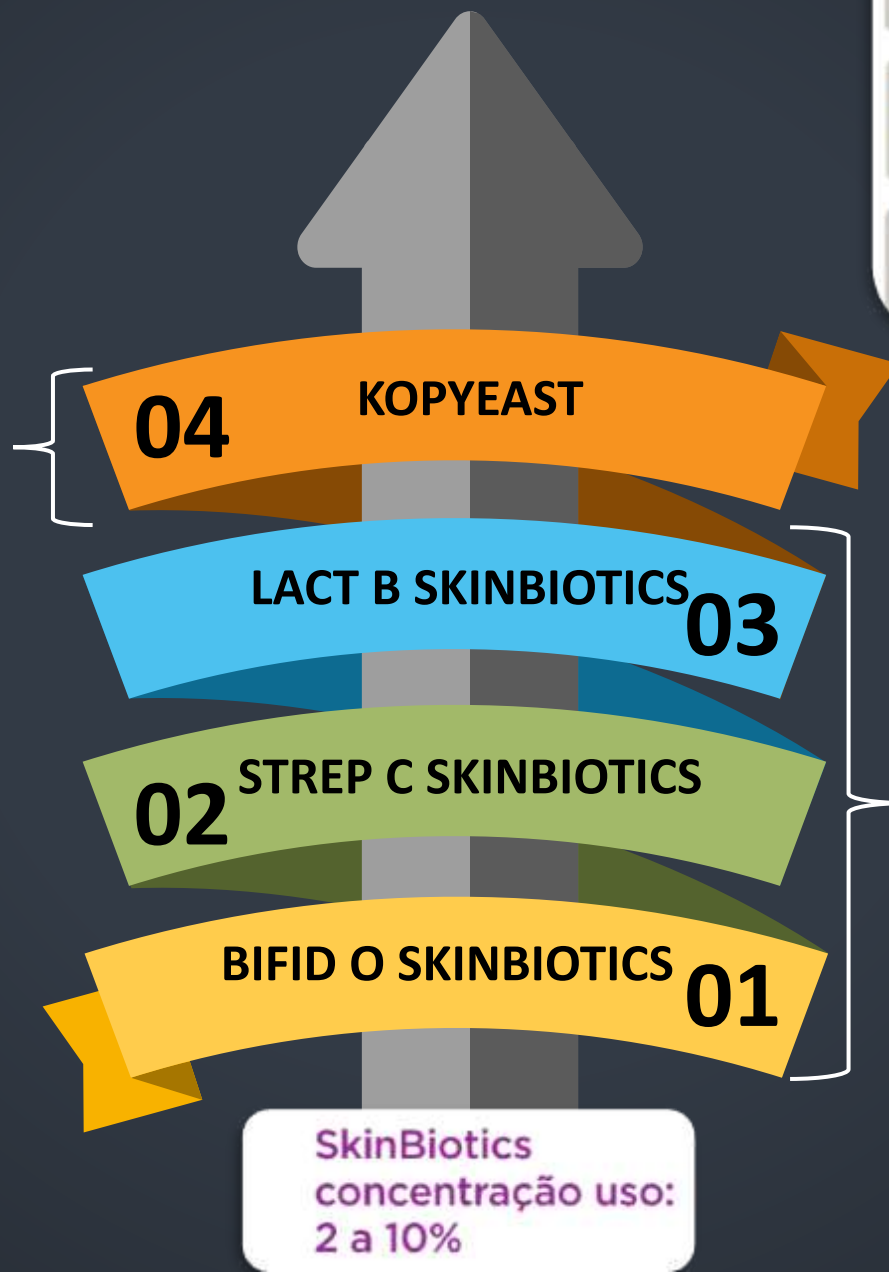


Indicação: Acne, dermatite e psoríase



Skinbiotics

Extrato lisado de **Saccharomyces cerevisiae**. Promove a estimulação de fibroblastos, a síntese de colágeno, fibras de elastina bem como ácido hialurônico. Estudos demonstram sua eficácia na prevenção do fotoenvelhecimento, devido suas atividades antioxidantes e imunomodulatórias, e melhora significativa na cicatrização cutânea.



Padrões moleculares associados a Patógenos		
Bio MAMPs <i>L. acidophilus</i>	Bio MAMPs <i>L. rhamnosus</i>	Bio MAMPs <i>L. petrocseai</i>
Anti-inflamatório	Antialérgico e anti-inflamatório	Antialérgico
Bio MAMPs <i>L. helveticus</i>	Bio MAMPs <i>L. gasseri</i>	Bio MAMPs <i>B. lactis</i>
Reduz risco de infecções	Antimicrobiano e anti-inflamatório	Aumento da imunidade
Bio MAMPs <i>S. thermophilus</i>	DOSE TÓPICA: 0,5 – 5%	
Antialérgico e aumento da imunidade		

Fragmentos ativos de lactobacillus streptococcus e bifidobacterium destinados à aplicação tópica com o objetivo de restaurar a alteração do microbioma cutâneo relacionado com diversas patologias de pele.

FASE AGUDA

Cuidados durante o banho
Aveia Coloidal10g
Sachê qsp 1 unidade
Posologia: Adicionar o conteúdo de 1 envelope na água do banho do bebê. Na fase aguda, utilizar diariamente. Na manutenção, utilizar 2 a 3 vezes na semana.

Comentários: A **Aveia Coloidal – Oat Cosmetics** possui uma composição única, rica em uma variedade de fitocomponentes exclusivos da aveia que promovem diversos benefícios, como alta hidratação pela presença das beta-glucanas, e também propriedades antioxidantes, calmantes e anti-inflamatórias proporcionada pelas avenacinas e avenatramidas, que contribuem para o cuidado da pele do bebê e da criança com dermatite atópica.

SUGESTÕES DE FÓRMULA

FASE AGUDA

Hidratação e Restauração para a Pele Sensibilizada	
Aveia Coloidal – OatCosmetics	5%
OatLipid®	0,5%
Vegelipe.....	3%
Loção de Hidratação qsp ...100g	
Posologia: Aplicar na pele da criança e do bebê, diariamente, após o banho.	

Comentários: A **Aveia Coloidal – Oat Cosmetics** auxilia no controle da dermatite na fase aguda promovendo conforto a pele sensibilizada devido a sua ação anti-inflamatória diminuindo a irritação e anti-histamínica reduzindo a sensação de prurido. Junto ao **Oat Lipid®**, proporcionam hidratação a longo prazo e ação antioxidante, contribuindo para uma maior proteção à pele da criança e do bebê exposta ao ambiente. **Vederine®** mimetiza os efeitos da vitamina D na pele, regulando assim o *turn over*, restaurando a estrutura da pele afetada pela dermatite atópica.

SUGESTÕES DE FÓRMULA

FASE DE REMISSÃO

Hidratação Suave ao Longo do Dia
Aveia Coloidal – OatCosmetics3%
OatLipid®2%
Loção de Hidratação qsp ...100g
Posologia: Aplicar na pele da criança e do bebê, diariamente, após o banho.

Comentários: A **Aveia Coloidal – Oat Cosmetics** e o **Oat Lipid®** são insumos orgânicos que agem sinergicamente no controle da dermatite atópica, além de promover grande hidratação a longo prazo. As beta-glucanas presentes na **Aveia Coloidal- Oat Cosmetics** formam uma rede polimérica sobre a pele, retendo a água no estrato córneo evitando a perda da mesma para o ambiente. Já o **Oat Lipid®** contém grande concentração de lipídeos semelhantes ao da pele, formando um filme molecular natural sobre a pele, promovendo hidratação e proteção contra agressões externas.

Como interferir na microbiota cutânea

Homeostasis

Inflammation

Prebióticos:

Carboidratos não digeríveis que estimulam o crescimento e/ou a atividade de um grupo de bactérias no colo, trazendo benefícios à saúde do indivíduo (ROBERFROID,2007).

Probióticos:

Micro-organismos vivos capazes de alcançar o trato gastrointestinal e alterar a composição da microbiota, produzindo efeitos benéficos à saúde quando consumidos em quantidades adequadas (AGOSTONI et al., 2004).

Postbióticos:

Um subproduto metabólico gerado por um microrganismo probiótico que influencia biologicamente nas funções do hospedeiro (Epifânio,2012).

Simbióticos:

É a combinação de prebióticos e probióticos em quantidades variadas, seguindo as mesmas características propostas para esses componentes utilizados de forma separada (SOUZA et al., 2010).

Diversidade
Saúde

Inflammatory effector
T and B cell response
(food, commensal, and
environmental Ag)

(Vieira et al., 2016)

Clinical & Translational Immunology (2016) 5, e87; doi:10.1038/cti.2016.38

Official journal of the Australasian Society for Immunology Inc.

www.nature.com/cti

O que prescrever para seu paciente?

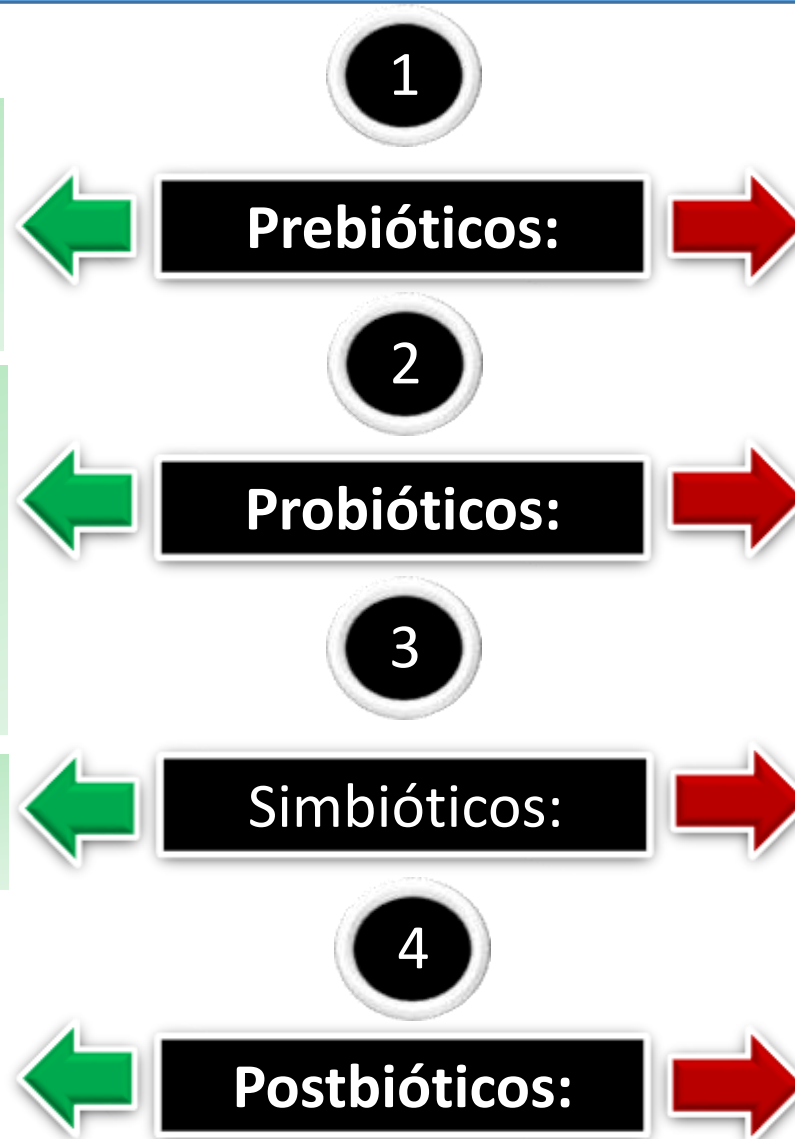
Vantagens

Baixo custo, beneficia as bactérias benéficas ao hospedeiro, eleva produção de AGCC, controle da glicemia, obesidade, colesterol, etc.

Reduz o pH intestinal, beneficia as bactérias benéficas, eleva a produção de AMPs (defensina, protegrina, tripticina), eleva a produção de IL10, Treg, diminui permeabilidade intestinal.

Potencializa as vantagens dos prebióticos e probióticos.

Efeitos mais rápidos na redução da inflamação intestinal, imunidade e permeabilidade intestinal.



Desvantagem

Gases, flatulência, dor abdominal (normalmente efeitos transitórios). Associado a baixa ingestão de água pode causar constipação.

Preço elevado das formulações. Pois para essas formulações serem mais eficientes é necessário MAIOR DIVERSIDADE e UFC.

Potencializa a produção de gases, flatulência, dor abdominal (normalmente efeitos transitórios). Associado a baixa ingestão de água pode causar constipação.

Preço. Menor atividade na formação de uma microbiota saudável em comparação aos prebióticos e ou probióticos.

Uso de Postbióticos (BIO MAMPs)

Padrões moleculares associados a Patógenos

Bio MAMPs L. acidophilus

Anti-inflamatório

Bio MAMPs L. rhamnosus

Antialérgico e anti-
inflamatório

Bio MAMPs L. paracasei

Antialérgico

Bio MAMPs L. helveticus

Reduz risco de infecções

Bio MAMPs L. gasseri

Antimicrobiano e anti-
inflamatório

Bio MAMPs B. lactis

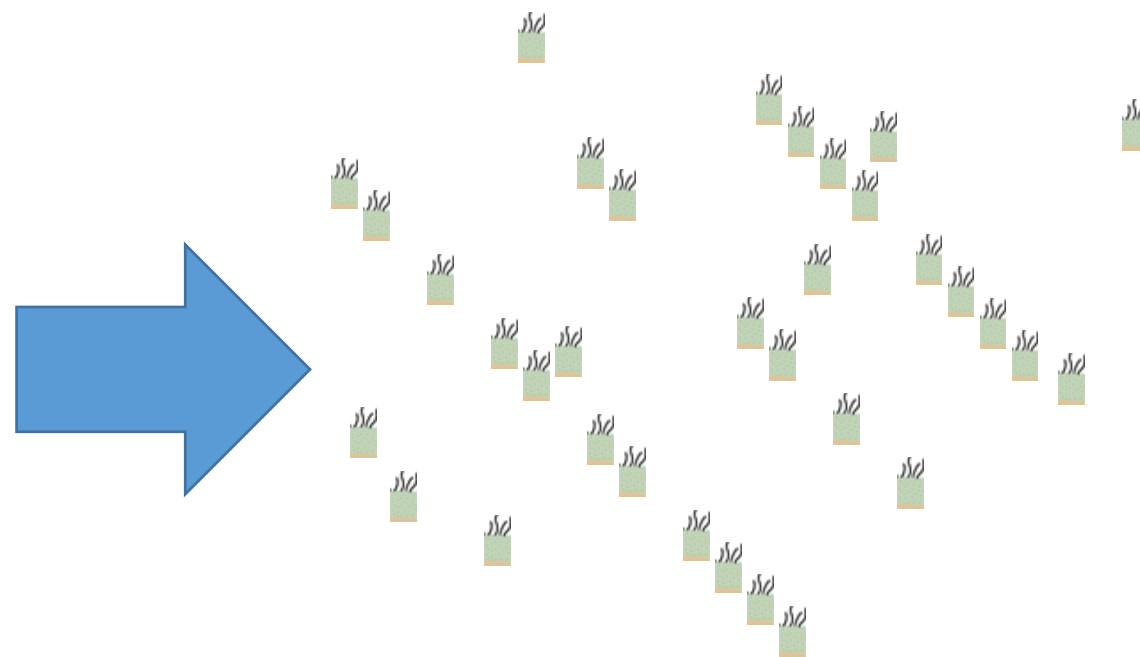
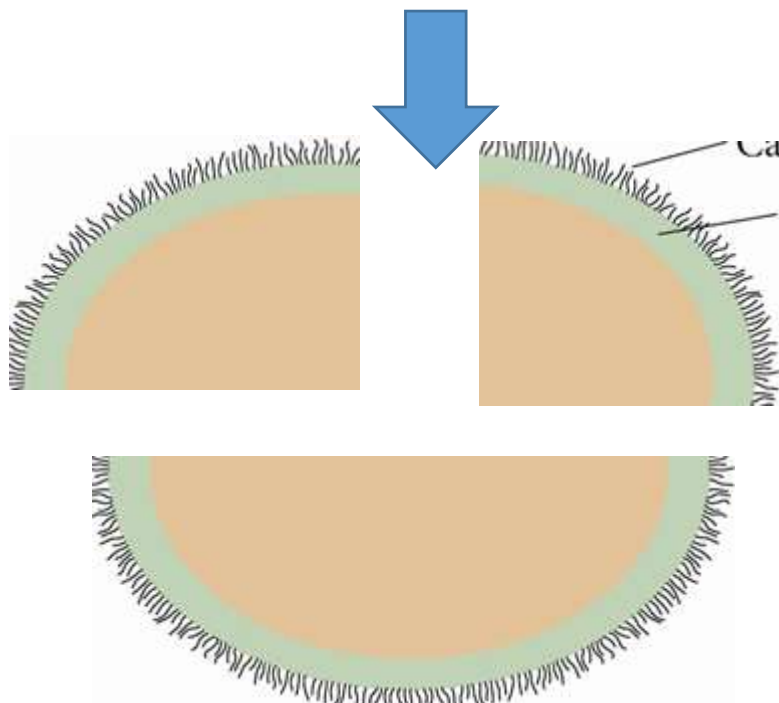
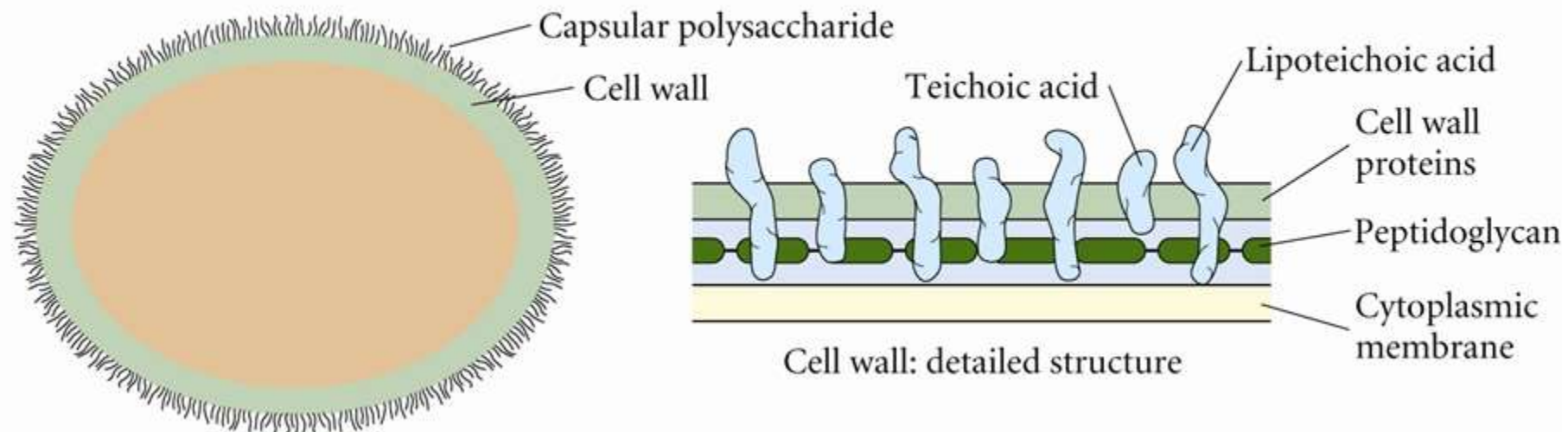
Aumento da imunidade

Bio MAMPs S. thermophilus

Antialérgico e aumento da
imunidade

Dosagem: 12,5 -100mg

Gram-positive bacteria



É indicado para o aumento da imunidade e doenças inflamatórias como colite, doença de Crohn, artrite, doenças respiratórias, alergias alimentares, entre outras.

Formula para tratamento doenças inflamatórias

<i>Bacillus coagulans</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium infantis</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	500mi. UFC
Bio-MAMPs <i>L. acidophilus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. rhamnosus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. gasseri</i>	12,5mg

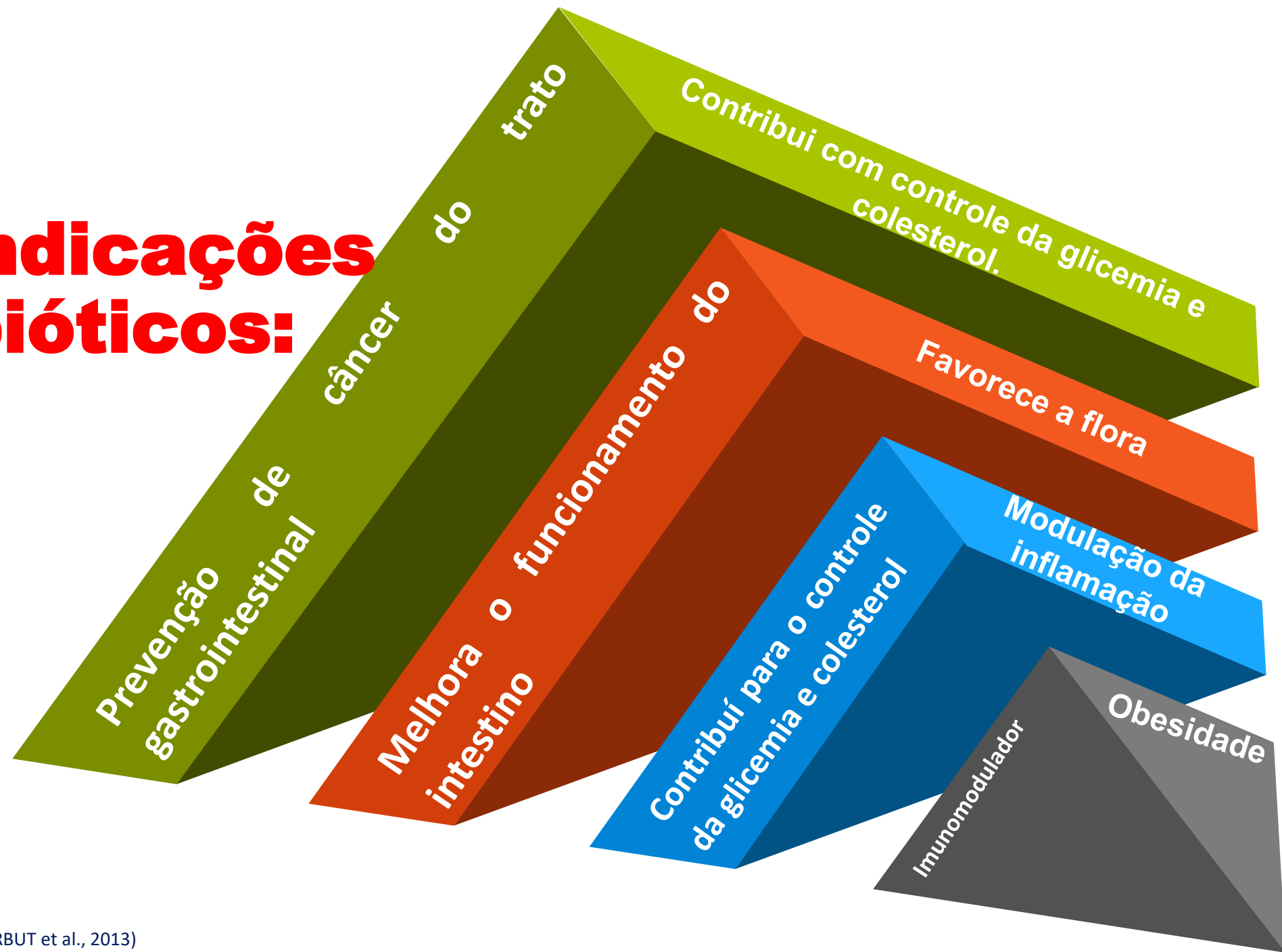
Faça 60 doses

Tomar uma dose pela a noite antes de dormir ou jejum pela manhã

Prebióticos:

- **São substâncias não digeríveis** que afetam seletivamente o crescimento e/ou a atividade de uma ou várias bactérias no cólon;
- Os prebióticos **alteram a microbiota intestinal de forma a beneficiar as bactérias benéficas ao hospedeiro**, (como *Bifidobacterium spp.* e o *Lactobacillus spp.*, e suprimir as bactérias que têm ação negativa ao hospedeiro);
- Uma das funções da microbiota intestinal é aproveitamento energético a partir de componentes da dieta, por exemplo, amido resistente, celulose, hemicelulose, pectinas e gomas;
- Prevenção de câncer do trato gastrointestinal, melhora o funcionamento do intestino, ajuda no controle da glicemia e colesterol, imunomodulador, prevenção de constipação, favorece o desenvolvimento dos probióticos, prevenção da obesidade, redução doenças cardiovasculares.

Algumas indicações dos prebióticos:



Principais Prebióticos

Psylidium

Fibrex

Fibergum

Ziam

Pectina

Lactulose

Frutooligossacarídeos (FOS)

Inulina

Floracia

Dose usual/dia:
4 – 20g

Formula para tratamento da dermatite atópica

<i>Bacillus coagulans</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium infantis</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	500mi. UFC
Bio-MAMPs <i>L. acidophilus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. rhamnosus</i>	12,5mg
Bio-MAMPs <i>L. gasseri</i>	12,5mg
<i>Floracia qsp</i>	500 mg

Faça 60 doses

Tomar uma dose pela a noite antes de dormir ou jejum pela manhã

5) Diabetes:

<i>Bacillus Coagulans</i>	1 bi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 bi. UFC
<i>Bifidobacterium longum</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus gasseri</i>	1 bi. UFC
<i>Streptococcus thermophilus</i>	1 bi. UFC
Floracia	500mg

Faça 60 doses

Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

6) Hipertensão Arterial:

<i>Bifidobacterium infantis</i>	2 bi. UFC
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus helveticus</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus reuteri</i>	500 ml. UFC
<i>Streptococcus thermophilus</i>	1 bi. UFC
Floracia	500mg

Faça 60 doses

Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

7) Obesidade e Redução de Medidas:

<i>Bifidobacterium bifidum</i>	1 bi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	500 ml. UFC
<i>Lactobacillus casei</i>	500 ml. UFC
<i>Lactobacillus curvatus</i>	500 ml. UFC
<i>Lactobacillus fermentum</i>	500 ml. UFC
<i>Lactobacillus gasseri</i>	2 bi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	500 ml. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	500 ml. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	500 ml. UFC
<i>Lactobacillus sporogenes</i>	500 ml. UFC
Floracia	500mg

Faça 60 doses

Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

8) Esteatose Hepática:

<i>Bifidobacterium bifidum</i>	1 bi. UFC
<i>Bifidobacterium lactis</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus sporogenes</i>	1 bi. UFC
<i>Streptococcus thermophilus</i>	1 bi. UFC
Floracia	500mg

Faça 60 doses

Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

Saúde das Crianças:

<i>Bifidobacterium lactis</i>	100 mi. UFC
<i>Bacillus clausii</i>	200 mi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus helveticus</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus reuteri</i>	200 mi. UFC
<i>Sacharomyces boulardii</i>	100 mg
Floracia	300 mg

Faça 60 doses

Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

Obs: caso a criança tenha dificuldade para engolir, abra a cápsula no leite ou suco.

14) Imunidade Infantil:

<i>Bacillus coagulans</i>	100 mi. UFC
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	200 mi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	200 mi. UFC
<i>Bifidobacterium lactis</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus casei</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus gasseri</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus reuteri</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	100 mi. UFC
<i>Lactobacillus sporogenes</i>	200 mi. UFC
<i>Lactococcus lactis</i>	100 mi. UFC
<i>Streptococcus thermophilus</i>	200 mi. UFC
<i>Sacharomyces boulardii</i>	100 mg
Floracia	300 mg

Faça 60 doses

Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

Obs: caso a criança tenha dificuldade para engolir, abra a cápsula no leite ou suco.

15) Antibioticoterapia:

<i>Bacillus clausii</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus casei</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus curvatus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus plantarum</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	1bi. UFC
<i>Lactobacillus sporogenes</i>	1bi. UFC
<i>Lactococcus lactis</i>	1bi. UFC
<i>Sacharomyces boulardii</i>	250mg
Floracia	500 mg

Faça 60 doses

Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

16) Imunidade Adulto:

<i>Bacillus coagulans</i>	500 mi. UFC
<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	300 mi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	500 mi. UFC
<i>Bifidobacterium lactis</i>	500 mi. UFC
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	500 mi. UFC
<i>Lactobacillus casei</i>	400 mi. UFC
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	300 mi. UFC
<i>Lactobacillus gasseri</i>	300 mi. UFC
<i>Lactobacillus reuteri</i>	300 mi. UFC
<i>Lactobacillus salivarius</i>	200 mi. UFC
<i>Lactobacillus sporogenes</i>	300 mi. UFC
<i>Lactococcus lactis</i>	300 mi. UFC
<i>Streptococcus thermophilus</i>	200 mi. UFC
<i>Sacharomyces boulardii</i>	300 mg
Floracia	500 mg

Faça 60 doses

Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

Observação: Para efeito mais rápido do probiótico na imunidade, recomenda-se abrir a cápsula ou o sachê (da manhã ou da noite) em água fervendo. Pois haverá mais peptídeos microbianos para ativar as PRRs e consequentemente melhorar o sistema imune.

24) Alergias Alimentares:

<i>Bacillus clausii</i>	1 bi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus casei</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1 bi. UFC
<i>Lactococcus lactis</i>	500mi. UFC
Floracia	500 mg

Faça 60 doses

25) Constipação Intestinal:

<i>Bifidobacterium bifidum</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium lactis</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium infantis</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	500mi. UFC
<i>Lactococcus lactis</i>	500mi. UFC
Floracia	500 mg

Faça 60 doses

26) Intolerância ao Glúten:

<i>Bifidobacterium infantis</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium lactis</i>	500mi. UFC
<i>Bifidobacterium breve</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus crispatus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus helveticus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	500mi. UFC
<i>Streptococcus thermophilus</i>	500mi. UFC
<i>Lactobacillus reuteri</i>	500mi. UFC
Floracia	500 mg

Faça 60 doses

27) Intolerância à Lactose:

<i>Bacillus coagulans</i>	500 mi. UFC
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	1 bi. UF
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	500 mi. UFC
<i>Lactobacillus casei</i>	500 mi. UFC
<i>Lactobacillus delbrueckii</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus gasseri</i>	1 bi. UFC
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	500 mi. UFC
<i>Lactobacillus paracasei</i>	1 bi. UFC
<i>Streptococcus thermophilus</i>	500 mi. UFC
Floracia	500 mg

Faça 60 doses

Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

Tomar 1 dose a noite antes de dormir e 1 dose pela manhã.

Referências

- ANDRADE-OLIVEIRA, Vinicius *et al.* Gut Bacteria Products Prevent AKI Induced by Ischemia-Reperfusion. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, v. 26, n. 8, p. 1877–1888, ago. 2015.
- BLASI, Francesco *et al.* Detection of Chlamydia pneumoniae but not Helicobacter pylori in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 34, n. 11, p. 2766–2769, 1996.
- CAESAR, Robert *et al.* Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metabolism*, v. 22, n. 4, p. 658–668, out. 2015.
- Cruz-Jentoft AJ. Beta-hydroxy-beta-methyl butyrate (HMB): From experimental data to clinical evidence in sarcopenia. *Curr Protein Pept Sci*. 2017 May 28. doi: 10.2174/1389203718666170529105026.
- DALIRI, Eric Banan-Mwine; LEE, Byong H.; OH, Deog H. Current Perspectives on Antihypertensive Probiotics. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, v. 9, n. 2, p. 91–101, jun. 2017.
- DE RODAS BZ, Gilliland SE, Maxwell CV. Hypocholesterolemic action of Lactobacillus acidophilus ATCC 43121 and calcium in swine with hypercholesterolemia induced by diet. *J Dairy Sci*. 1996 Dec;79(12):2121-8.
- DONG, Jia-Yi *et al.* Effect of probiotic fermented milk on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Nutrition*, v. 110, n. 07, p. 1188–1194, out. 2013.
- EBEL, Bruno *et al.* Impact of Probiotics on Risk Factors for Cardiovascular Diseases. A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 54, n. 2, p. 175–189, jan. 2014.
- Ellis, Amy *et al.* “Effects of Six-Month Supplementation with Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate, Glutamine, and Arginine on Vascular Endothelial Function of Older Adults.” *European journal of clinical nutrition* 70.2 (2016): 269–273.
- ETTINGER, Grace *et al.* The influence of the human microbiome and probiotics on cardiovascular health. *Gut Microbes*, v. 5, n. 6, p. 719–728, 2 nov. 2014.
- HUNTER, Paola M.; HEGELE, Robert A. Functional foods and dietary supplements for the management of dyslipidaemia. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 13, n. 5, p. 278–288, 30 jan. 2017.
- ISHIMWE, Nestor *et al.* The perspective on cholesterol-lowering mechanisms of probiotics: Hypocholesterolemic probiotics. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 59, n. 1, p. 94–105, jan. 2015.
- JAW, Jen Erh *et al.* Lung exposure to lipopolysaccharide causes atherosclerotic plaque destabilisation. *The European Respiratory Journal*, v. 48, n. 1, p. 205–215, jul. 2016.
- JONSSON, Annika Lindskog; BÄCKHED, Fredrik. Role of gut microbiota in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, v. 14, n. 2, p. 79–87, 1 dez. 2016.
- KHALES, S. *et al.* Effect of Probiotics on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension*, v. 64, n. 4, p. 897–903, 1 out. 2014.
- LI, Jing *et al.* Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*, v. 5, n. 1, dez. 2017. Disponível em: <<http://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-016-0222-x>>. Acesso em: 9 out. 2017.
- LYE, Huey-Shi *et al.* The Improvement of Hypertension by Probiotics: Effects on Cholesterol, Diabetes, Renin, and Phytoestrogens. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 10, n. 9, p. 3755–3775, 27 ago. 2009.
- MARQUES, Francine Z.; MACKAY, Charles R.; KAYE, David M. Beyond gut feelings: how the gut microbiota regulates blood pressure. *Nature Reviews Cardiology*, 24 ago. 2017. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/nrcardio.2017.120>>. Acesso em: 19 set. 2017.
- MASLOWSKI, Kendle M.; MACKAY, Charles R. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nature immunology*, v. 12, n. 1, p. 5–9, 2011.
- MELL, Blair *et al.* Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiological Genomics*, v. 47, n. 6, p. 187–197, jun. 2015.
- MOHAMMAD, Mahmoud A. *et al.* Plasma cobalamin and folate and their metabolic markers methylmalonic acid and total homocysteine among Egyptian children before and after nutritional supplementation with the probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* in yoghurt matrix. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, v. 57, n. 7–8, p. 470–480, jan. 2006.
- MORITA, H. *et al.* Comparative Genome Analysis of Lactobacillus reuteri and Lactobacillus fermentum Reveal a Genomic Island for Reuterin and Cobalamin Production. *DNA Research*, v. 15, n. 3, p. 151–161, 12 maio 2008.
- NAKAMURA, Yasunori *et al.* Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I-converting enzyme. *Journal of dairy science*, v. 78, n. 6, p. 1253–1257, 1995.
- NATARAJAN, Niranjana *et al.* Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiological Genomics*, v. 48, n. 11, p. 826–834, 1 nov. 2016.
- Nicolaas E.P. Deutz a, *, Suzette L. Pereira b, Nicholas P. Hays a, Jeffery S. Oliver b, Neile K. Edens b, Chris M. Evans a, Pereira Suzette, Deutz Nicolaas, Wolfe Robert. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clinical Nutrition*, Volume 32, Issue 4, 2013, p. 659
- O'CONNOR, Annalouise *et al.* Responsiveness of cardiometabolic-related microbiota to diet is influenced by host genetics. *Mammalian Genome*, v. 25, n. 11–12, p. 583–599, dez. 2014.
- PARK YH, Kim JG, Shin YW, Kim SH, Whang KY Effect of dietary inclusion of Lactobacillus acidophilus ATCC 43121 on cholesterol metabolism in rats. *J Microbiol Biotechnol*. 2007 Apr;17(4):655-62
- PLUZINICK, Jennifer L. *et al.* Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 110, n. 11, p. 4410–4415, 12 mar. 2013.
- POMPEI, A. *et al.* Folate Production by Bifidobacteria as a Potential Probiotic Property. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 73, n. 1, p. 179–185, 1 jan. 2007.
- ROSENFELD, M. E.; CAMPBELL, L. A. Pathogens and atherosclerosis: Update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis: *Thrombosis and Haemostasis*, v. 106, n. 5, p. 858–867, 20 out. 2011.
- SANTISTEBAN, Monica M. *et al.* Hypertension-Linked Pathophysiological Alterations in the Gut Novelty and Significance. *Circulation Research*, v. 120, n. 2, p. 312–323, 20 jan. 2017.

Referências

- Sharawy MH, El-Awady MS, Megahed N, Gameil NM. The ergogenic supplement β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) attenuates insulin resistance through suppressing GLUT-2 in rat liver. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016 May;94(5):488-97. doi: 10.1139/cjpp-2015-0385.
- Silva VR, Belozo FL, Micheletti TO, Conrado M, Stout JR, Pimentel GD, Gonzalez AM. β -hydroxy- β -methylbutyrate free acid supplementation may improve recovery and muscle adaptations after resistance training: a systematic review. *Nutr Res*. 2017 Sep;45:1-9. doi: 10.1016/j.nutres.2017.07.008. Epub 2017 Jul 26.
- STEPANKOVA R, TONAR Z, BARTOVA J, NEDOROST L, ROSSMAN P, POLEDNE R, SCHWARZER M, TLASKALOVA-HOGENOVA H. Absence of microbiota (germ-free conditions) accelerates the atherosclerosis in ApoE-deficient mice fed standard low cholesterol diet. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Aug 31;17(8):796-804. Epub 2010 Apr 2.
- TAN, Jian K. *et al*. Metabolite-Sensing G Protein–Coupled Receptors—Facilitators of Diet-Related Immune Regulation. *Annual Review of Immunology*, v. 35, p. 371–402, 2017.
- TANG, W.H. Wilson; HAZEN, Stanley L. The contributory role of gut microbiota in cardiovascular disease. *Journal of Clinical Investigation*, v. 124, n. 10, p. 4204–4211, 1 out. 2014.
- THUSHARA, Ram Mohan *et al*. Cardiovascular benefits of probiotics: a review of experimental and clinical studies. *Food Funct.*, v. 7, n. 2, p. 632–642, 2016.
- UFNAL, Marcin *et al*. Trimethylamine-N-oxide: a carnitine-derived metabolite that prolongs the hypertensive effect of angiotensin II in rats. *The Canadian Journal of Cardiology*, v. 30, n. 12, p. 1700–1705, dez. 2014.
- WENZEL, U. *et al*. Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. *Journal of the American Society of Nephrology*, v. 27, n. 3, p. 677–686, 1 mar. 2016.
- Vyas Usha and Natarajan Ranganathan, “Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Gut and Beyond,”*Gastroenterology Research and Practice*, vol. 2012, Article ID 872716, 16 pages, 2012. doi:10.1155/2012/872716
- MORAES, Ana Carolina Franco de *et al*. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo , v. 58, n. 4, June 2014 .
- Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JL. Host–bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 5717: 1915–1920. | Article
- Ferreira CM, Vieira AT, Vinolo MA, Oliveira FA, Curi R, Martins Fdos S. The central role of the gut microbiota in chronic inflammatory diseases. *J Immunol Res* 2014, 689492
- Wiele Van de T, Praet Van JT,3,4, Marzorati M, Drennan MB, Elewaut D.How the microbiota shapes rheumatic diseases.*Nat Rev Rheumatol*. 2016 Jul;12(7):398-411. doi: 10.1038/nrrheum.2016.85.
- Machado Alessandra Barbosa Ferreira, Moreira Ana Paula Boroni, Rosa Damiana Diniz. Maria do Carmo.Microbiota gastrintestinal - evidências da sua influência na saúde e na doença. 1º edição. Editora Rubio.2015
- Scharschmidt TC. Establishing tolerance to commensal skin bacteria: timing is everything. *Dermatologic clinics*. 2017;35(1):1-9. doi:10.1016/j.det.2016.07.007.
- Park YJ, Lee HK. O Papel da Pele e Microbiota Orogenital em Imunidade Protetora e Doença Inflamatória Crônica Imediata-Mediada. *Frontiers in Immunology* . 2017; 8: 1955. doi: 10.3389 / fimmu.2017.01955.
- Lehtimäki, Jenni *et al*. “Patterns in the Skin Microbiota Differ in Children and Teenagers between Rural and Urban Environments.” *Scientific Reports* 7 (2017): 45651. *PMC*. Web. 6 Mar. 2018.
- THOMAS GENSOLLEN, SHANKAR S. IYER, DENNIS L. KASPER, RICHARD S. BLUMBERG. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *SCIENCE*29 APR 2016 : 539-544
- Bolognia, Jean L.; Jorizzo, Joseph L.; Schaffer, Julie V. *Dermatologia* - 3ª Ed. Elsevier. 2015
- Sanford, James A., and Richard L. Gallo. “Functions of the Skin Microbiota in Health and Disease.” *Seminars in immunology* 25.5 (2013): 370–377.
- Rosenthal, Mariana *et al*. “Skin Microbiota: Microbial Community Structure and Its Potential Association with Health and Disease.” *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases* 11.5 (2011): 839–848.
- Chen, Yiyin Erin, and Hsin Tsao. “The Skin Microbiome: Current Perspectives and Future Challenges.” *Journal of the American Academy of Dermatology* 69.1 (2013): 143–155.e3.
- Brandwein Michael, Steinberg Doron & Meshner Shiri.Microbial biofilms and the human skin microbiome. *NPJ Biofilms and Microbiomes* 2, Article number: 3 (2016). doi:10.1038/s41522-016-0004-z
- O Palomares, M Martín-Fontecha, R Lauener, C Traidl-Hoffmann, O Cavkaytar, M Akdis & C A Akdis. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: roles of IL-10 and TGF- β . *Genes and Immunity* volume 15, pages 511–520 (2014)
- Gensollen, Thomas *et al*. “How Colonization by Microbiota in Early Life Shapes the Immune System.” *Science* (New York, N.Y.) 352.6285 (2016): 539–544. *PMC*. Web. 28 Mar. 2018.

Obrigado!

Contato:

Gabriel Bastos

Facebook: gbastus

Fone: 31 21282790

email:gbastus@yahoo.com.br