

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS**  
**Instituto de Biologia**  
**Departamento de Microbiologia e Parasitologia**  
**Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia**



**Dissertação**

**Zonulina como marcador de permeabilidade intestinal relacionado ao  
consumo de pre/probióticos: Uma revisão de literatura**

**Celso Fruscalso Junior**

**Pelotas, 2024**  
**Celso Fruscalso Junior**

**ZONULINA COMO MARCADOR DE PERMEABILIDADE INTESTINAL  
RELACIONADO AO CONSUMO DE PRE/PROBIÓTICOS: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas: Microbiologia e Parasitologia.

Orientador (a): Profa. Dra. Nathieli Bianchin Bottari  
Coorientador (a): Prof. Dr. Rodrigo Casquero Cunha

Pelotas, 2024

Celso Fruscalso Junior

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas  
Catalogação da Publicação

F945zFruscalso Junior, Celso

Zonulina como marcador de permeabilidade intestinal relacionado ao consumo de pre/probióticos [recurso eletrônico] : uma revisão de literatura / Celso Fruscalso Junior ; Nathieli Bianchin Bottari, orientadora ; Rodrigo Casquero Cunha, coorientador. — Pelotas, 2024.  
71 f.

Dissertação (Mestrado) — Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal de Pelotas, 2024.

1. Microbiota intestinal. 2. Disbiose. 3. Fibras dietéticas. 4. Zonulina. 5. Função da barreira intestinal. I. Bottari, Nathieli Bianchin, orient. II. Cunha, Rodrigo Casquero, coorient. III. Título.

CDD 616.34072

Elaborada por Ubirajara Buddin Cruz CRB: 10/901

**ZONULINA COMO MARCADOR DE PERMEABILIDADE INTESTINAL  
RELACIONADO AO CONSUMO DE PRE/PROBIÓTICOS: UMA REVISÃO DE  
LITERATURA**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Microbiologia e Parasitologia, Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia, Universidade Federal de Pelotas.

Data da Defesa: 20/12/2024

Banca examinadora:

Profa. Dra. Nathieli Bianchin Bottari (Orientadora)  
Doutora em Ciências Biológicas – Bioquímica Toxicológica pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

Profa. Dra. Natalia Berne Pinheiro  
Doutora em Ciências Biológicas - Microbiologia e Parasitologia pela Universidade Federal de Pelotas (UFPEL).

Profa. Dra. Dulcinea Blum Menezes  
Doutora em Clínica Médica - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Profa. Dra. Leda Margarita Castañó Barrios (Suplente)  
Doutora em Ciências – Imunologia e Patogenia de Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Fundação Osvaldo Cruz (FIOCRUZ).

## **Agradecimento**

À Universidade Federal de Pelotas,

Com imensa gratidão, venho expressar meus mais sinceros agradecimentos à UFPel por sua fundamental contribuição para a realização da presente dissertação de mestrado.

Desde o ingresso no Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia, senti-me acolhido por um ambiente acadêmico inspirador e enriquecedor.

Agradeço especialmente à minha orientadora, a Professora Dra. Nathieli Bianchin Bottari, por sua inestimável orientação, apoio constante e incentivo à pesquisa. Sua expertise foi essencial para a superação dos desafios encontrados durante a escrita desta dissertação.

Agradeço também aos colegas de Programa, com quem pude compartilhar momentos de aprendizado, colaboração e amizade.

Por fim, agradeço à minha família em especial a minha namorada, pelo incentivo diário, não me permitindo esmorecer frente aos desafios, aos amigos por sua compreensão, apoio incondicional e palavras de incentivo durante toda a trajetória.

A Universidade Federal de Pelotas desempenhou um papel fundamental na minha formação como pesquisador e profissional. Sou imensamente grato por tudo que aprendi e pelas experiências que vivi durante esses anos.

## Resumo

JUNIOR, Celso Fruscalso. **ZONULINA COMO MARCADOR DE PERMEABILIDADE INTESTINAL RELACIONADO AO CONSUMO DE PRE/PROBIÓTICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.** 2024. 73 páginas  
Dissertação de Mestrado em Ciências Biológicas: Microbiologia e Parasitologia-  
Programa de Pós-Graduação em Microbiologia e Parasitologia, Instituto de Biologia,  
Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2024.

A alteração na composição da microbiota denominada disbiose, têm sido associadas a diversas doenças inflamatórias, como, distúrbios metabólicos, obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2, ansiedade e depressão. Estes distúrbios podem levar a quebra das Junções Estreitas causando Permeabilidade Intestinal e facilitando a endotoxemia. O nível de Zonulina pode ser um bom marcador molecular para estadiamento destas patologias, ou para fornecer parâmetros na abordagem clínica com uso de probióticos. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa da literatura a fim de analisar o uso de pré e probióticos correlacionado com os níveis de zonulina. Foram selecionados 16 estudos, representando uma amostra de 646 pacientes. Os níveis de zonulina foram reduzidos em 6 estudos (37,5%) que possuíam 36 espécies distintas, com especial destaque para *B. lactis*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. longum*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*, que representam 69,4% das cepas efetivas. A duração da suplementação nos estudos variou, de 14 dias a 180 dias, com tempo médio de utilização de 74 dias, sendo maior nos artigos que reduziram a zonulina (112,7 dias). Nenhum prebiótico ou probiótico foi capaz de reduzir os níveis de zonulina quando administrado de maneira isolada. Os pré/probióticos parecem afetar diretamente a integridade da barreira intestinal, especialmente em condições de saúde como obesidade e diabetes. Além disso, o tempo e a forma de administração multi cepa ou simbiótico parecem ser fatores determinantes do resultado.

**Palavras-chave:** Microbiota Intestinal; Disbiose; Fibras Dietéticas; Zonulina; Função da Barreira Intestinal

## Abstract

JUNIOR, Celso Fruscalso. **ZONULIN AS A MARKER OF INTESTINAL PERMEABILITY ASSOCIATED WITH PRE/PROBIOTICS CONSUMPTION AS AN INTERVENTION FACTOR: A LITERATURE REVIEW.** 2024. 87 páginas. Dissertation of Master's in Biological Sciences: Microbiology and Parasitology - Postgraduate Program in Microbiology and Parasitology, Institute of Biology, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2024.

Alterations in the composition of the microbiota, termed dysbiosis, have been associated with various inflammatory diseases, such as metabolic disorders, obesity, insulin resistance, type 2 diabetes, anxiety, and depression. These disorders can lead to the breakdown of tight junctions, causing intestinal permeability and facilitating endotoxemia. Zonulin levels can be a good molecular marker for staging these pathologies or for providing parameters in the clinical approach using probiotics. The objective of this study was to conduct a narrative review of the literature to analyze the use of prebiotics and probiotics correlated with zonulin levels. Sixteen studies were selected, representing a sample of 646 patients. Zonulin levels were reduced in 6 studies (37.5%) that used 36 different species, with special emphasis on *B. lactis*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. longum*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, and *S. thermophilus*, which represent 69.4% of the effective strains. The duration of supplementation in the studies varied from 14 to 180 days, with an average duration of 74 days, and was longer in the articles that reduced zonulin (112.7 days). No single prebiotic or probiotic was able to reduce zonulin levels when administered alone. Prebiotics/probiotics seem to directly affect the integrity of the intestinal barrier, especially in health conditions such as obesity and diabetes. Furthermore, the duration and the form of administration, either multi-strain or symbiotic, seem to be determining factors for the outcome.

**Keywords:** Gut Microbiota; Dysbiosis; Dietary Fibers; Zonulin; Intestinal Barrier Function;

## SUMÁRIO

<b>Introdução.....</b>	<b>12</b>
1.1 Objetivos.....	14
1.1.1 Objetivo geral.....	14
1.1.2 Objetivos específicos.....	14
<b>Revisão de literatura.....</b>	<b>15</b>
2.1 Microambiente intestinal e suas funções.....	15
2.1.1 Diversidade microbiana e seu papel no intestino.....	17
2.1.2 Dieta como fator que altera a composição intestinal.....	17
2.2 Zonulina.....	18
2.3 Definição de probiótico.....	19
2.3.1 Mecanismo de ação dos probióticos.....	20
2.4 Definição de prebiótico.....	21
2.4.1 Mecanismo de ação dos prebióticos.....	22
2.5 Microbiota, alimentação e doenças inflamatórias no intestino.....	23
<b>Materiais, métodos e resultados.....</b>	<b>25</b>
3.1 Manuscrito I.....	26
RESUMO.....	27
1. INTRODUÇÃO.....	28
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	29
3. RESULTADOS.....	31
4. DEBATE GERAL.....	40
5. CONCLUSÃO.....	44
6. REFERÊNCIAS.....	45
<b>Discussão geral da dissertação.....</b>	<b>53</b>
4. Implicações para a prática clínica.....	56
<b>Conclusões.....</b>	<b>58</b>
<b>Referências.....</b>	<b>59</b>

## Lista de figuras

- Figura 1** - Microambiente Intestinal
- Figura 2** - Fluxograma do processo de seleção do estudo
- Figura 3** - Frequência das cepas encontradas na triagem dos artigos.
- Figura 4** - Estratificação dos estudos nas diferentes condições de saúde e na redução dos níveis de zonulina.
- Figura 5** - Frequência absoluta de microrganismos encontrados nos estudos capazes de reduzir os níveis de zonulina.
- Figura 6** - Pontos chaves de abordagem na indicação clínica quanto ao uso de pre/probióticos na prática clínica.

## **Lista de tabelas**

**Tabela 1** - Dados (Ano; País (Estudo); Condição clínica; Objetivo; Tempo de intervenção; Tamanho da amostra; Microrganismos; Níveis de zonulina; Ação sobre os níveis de zonulina; referência), extraídos dos artigos sobre a utilização de prebióticos e probióticos no controle dos níveis de Zonulina.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Å	Angström
ADA	American Diabetes Association
DAI	Doença Anti Inflamatória
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DII	Doenças Inflamatórias Intestinais
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura
FMT	Transplante de Microbiota Fecal
FOS	Frutooligossacarídeos
GABA	Ácido Gama Aminobutírico
GAL	Galactooligossacarídeos
GALT	Tecido linfóide associado ao TGI ( <i>Gut-associated lymphoid tissue</i> )
GOS	Galactooligossacarídeos
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon-1
HbA1c	Hemoglobina Glicada
Hp2	pre-haptoglobina 2
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
ISAPP	Associação Científica Internacional de Probióticos e prebióticos
kDa	Kilodaltons
LPS	Lipopolissacarídeo
NF-κB	Factor Nuclear Kappa B
OMS	Organização Mundial da Saúde
PI	Permeabilidade Intestinal
AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
TGI	Trato Gastrointestinal
TJs	( <i>Tight Junctions</i> ) Junções estreitas Intercelulares
TLR2	Receptor Toll-like 2
TLR4	Receptor Toll-like 4

TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
Zo	Zonulina
Zot	Zônula Ocludens

## Introdução

“Todas as doenças começam no intestino”.  
(Hipócrates)

Esta declaração persistiu ao longo do tempo e provou ser em grande parte perspicaz. Nos últimos anos, evidências crescentes mostraram que a manutenção e equilíbrio da microbiota intestinal exerce um papel crítico no desenvolvimento de inúmeras doenças tais como, distúrbios metabólicos, obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2, ansiedade, depressão, etc (Paiva, *et al.*, 2020; Snelson *et al.*, 2021, Zhang, *et al.*, 2020). O microbioma é influenciado também por práticas dietéticas e a permeabilidade da mucosa, através da interação entre o ambiente externo e interno, participando da progressão de doenças inflamatórias (Sikalidis; Maykish, 2020). A compreensão do perfil da microbiota, do comportamento de bactérias (Vitetta *et al.*, 2023), e de todo eixo microbiota-intestino-cérebro (Ding, *et al.*, 2020) se fazem necessários e oferecem direção no tratamento de doenças.

Sabe-se que, juntamente com fatores epigenéticos, a dieta é reconhecida como um fator chave na formação, composição e na função do microbioma intestinal especialmente por ser a fonte de fermentação e nutrição do microbioma intestinal (Guarino *et al.*, 2020). Aliados a uma dieta adequada, componentes funcionais como prebióticos e probióticos podem auxiliar no tratamento de sintomas e condições de saúde adversas. Estes utilizados como ingredientes imuno ativos possuem o potencial de exercer efeitos metabólicos desejáveis, bem como alvos terapêuticos na prevenção e tratamento de doenças metabólicas (Durack; Lynch, 2019).

Os prebióticos são definidos desde 2017 como “um substrato que é seletivamente utilizado por microrganismos hospedeiros que conferem um benefício

para a saúde” (Gibson *et al.*, 2017). Já os probióticos, são “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro” (Hill *et al.*, 2014).

A zonulina, modulador de proteína de junções apertadas intercelulares nos intestinos atua como um biomarcador não invasivo de permeabilidade intestinal e parece ser um bom preditivo analítico de acompanhamento fisiológico e nutricional (Seethaler *et al.*, 2021). Na presente revisão narrativa, evidenciamos o estado da arte dos efeitos no uso de pre/probióticos ou seu conjugado (simbióticos) e sua influência nos níveis de zonulina em diferentes condições de saúde.

Embora altamente promissores, os dados de estudos clínicos em seres humanos ainda são escassos, e mais estudos são necessários para corroborar o potencial do uso de pre/probióticos como tratamento adjuvante na disbiose intestinal. Essa revisão contribuirá no entendimento do microambiente intestinal, o qual é altamente individual, porém também será capaz de impulsionar recomendações quanto ao uso de pre/probióticos como uma abordagem terapêutica adjuvante em condições específicas.

## **1.1 Objetivos**

### **1.1.1 Objetivo geral**

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura a fim de analisar o uso de pré e probióticos correlacionando estes com os níveis de zonulina.

### **1.1.2 Objetivos específicos**

- Apurar dados que utilizam pre/probióticos em ensaios clínicos disponíveis na literatura;
- Relacionar o uso de pre/pre/simbióticos e os níveis de zonulina em variadas condições de saúde;

## Revisão de literatura

### 2.1 Microambiente intestinal e suas funções

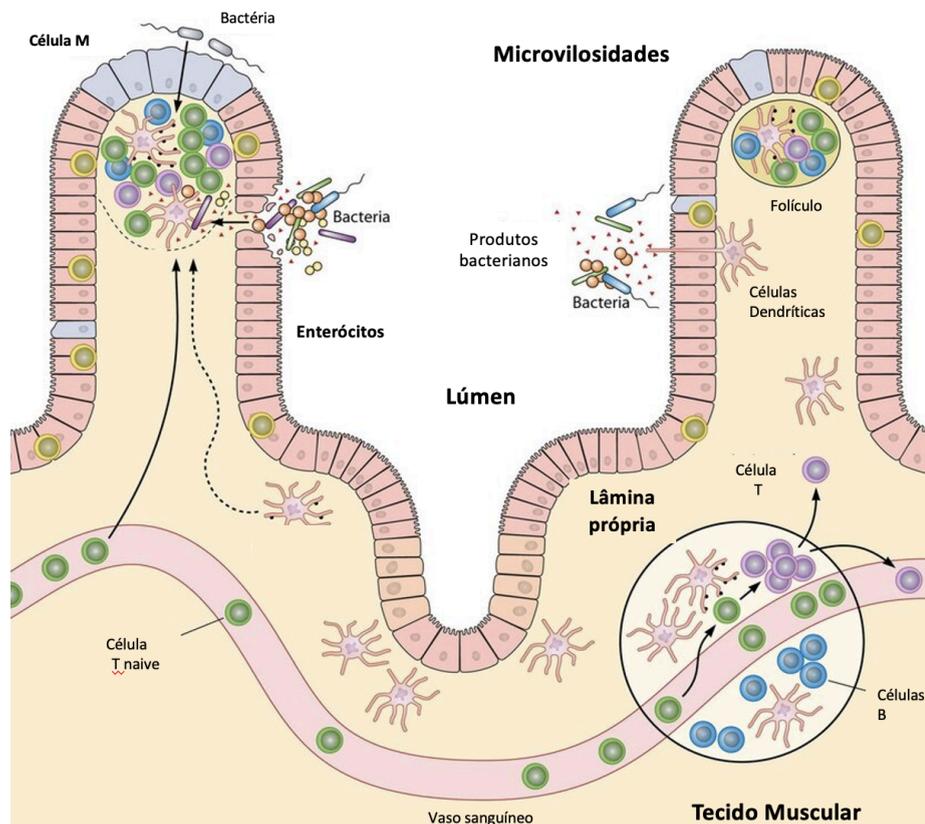
O intestino humano possui um sistema nervoso próprio denominado sistema nervoso entérico importante no controle e secreção intestinal, glândulas secretoras que provém enzimas e muco, que auxiliam na digestão e absorção de nutrientes, constitui-se de uma extensa camada de tecido muscular liso, uma camada de células epiteliais e uma lâmina própria formada por tecido conjuntivo que faz a interface entre o lúmen e o epitélio intestinal (figura 1) (Guyton; Hall, 1946,2017). O intestino possui microvilosidades que funcionam como barreiras facilitando ou freando o acesso de nutrientes, microrganismos e demais substâncias, estabelecendo uma relação simbiótica e equilibrada, que fica sujeita a presença de mais de 2000 espécies de microrganismos em um hospedeiro (Bondy, 2022). A parte entre as células que regula parte desse processo recebe o nome de junção estreita, um complexo multiproteico apical, que regula a permeabilidade desta barreira e a difusão paracelular de nutrientes e microrganismos (Karl, *et al.* 2017).

Além das células, o plexo mioentérico, também conhecido como plexo de Auerbach, regula a atividade contrátil das camadas musculares lisas, promovendo o avanço do alimento pelo intestino. Enquanto isso, o plexo submucoso, ou plexo de Meissner, desempenha um papel fundamental na regulação da absorção e secreção de água. Assim, a coordenação entre esses dois plexos é essencial para garantir uma digestão eficiente dos alimentos e a absorção adequada de água e nutrientes (Guyton; Hall, 2017; Farré *et al.*, 2020).

Em um cenário de normalidade fisiológica, a integridade da barreira intestinal impede a invasão de patógenos, e a entrada de substâncias estranhas ao ambiente intestinal através de mecanismos intrínsecos como: i. estreita organização adjacente

das células (barreira física); ii. secreção de substâncias antimicrobianas (barreira química); iii. barreira imunológica desempenhada pelas células do sistema imune (Abbas, 2019; Guyton; Hall, 2017).

Figura 1 - Microambiente intestinal



Fonte: adaptado de Cassady-Cain *et al.* (2018).

O arranjo organizado do intestino permite absorção e digestão dos macro e micronutrientes através de sua capacidade adaptativa ao fornecimento de nutrientes, quando em exposição direta a concentrações mais altas de gordura e açúcar por exemplo, células tronco da mucosa duodenal possuem taxas mais elevadas de divisão, podendo levar a hiperplasia da mucosa intestinal proximal (Rajagopalan *et al.*, 2022).

A microbiota intestinal que interage com este epitélio acaba influenciando o sistema imunológico, a modulação de processos inflamatórios, a extração de energia de alimentos, a expressão gênica humana e até mesmo a resistência à insulina. Desta forma, é fundamental que um microbioma intestinal esteja saudável para garantir a homeostase no intestino e na saúde geral.

### 2.1.1 Diversidade microbiana e seu papel no intestino

A microbiota intestinal, ambiente diversificado e dinâmico, contém mais de 1.500 espécies, distribuídas em mais de 50 filos diferentes (Robles-Alonso; Guarner, 2013). *Bacteroidetes* e *Firmicutes* seguidos por *Proteobacteria*, *Fusobacterium*, *Tenericutes*, *Actinobacteria* e *Verrucomicrobia* são os filos mais dominantes, perfazendo até 90% da população microbiana total em humanos (Jethwani; Grover 2019; Ye *et al.*, 2022).

Além disso, estudos têm demonstrado que a perturbação da população da microbiota intestinal tem sido relacionada com várias doenças tais como: doenças inflamatórias intestinais (DII) (Nishino *et al.*, 2018), obesidade e diabetes (Snelson *et al.*, 2021), alergias (Bunyavanich *et al.*, 2016), doenças autoimunes (Chu *et al.*, 2017) e doenças cardiovasculares (Jie *et al.*, 2017). Atualmente, existem abordagens para modular a composição e funções da microbiota intestinal, tais como a aplicação de probióticos, prebióticos e técnicas de transplante de microbiota fecal (FMT) (Aron-Wisnewsky *et al.*, 2019).

Em geral, a microbiota é responsável por metabolizar os elementos dietéticos em componentes alimentares bioativos. Essas bactérias metabolizam carboidratos indigeríveis como celulose, hemiceluloses, amido, pectina, oligossacarídeos e lignina em ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como ácidos acético, propiônico e butírico (Lin; Zhang, 2017; Thursby; Juge, 2017). Esses produtos metabólicos são produzidos principalmente por *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e alguns microrganismos intestinais anaeróbios (Louis; Flint, 2017).

### 2.1.2 Dieta como fator que altera a composição intestinal

A dieta desempenha um papel essencial na modulação da microbiota intestinal, favorecendo ou prejudicando algumas espécies microbianas, bem como ajustando os metabólitos produzidos através do consumo de alimentos (Clark; Mach, 2016; Hills *et al.*, 2019).

Dietas ocidentais contemporâneas, por exemplo, podem aumentar a vulnerabilidade de um indivíduo à endotoxemia devido aos altos teores de açúcar e

gordura, aumentando a permeabilidade intestinal devido ao processo inflamatório (Haro *et al.*, 2016).

Além disso, devido a internacionalização de padrões alimentares inadequados, como os alimentos ultraprocessados, os indivíduos estão continuamente expostos a opções de baixa qualidade nutricional. Segundo Moschen *et al.* (2012), uma simples alteração para uma dieta rica em gordura saturada e açúcar pode significar, mudanças na composição da microbiota, suas vias metabólicas e expressão genética dos microrganismos. Refeições ricas em gordura e açúcar podem induzir a inflamação e estresse oxidativo também em indivíduos livres de doenças metabólicas, apresentando aumentos nos valores pós-prandiais de triglicerídeos e glicose, 1-2 horas após a refeição, cenário (Dandona *et al.* 2005; Ghanim *et al.* 2009).

A longo prazo, foi demonstrado através de análise metagenômica e bioquímica da microbiota intestinal de camundongos, alterações no potencial metabólico, na produção de energia, bem como na expressão de receptores de reconhecimento do lipopolissacarídeo (LPS) bacteriano, sendo essas alterações atreladas a obesidade e inflamação (Turnbaugh *et al.* 2006). Uma dieta hipercalórica e hiperglicêmica, pode facilitar o desenvolvimento do DM2, obesidade e por consequência síndrome metabólica.

A hiperglicemia, pode ainda, modular respostas imunes, aumentando as citocinas pró inflamatórias como fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6), e conseqüentemente alterando as funções do sistema imunológico, quando em níveis superiores a 400 mg/dL, por períodos de curto prazo (<3 horas) (Mori, *et al.* 2015). Além disso, pode-se presumir, que cada alteração dietética pode ser seguida de uma alteração na microbiota sendo necessário realizar adequações dietéticas (Zeevi, *et al.* 2015).

## 2.2 Zonulina

A zonulina (Zo) foi descoberta nos anos 2000 por Alessio Fasano e sua equipe na escola de medicina da Universidade de Maryland ao isolarem uma proteína idêntica a enterotoxina (chamada toxina *zonula occluden*) produzida pela bactéria *Vibrio cholerae*, causadora da cólera e responsável pela diarreia profusa. A

Zo regula reversivelmente a permeabilidade intestinal através da abertura das junções apertadas da zônula ocludente (Zot), entre as células intestinais, causando temporariamente um intestino permeável (Fasano *et al.*, 2020).

A zonulina é composta por uma família de proteínas cujo primeiro membro é a pre-haptoglobina 2 (HP2), comumente utilizada como marcador de Permeabilidade Intestinal (PI) (Lin *et al.* 2022). Desde sua descoberta e caracterização, a zonulina tem sido relatada como modulador fisiológico da permeabilidade intestinal de grande valia para compreensão de diversos processos inflamatórios (Tripathi *et al.* 2009).

Devido a mutações no domínio catalítico, as haptoglobinas que exerciam papel de proteases passaram a modular as junções estreitas intercelulares (TJs do inglês tight junctions) (Fasano *et al.* 2020). A PI regula o tráfego molecular entre o lúmen intestinal e a submucosa, quando em seu estado fisiológico normal, TJs possuem espaço paracelular de (10–15 Å), ou seja, solutos com raio maior que 15 Å ( $\approx 3,5$  kDa), são impossibilitados de passar por essa via absortiva (Tripathi *et al.* 2009).

A quebra das TJs no intestino pela Zo já foi observada na doença celíaca, DM1 e doença hepática gordurosa não alcoólica juvenil. A Zo pode ser medida em amostras de sangue e fecais (Seethaler *et al.* 2021). Os níveis de Zo se elevam, o que significa um maior espaço paracelular nas TJs, que pode ser associado a maior probabilidade de endotoxemia e inflamação. Atualmente, alguns pre/probióticos parecem reduzir os níveis séricos de Zo, indicando a melhoria da PI, devido a manutenção da estrutura das TJs (Liu *et al.* 2013).

### **2.3 Definição de probiótico**

Segundo a Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO), os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício à saúde do hospedeiro (Hill *et al.*, 2014). Além disso, existem algumas classes de probióticos, já extensamente estudadas, para as quais podem ser feitas alegações de efeitos benéficos, desde que possuam alguns requisitos, como uma concentração de pelo menos  $1 \times 10^9$

unidades formadoras de colônias (UFC), além de contar com cepas dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* (Hills *et al.*, 2019).

No entanto, as pesquisas que envolvem probióticos não tem se restrito apenas *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, pesquisas com probióticos de nova geração vem sendo desenvolvidos continuamente e alternativas utilizando leveduras como *Saccharomyces cerevisiae* (Sun *et al.* 2023; Gaziano *et al.* 2020), *Saccharomyces boulardii* (Kim, *et al.* 2023), outras bactérias como *F. prausnitzii*, *A. muciniphila* e *B. fragilis* (Kaźmierczak-Siedlecka *et al.* 2022), *Christensenella minuta* (Ignatyeva *et al.* 2024), *Faecalibacterium duncaniae* (Chollet *et al.* 2024) surgem como novas alternativas de tratamento. Ainda assim, uma observação é feita pela Sociedade Internacional de Nutrição Esportiva, que cita que apesar dos relativos benefícios à saúde, o efeito probiótico é dose e variedade dependente, sempre necessitando o valor mínimo de  $1 \times 10^9$  para classificação como probiótico (Jager *et al.*, 2019).

### 2.3.1 Mecanismo de ação dos probióticos

Em geral, modulações na microbiota intestinal estão relacionados a modulação da composição da microbiota, regulação dos metabólitos microbianos intestinais e a melhoria da função da barreira intestinal (Li *et al.* 2021). Os mecanismos pelos quais grupos bacterianos benéficos para a saúde, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, potencialmente promovem a saúde e o bem-estar do hospedeiro relaciona-se ao fato em que esses microrganismos produzem ácidos, incluindo SCFA, que diminuem o pH do cólon e inibem o crescimento e as atividades de grupos bacterianos patogênicos (Reddy, 1999).

O butirato é preferencialmente usado pelas células intestinais (colonócitos) como fonte de energia, o que os ajuda a combater a inflamação e a carcinogênese. Da mesma forma, os propionatos também são conhecidos por interferir e inibir a produção de colesterol pelo fígado do hospedeiro (Slavin, 2013), o que ajuda a reduzir o nível de colesterol no plasma e reduz as chances de complicações de doenças cardiovasculares.

Ainda Stene *et al.* (2022), destacam que o efeito dos probióticos não deve ser avaliado em meio estático, devido a infinidade de interações. Os probióticos

administrados acabam adaptando a mucosa do trato gastrointestinal (TGI) à atual microbiota de acordo com a sua variação momentânea (Stene *et al.* 2022).

## 2.4 Definição de prebiótico

A definição de prebióticos evoluiu significativamente nas últimas duas décadas. O conceito de prebióticos foi introduzido pela primeira vez em 1995 como “um ingrediente alimentar não digestível que afeta benéficamente o hospedeiro, estimulando seletivamente o crescimento e/ou a atividade de um ou um número limitado de bactérias no cólon e, assim, melhora a saúde do hospedeiro”. Entretanto, apenas substâncias que afetam um número limitado de bactérias no intestino, ou seja, a de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, foram consideradas nas discussões iniciais (Gibson; Roberfroid, 1995). Uma definição sutilmente diferente é mencionada por Roberfroid (2007), que define prebióticos como “um ingrediente fermentado seletivamente que permite alterações específicas, tanto na composição quanto na atividade da microbiota gastrointestinal, que confere benefícios ao bem-estar e à saúde do hospedeiro”.

Com avanços nos métodos moleculares e evidências crescentes sobre a diversidade e densidade das comunidades bacterianas, a Associação Científica Internacional de Probióticos e prebióticos (ISAPP), em 2010, emitiu uma declaração de consenso atualizando a definição de prebiótico dietético como “um ingrediente fermentado seletivamente que resulta em mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal, conferindo assim benefício(s) à saúde do hospedeiro” (Gibson *et al.*, 2010). Esta definição atualizada, incluiu um número não específico de espécies bacterianas expandindo ainda mais a localização considerada, de apenas o cólon para todo o comprimento do trato gastrointestinal.

Em 2015, Bindels e colegas propuseram que um prebiótico deve ser definido como “um composto não digestível que, através de sua metabolização por microrganismos no intestino, modula a composição e/ou atividade da microbiota intestinal, conferindo assim um efeito fisiológico benéfico ao hospedeiro”. Mais recentemente, e armado com os mais recentes desenvolvimentos científicos e clínicos, o ISAPP se reuniu novamente em dezembro de 2017 para expandir o escopo do conceito de prebiótico para “um substrato que é seletivamente utilizado por microrganismos hospedeiros que conferem um benefício para a saúde”. Embora

mantenham os benefícios para a saúde mediados pela microbiota, os prebióticos, portanto, não se limitam apenas a alimentos ou substâncias de carboidratos e não estão mais restritos ao trato gastrointestinal sendo agora também aplicável aos animais (Gibson *et al.*, 2017).

#### **2.4.1 Mecanismo de ação dos prebióticos**

O mecanismo de ação dos prebióticos é postulado em grande parte devido a efeitos indiretos. Isso inclui atuar como fonte de combustível para fermentação seletiva por microrganismos residentes promotores da saúde do trato gastrointestinal, que são necessários para proteger contra patógenos, ou para melhorar a função da barreira intestinal, orquestrar vias imunes e influenciar a funções extra intestinais (Wasilewski *et al.*, 2015).

Os AGCC são os principais produtos finais da fermentação seletiva. Eles mediam os efeitos diretos dos prebióticos, fornecendo uma fonte de energia para o epitélio intestinal. Eles também desempenham um papel na expressão gênica local, melhorando a acessibilidade aos fatores de transcrição, aumentando a barreira intestinal ao regular a montagem de proteínas de junção apertada, melhorando a motilidade intestinal, a absorção de metabólitos, a homeostase de açúcar e lipídios e a função imune. Acetato, propionato e butirato são os principais AGCC formados a partir do processo de fermentação. Juntamente com o ácido láctico, eles participam da redução do pH do intestino para níveis que inibem o crescimento de patógenos (Jakobsdottir; Nyman; Fak, 2014), e ainda podem aumentar a disponibilidade de vitaminas e minerais (Paquette *et al.* 2023). Acredita-se também que os AGCC aumentem a produção de mucina que pode contribuir para uma menor incidência de translocação bacteriana através da barreira intestinal (Barcelo *et al.*, 2000).

Atualmente os Frutooligossacarídeos (FOS) e os Galactooligossacarídeos (GOS), são os principais representantes da categoria prebióticos devido aos inúmeros estudos sobre seus efeitos benéficos e por não serem digeridos pelas enzimas. O uso de prebióticos, não deve ser uma medida de forma isolada, mas parte de uma abordagem ampla, envolvendo nutrição e um estilo de vida saudável (Gibson *et al.* 2017).

## 2.5 Microbiota, alimentação e doenças inflamatórias no intestino

Várias condições de saúde podem levar a inflamação e aumento da PI, como Doença inflamatória intestinal (DII), doença de Crohn (DC) e colite ulcerativa (CU), que necessitam de combinação de tratamento imunossupressor, e até cirúrgico (Scheffers *et al.* 2023), Diabetes *Mellitus* (Lee *et al.*, 2021; Qin *et al.* 2012), Obesidade (Allegretti, *et al.* 2020), Síndrome metabólica (Tian, *et al.* 2022), as quais podem levar a hiperglicemia, adiposidade abdominal e dislipidemias, e todos necessitam de intervenção dietética, além de realizar atividade física e acompanhamento psicológico sempre que necessário a fim de controlar os danos.

A colonização microbiana intestinal humana pode alcançar números aproximados de 100 trilhões de bactérias, com grande variação interindividual, a qual é fatalmente afetada por doenças inflamatórias (Han; Lin, 2014). A diversidade bacteriana e a rigorosa homeostase entre espécies desempenham papel vital no metabolismo de carboidratos, através da hidrólise e fermentação dos polissacarídeos presentes nos alimentos. Esse processo resulta na produção de monossacarídeos e AGCC, os quais, não apenas influenciam o ambiente intestinal e colonização microbiana, mas também, a absorção de nutrientes e entrega energética (Ye *et al.*, 2022).

A relação entre *Bacteroidetes/Firmicutes*, bem como a relação *Bacteroidetes - prevotella/C.coccoides - E.retal*, pode estar alterada e positivamente correlacionada com a concentração de glicose no sangue (Qin *et al.* 2012). Além da colonização, o microambiente intestinal nestes indivíduos pode diferir de indivíduos saudáveis devido às interações entre microbiota e o uso de medicamentos como os hipoglicemiantes (metformina, liraglutida, acarbose e tiazolidinediona) (Lee *et al.*, 2021). No entanto, não só a microbiota é afetada pelo uso do medicamento, como pode influenciar a resposta do indivíduo ao fármaco, alterando sua biodisponibilidade, atividade e toxicidade (Weersma *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o emprego de adjuvantes pre/pró-bióticos e simbióticos pode ser uma abordagem promissora para o tratamento destas condições de saúde, exercendo influência direta ou indireta na colonização intestinal.

O objetivo da suplementação nutricional com base no uso de pre/probióticos consiste na promoção do crescimento de espécies bacterianas que estabilizam a

função de barreira da mucosa disruptiva, reduza a abundância de bactérias patogênicas pela acidificação do lúmen intestinal, favoreça a competição por nutrientes e produza substâncias antimicrobianas (Mazhar *et al.*, 2023).

## 2. Justificativa

A microbiota intestinal desempenha um papel central na produção de metabólitos e na regulação fisiológica dos indivíduos, assim como na metabolização de macro, micronutrientes e de medicamentos. O paciente com uma doença inflamatória possui um ponto de partida fisiológico díspar de indivíduos saudáveis quanto à estrutura de membranas, transporte, absorção de nutrientes, e permeabilidade intestinal. Desta forma, há uma crescente necessidade na personalização do tratamento destes pacientes quanto à disbiose intestinal. As evidências sobre o uso de marcadores inflamatórios para diagnosticar a inflamação crônica no curso das doenças inflamatórias ainda são inconclusivas. Assim, se faz cada vez mais necessário o estreito acompanhamento após a introdução de pre/pro/simbióticos por meio de parâmetros de alteração de PI.

Nesse sentido, o presente estudo espera responder as seguintes hipóteses científicas:

1. A introdução de simbióticos (prebióticos + probióticos) poderia ser eficaz na melhora de marcadores intestinais de permeabilidade, e inflamação sistêmica de baixo grau em pacientes com várias condições de saúde inflamatórias?
2. A identificação de biomarcadores específicos da microbiota intestinal (zonulina) poderia auxiliar no diagnóstico precoce destas doenças e no uso de tratamentos adjuvantes com pre/pós/simbióticos

## **Materiais, métodos e resultados**

Os materiais e métodos e resultados desta dissertação estão apresentados sob a forma de manuscrito, que foi submetido ao periódico internacional *Critical Reviews in foods science and Nutrition* (qualis CAPES A1 - CBIII) (ANEXO).

### **3.1 Manuscrito I**

#### **ZONULIN AS A MARKER OF INTESTINAL PERMEABILITY ASSOCIATED WITH pre/PROBIOTICS CONSUMPTION AS AN INTERVENTION FACTOR: A LITERATURE REVIEW**

Celso Fruscalso Junior<sup>1</sup>, Rodrigo Casquero Cunha<sup>1</sup>, Nathieli Bianchin Bottari<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA E PARASITOLOGIA, PROGRAMA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO EM MICROBIOLOGIA E PARASITOLOGIA, UNIVERSIDADE  
FEDERAL DE PELOTAS (UFPEL), BRASIL.

**Autor correspondente:**

\*NBB (nathieli\_bb@hotmail.com)

## RESUMO

A interação hospedeiro/microbiota intestinal desempenha papel fundamental na homeostase e funções do intestino. A disbiose intestinal está associada a diversas patologias inflamatórias. Nesta revisão, reunimos os recentes estudos clínicos randomizados controlados utilizando pre/probióticos ou simbióticos e seu impacto nos níveis da zonulina, um marcador inflamatório e da permeabilidade intestinal. Foram encontrados 16 estudos com administração de pre/probióticos, sendo que 6 estudos (37,5%) obtiveram sucesso. Quanto as cepas, os estudos efetivos possuíam 36 espécies distintas, com especial destaque para *B. lactis*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. longum*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus* (69,4% das cepas efetivas). A duração média da suplementação foi de 74 dias, sendo maior nos artigos que reduziram a zonulina (112,7 dias). Nenhum prebiótico ou probiótico foi capaz de reduzir os níveis de zonulina quando administrado de maneira isolada. Os pré/probióticos parecem afetar diretamente a integridade da barreira intestinal em doenças como obesidade e diabetes. Tempo e a forma de administração multi cepa ou simbiótico parecem ser fatores determinantes para o resultado nos níveis de zonulina.

**Palavras chaves:** disbiose, inflamação, fibras dietéticas, *Bifidobacterium*.

## 1. INTRODUÇÃO

A microbiota desempenha um papel vital não apenas na digestão e absorção de nutrientes, mas também na manutenção homeostática da imunidade do hospedeiro, metabolismo, barreira intestinal e eixo cérebro-intestino (1). Evidências emergentes sugerem que modificar a composição da microbiota intestinal por meio de suplementação prebiótica, probiótica e simbiótica pode ser uma opção de tratamento adjuvante viável para indivíduos nas mais variadas doenças (2).

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades e proporções apropriadas, oferecem benefícios relacionados à saúde, dos quais os organismos mais proeminentes incluem *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Além disso, os probióticos possuem inúmeros benefícios para a saúde humana, reduzindo a adesão de patógenos, aumentando a permeabilidade intestinal, ajudando a regular a resposta imune e garantindo níveis adequados de glicose e energia (3). Já as fibras dietéticas, incluindo inulina, fructo-oligossacarídeos e outros oligossacarídeos têm sido considerados os exemplos mais conhecidos de prebióticos, sendo esses ingredientes fermentados seletivamente por bactérias que permitem mudanças específicas, tanto na composição quanto na atividade do microbioma intestinal, conferindo benefícios à saúde do hospedeiro. Os probióticos ingeridos juntamente com os prebióticos, que são fonte de nutrientes para microbiota, são chamados de simbióticos (4,5).

O papel da microbiota no contexto intestinal é significativo, pois a integridade da barreira, e elementos que compõem a barreira garantem a homeostase intestinal. Um dos marcadores atrelado ao bom funcionamento da permeabilidade intestinal e a condições inflamatórias locais ou sistêmicas, é a zonulina, uma das proteínas identificadas como reguladora das junções estreitas intestinais (6). O papel da zonulina na manutenção da barreira intestinal tem sido repetidamente demonstrado em estudos (7-8). A zonulina, está envolvida no controle de moléculas que penetram na corrente sanguínea ou são retidas na superfície do intestino. Níveis elevados de zonulina indicam sinais de destruição nesta barreira, bem como perda de controle sobre a passagem de partículas do lumen intestinal para a corrente sanguínea. Assim, a avaliação dos níveis séricos/fecais de zonulina parecem ser um bom

marcador para avaliar a permeabilidade intestinal. Assim, o objetivo desta revisão é reunir os achados relacionados ao uso de pre/probióticos e níveis de zonulina a fim de determinar se existem diferenças na permeabilidade intestinal.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta pesquisa foi conduzida seguindo as diretrizes e a declaração PRISMA para relatar revisões narrativas seguindo os seguintes critérios: população, intervenção e resultado.

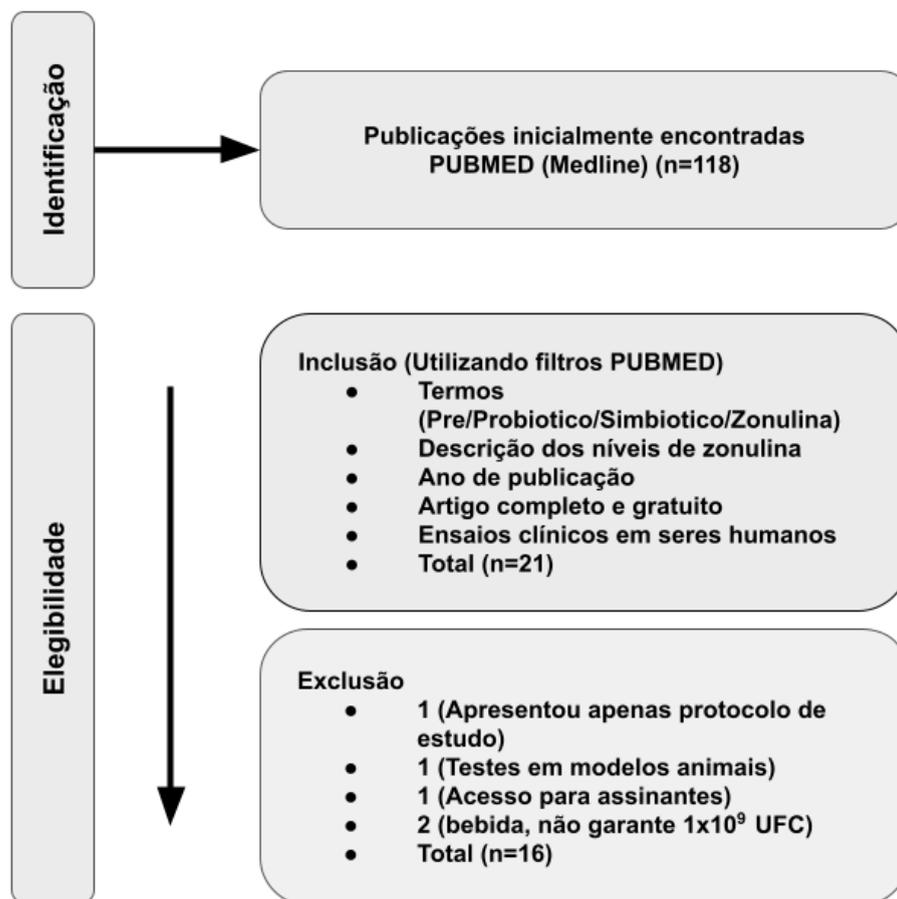
### 2.1 Estratégias de pesquisa

Dois pesquisadores (C.F.J e N.B) rastreamos de forma independente no banco de dados científico *PubMed* a fim de investigar o efeito do uso de pre/pro/simbióticos e os níveis de zonulina. A pesquisa incluiu todos os estudos publicados como artigos originais de texto completo no período de 2015 a abril de 2024. A pesquisa foi realizada usando os seguintes descritores “prebiotic OR Symbiotic OR Probiotic AND Zonulin”. Nenhuma restrição foi aplicada quanto a linguagem.

### 2.2 Seleção do estudo e critérios

Após a segregação de estudos que incluíssem as palavras-chave no título e/ou resumo, os textos completos foram revisados e aqueles que atenderam aos critérios de elegibilidade foram incluídos. Os seguintes critérios de elegibilidade foram aplicados: 1) utilizar o termo pre-probiótico/simbiótico como suplemento; 2) relatar os níveis de zonulina como resultado do estudo; 3) apenas ensaios clínicos envolvendo seres humanos; 4) artigos completos gratuitos ou na íntegra.

Figura 2 - Fluxograma do processo de seleção do estudo



Fonte: Compilação do autor.

### 2.3 Extração dos dados

As características dos estudos incluindo, ano de publicação, país e grupo de estudo, condição clínica dos pacientes, objetivo, *design* do estudo (tamanho da amostra, composição do suplemento prebiótico/probiótico/simbiótico, tempo de administração), microorganismos administrados, níveis de zonulina basais e pós tratamento foram tabelados.

### 3. RESULTADOS

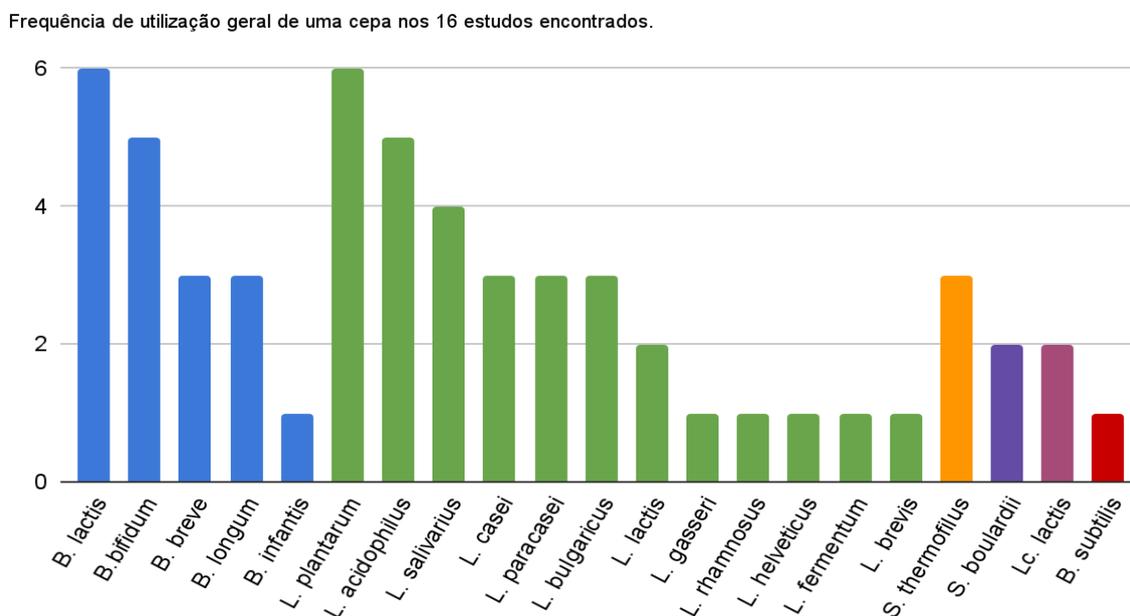
#### 3.1 Característica dos estudos

A pesquisa eletrônica inicial utilizando as seguintes palavras-chave: “prebiotic OR Symbiotic OR Probiotic AND Zonulin” no período dos últimos 10 anos (2015-2024) resultou no levantamento de 21 publicações no *PubMed*. Após a seleção dos artigos que continham no título ou palavras chave os descritores, dois revisores independentes aplicaram os critérios de inclusão e exclusão. Foram excluídos 5 artigos, 1 por apresentar apenas o protocolo de estudo, 1 por ter sido realizado com modelos animais, 1 por não possuir livre acesso, 2 artigos foram excluídos por utilizarem probióticos na forma de bebida ou alimento, o que pode não garantir o aporte mínimo de microorganismos de  $1 \times 10^9$  UFC. Ao final, da elegibilidade da pesquisa foram incluídas 16 publicações que envolveram estudos clínicos com seres humanos. A seleção das publicações estão apresentadas na tabela 1.

Os artigos 16 artigos foram produzidos nas seguintes localidades, 3 nos Estados Unidos, 2 na Áustria, 2 Polônia, 1 artigo produzido em colaboração multicêntrica entre Emirados Árabes e Paquistão outros 8 países foram representados com 1 artigo cada, Finlândia, Austrália, Taiwan, Itália, Bélgica, Espanha, China e Holanda. Os estudos incluíram pacientes adultos saudáveis (5), Sobrepeso e Obesidade (2), Diabetes (2), Depressão (2), Síndrome do Intestino Irritável (1), Insuficiência Cardíaca Crônica (1), HIV (1), Metástase Hepática Colorretal (1), Doença Celíaca (1).

Dentre os probióticos mais utilizados estão os gêneros *Bifidobacterium* (18) e *Lactobacillus* (31), além destes, encontramos *Streptococcus* (3), *Lactococcus* (2), *Bacillus* (1), e leveduras representadas pela *Saccharomyces boulardii* (2), dentre os prebióticos houve uma maior ocorrência de inulina (3), Frutooligossacarídeos (FOS) (3) e Galactooligossacarídeos (GOS) (1), além de ultrapolidextrose (1). As espécies mais frequentes foram *Bifidobacterium lactis* (6), *Bifidobacterium bifidum* (5), *Lactobacillus plantarum* (6) e *Lactobacillus acidophilus* (5), além de outros microorganismos apresentados na figura 2.

Figura 2 - Frequência das cepas encontradas na triagem dos artigos.



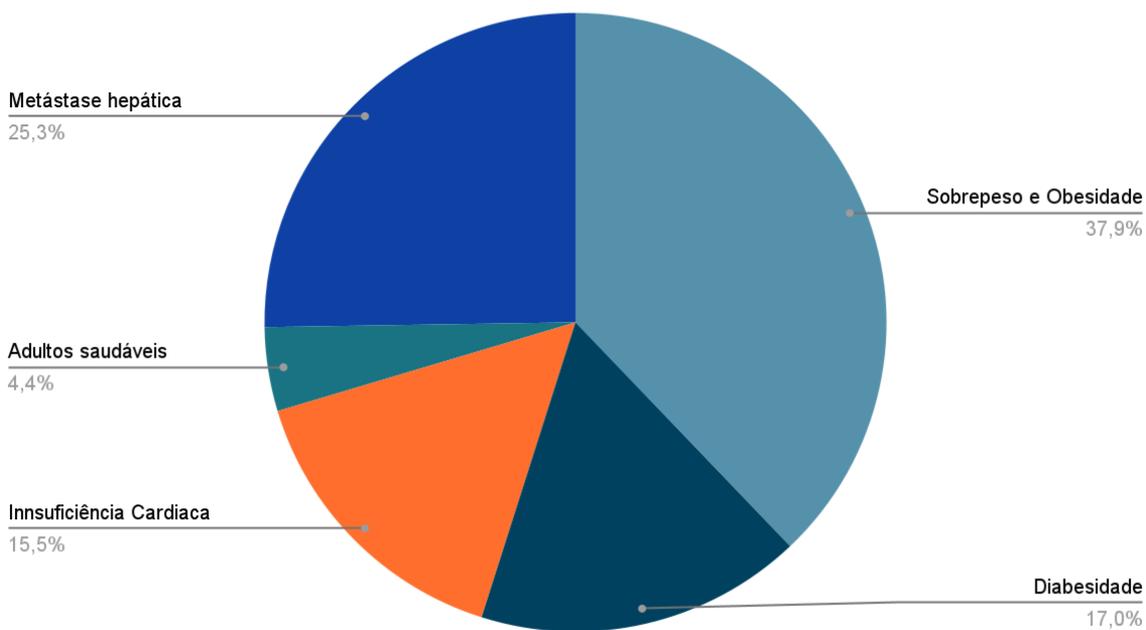
Fonte: Autor (2025).

O total de pacientes envolvidos nos 16 estudos foi de 646. O tempo de utilização dos prebióticos/probióticos variou de 14 dias a 180 dias, com tempo médio de utilização de 74 dias.

Ademais, 9/16 estudos verificaram que após o uso de pre/probióticos não ocorreram alteração nos níveis de zonulina, 6/16 observaram uma redução nos níveis de zonulina, e apenas 1/16 ocorreu um aumento nos níveis de zonulina, mesmo com a utilização dos pre/probióticos. Ao estratificar em condições de saúde os níveis de zonulina foram reduzidos em condições de obesidade (associação de sobrepeso e diabetes) (2), sobrepeso ou obesidade (1), insuficiência cardíaca crônica (1), metástase hepática (1), adultos saudáveis (1). Os microrganismos presentes nos estudos que observaram reduções significativas nos níveis de zonulina e a condição de saúde destes está representado na figura 3. Os microrganismos predominantes nos estudos em que houve redução nos níveis de zonulina são mostrados na figura 4.

Figura 3 - Estratificação dos estudos nas diferentes condições de saúde e na redução dos níveis de zonulina.

Estratificação por condição de saúde com queda nos níveis de zonulina

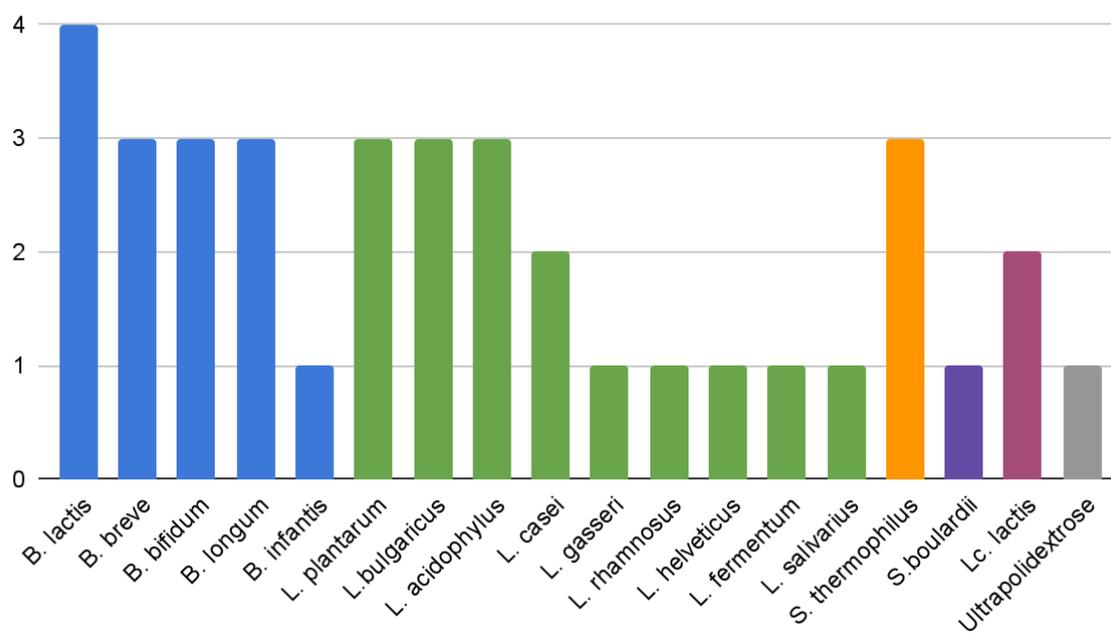


Fonte: Autor (2025).

A representatividade de cada gênero de microrganismo após estratificação foi de 44,4% de *Lactobacillus*, 38,9% de *Bifidobacterium*, 8,3% de *Streptococcus*, 5,6% de *Lactococcus* e 2,8% de leveduras.

Figura 4 - Frequência absoluta de microrganismos encontrados nos estudos capazes de reduzir os níveis de zonulina.

Frequência de microrganismos nos estudos com redução nos níveis de zonulina.



Fonte: Autor (2025).

Tabela 1 – Citações de estudos com pre/probióticos e seus efeitos sobre os níveis de zonulina

Ano	País (Estudo)	Condição clínica	Objetivo	(t)	(n)	Microorganismo	Zonulina (ng/dL)		Principais resultados	Referência
							Base	TTO		
2020	Áustria	Depressão	Avaliar o efeito do tratamento probiótico em indivíduos deprimidos	28 dias	61 pacientes	<i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. lactis</i>	46.80 ± 15.96	50.16 ±15.90	Sem alterações nos níveis de zonulina	(9)
2016	Finlândia	Sobrepeso e Obesidade	Investigar os efeitos do <i>B.lactis</i> e da fibra dietética Ultra polydextrose (LU) na massa gorda e outros parâmetros relacionados à obesidade.	6 meses	225 pacientes	<i>B. lactis</i> e fibra alimentar Ultrapolidextrose (LU)	64,6 ± 14,2	63,4 ± 13,0	↓ Níveis séricos zonulina (grupo LU + B420), associado a níveis de gordura do tronco	(10)
2020	Austrália	Diabetes	Investigar o efeito de um probiótico multicepa na glicemia, inflamação e permeabilidade em adultos com pre e DM2 e avaliar se houve aumento no efeito da metformina.	12 semanas	60 pacientes	<i>L. plantarum</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. boulardii</i>	203.6 ± 171.9	166.7 ±112.6*	↓ Níveis séricos zonulina no grupo probiótico	(11)
2021	Taiwan	Transtorno depressivo maior (TDM)	Investigar os efeitos do <i>L. plantarum</i> na psicofisiologia em pacientes com TDM	8 semanas	11 pacientes	<i>L. plantarum</i>	0.94 (0.48)	0.92 (0.54)	Sem alterações nos níveis de zonulina	(12)

2024	Itália PROBE-IB S/2	Síndrome do Intestino Irritável (SII)	Identificar pacientes com SII não constipados (NC) que podem apresentar melhoras clínicas após o tratamento com a cepa probiótica	12 semanas	16 pacientes	<i>L. paracasei</i>	34,8 ± 8,6	36,0 ± 8,8	Sem alterações nos níveis de zonulina	(13)
2021	EUA	Adultos saudáveis	Examinar as propriedades imunomoduladoras da cepa de <i>B. subtilis</i> em uma população humana saudável	4 semanas	46 pacientes	<i>B. subtilis</i>	-	-	Sem alterações nos níveis de zonulina	(14)
2021	EUA	Adultos saudáveis	Avaliar a viabilidade do protocolo de desenho cruzado, a conformidade dos participantes e a tolerabilidade das intervenções	16 semanas	12 pacientes	Inulina (prebiótico)	-	-	Sem alteração nos níveis de zonulina	(15)
2021	Bélgica	Obesidade	Testar se a ingestão de inulina influencia metabólitos e marcadores derivados de micróbios fecais relacionados à integridade intestinal e inflamação em pacientes obesos	3 meses	24 pacientes	Inulina (prebiótico)	-	-	Sem alterações nos níveis de zonulina	(16)
2022	EUA e Paquistão FOOD4G UT	Insuficiência Cardíaca Crônica	Investigar os efeitos de um probiótico multicepa em biomarcadores de sinalização e suas associações com sarcopenia e capacidade funcional	12 semanas	92 pacientes	<i>B. longum</i> , <i>B. breve</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>S. bulgaricus</i> , <i>thermophilus</i>	2,82 ±0,35	2,51 ± 0,33*	↓ Níveis séricos zonulina	(17)

2022	Polônia	Adultos saudáveis	avaliar o impacto da suplementação probiótica multi-cepa na capacidade física e indicadores de saúde relacionados à capacidade de exercício, como composição corporal, marcadores de permeabilidade intestinal, marcadores pró e anti-inflamatórios e potencial anti/pró-oxidante.	4 meses	26 pacientes	L. plantarum, L. casei, L. rhamnosus, B. breve, L. acidophilus, B. longum, B. bifidum, B. infantis, L. helveticus, L. fermentum, L. bulgaricus, Lactococcus lactis e Streptococcus thermophilus	81,2	25,21	↓ Níveis séricos zonulina	(18)
2022	Espanha	HIV	avaliar o impacto potencial na inflamação crônica, translocação microbiana e imunoativação de uma suplementação nutricional que vise modular a disbiose de crianças infectadas pelo HIV perinatalmente.	4 semanas	24 pacientes	<i>S. boulardi</i> , frutooligosacarídeos, galactooligosacarídeos			Sem alterações nos níveis de zonulina	(19)
2019	EUA	Adultos saudáveis	Avaliar a eficácia de uma cepa probiótica, na permeabilidade GI induzida por exercício em humanos saudáveis	4 semanas	7 pacientes	<i>L. salivarius</i>			Sem alterações nos níveis de zonulina	(20)

2015	China	Metástase hepática colorretal	Investigar os efeitos da administração perioperatória de probióticos nos níveis séricos de zonulina, permeabilidade hepática e o impacto subsequente nas complicações hepáticas pós-operatórias em pacientes submetidos à CLM	16 dias	150 pacientes	L. plantarum, L. acidophilus e B. longum	1,36 ± 0,50	0,42 ± 0,36	↓ Níveis séricos zonulina e endotoxina plasmática	(21)
2016	Holanda	Adultos saudáveis	Avaliar o efeito de suplementação simbiótica na permeabilidade intestinal sob condições basais e estressadas.	2 semanas	20 pacientes	B. bifidum, L. acidophilus, L. casei, L. paracasei, L. plantarum, L. salivarius e L. lactis, frutooligossacarídeos (FOS)	14,3 (12,6–17,1) ng/ml	13,2 (10,4–17,2) ng/ml	Sem alterações nos níveis de zonulina	(22)
2019	Áustria	Diabesidade	testar os efeitos de um simbiótico multicepa no metabolismo da glicose, microbiota intestinal, permeabilidade intestinal, função de neutrófilos e qualidade de vida em pacientes com diabesidade com experiência em tratamento	6 meses	41 pacientes	<i>B. bifidum, B. lactis, B. lactis, L. acidophilus, L. casei, L. brevis, L. salivarius, Lc. lactis</i>	2,45 (2,04; 2,85)	2,45 (2,04; 2,86)	↓ Níveis séricos zonulina	(23)
2020	Polônia	Doença Celíaca	Avaliar o efeito da suplementação de uma dieta sem glúten (GFD) com inulina enriquecida com oligofrutose prebiótica (10 g por dia) na	12 semanas	34 pacientes	10 g de inulina enriquecida com oligofrutose	28,66 (2,77–38,64)	36,26 (10,12–44,17)	↑ Níveis de zonulina independente do grupo	(24)

			permeabilidade intestinal em crianças com DC tratadas com uma GFD							
--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--

Fonte: Compilação do autor. Dados (Ano; País (Estudo); Condição clínica; Objetivo; Tempo de intervenção; Tamanho da amostra; Microrganismos; Níveis de zonulina; Ação sobre os níveis de zonulina; referência), extraídos dos artigos sobre a utilização de prebióticos e probióticos no controle dos níveis de Zonulina.

#### 4. DEBATE GERAL

Nesta revisão, observamos a utilização de pre/pró e simbióticos em 16 estudos, em 13 países diferentes, representando uma amostra de 646 pacientes. Em 9 estudos (56,25%) não foi observada alteração nos níveis de zonulina, em outros 6 estudos (37,5%) os níveis de zonulina foram reduzidos, e em 1 estudo (6,25%) os níveis de zonulina subiram.

Em um revisão similar<sup>(25)</sup>, foi observado efeito positivo de probióticos e simbióticos na redução da zonulina sérica, associado a um alto nível de heterogeneidade entre os estudos ( $P < 0,001$ ). Zheng *et al.* (2023)<sup>(26)</sup>, realizaram uma meta-análise com 26 ensaios clínicos onde os probióticos melhoraram significativamente a barreira intestinal segundo os níveis de zonulina sérica ( $P = 0,0007$ ).

Foram observadas 9 condições de saúde diferentes, adultos saudáveis (5), sobrepeso e obesidade (2), diabetes (2), depressão (2), síndrome do intestino irritável (1), doença celíaca (1), metástase hepática colorretal (1), insuficiência cardíaca crônica (1), HIV (1), quando estratificados para artigos onde os níveis de zonulina foram reduzidos restaram 5 condições de saúde, com destaque para condições com sobrepeso ou obesidade, de maneira individual ou associada ao diabetes tipo II em 3 destes artigos.

Um grande número de doenças têm sido descritas como resultantes de potenciais alterações na PI, especialmente a Obesidade e o Diabetes tipo II. O paciente diabético possui uma microbiota própria, Larsen *et al.* (2010) observaram redução significativa nas proporções do filo Firmicutes e da classe *Clostridia* em diabéticos quando comparado a não diabéticos, concomitante a uma classe

*Betaproteobacteria* altamente enriquecida, correlacionando-se positivamente com a glicose plasmática<sup>(27)</sup>.

Além disso, atreladas ao aumento da glicose no sangue e redução da tolerância à glicose, está a presença aumentada de *Betaproteobacteria* e *Lactobacillus*, confirmando a ligação entre pacientes diabéticos e disbiose intestinal<sup>(28)</sup>. Jayashree, B. *et al.* (2014)<sup>(29)</sup> também demonstraram que o aumento nos níveis de zonulina e LPS têm sido associados ao DM2. Já Wang *et al.* (2024)<sup>(30)</sup>, encontraram em sua revisão efeitos positivos no controle glicêmico de pacientes diabéticos com a utilização de probióticos de curto e longo prazo, melhorando parâmetros de HbA1c e HOMA-IR.

O mesmo ocorre na Obesidade, 93% dos obesos, 15% dos indivíduos com sobrepeso e apenas 3% dos indivíduos com peso normal apresentaram aumento de PI ao serem submetidos a um teste de Lactulose/Manitol, o que sugere forte associação entre IMC e PI<sup>(31)</sup>. No paciente obeso e/ou diabético a introdução de pre/probióticos exerce funções além da redução da PI. Hibbert *et al.* (2019)<sup>(32)</sup>, relataram o consumo de um simbiótico negativamente correlacionado com a relação cintura-quadril, ingestão de energia na linha de base, massa de gordura corporal e área de cintura após 6 meses de tratamento com *B. lactis* associado a polidextrose.

O mesmo efeito positivo foi observado em mulheres obesas, após 12 semanas utilizando *B. lactis* experimentaram redução na gordura corporal, IMC e nível de obesidade<sup>(33)</sup>. O gênero *Bifidobacterium* diminuiu significativamente em indivíduos com aumento do tecido adiposo visceral, o que sugere uma relação negativa<sup>(34)</sup>.

Em relação a escolha dos microorganismos, observamos a utilização predominante dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, juntos representaram 86% dos microorganismos utilizados, sendo que nos artigos com redução da zonulina 83,3% dos microorganismos eram compostos por estes 2 gêneros. O gênero *Lactobacillus* foi utilizado em 31 oportunidades como probiótico de escolha, seja em produtos multi cepas ou de maneira isolada, sendo o *L. plantarum*, com 6 utilizações, sua espécie mais presente. Já o gênero *Bifidobacterium* é utilizado em 18 oportunidades, com maior frequência de utilização do *B. lactis* com 6 utilizações.

Foi observada uma frequente utilização multi cepa, os artigos mencionam 1, 8, 4, 13, 3, 7 cepas diferentes na composição de seu probiótico. Apenas um artigo com utilização isolada de microorganismo apresentou redução nos níveis de

zonulina, no entanto, este estava associado a um prebiótico, especificamente a ultra polidextrose. Apenas a Ultrapolidextrose esteve presente nos artigos com redução dos níveis de zonulina. Os artigos que utilizaram FOS, GOS ou inulina não apresentaram redução nos níveis de zonulina, sendo que em dois destes artigos a inulina foi utilizada de maneira isolada e também não foi efetiva.

Os pre/probióticos que reduziram os níveis de zonulina possuem 36 espécies distintas, com especial destaque para *B. lactis*, *B. breve*, *B. bifidum*, *B. longum*, *L. plantarum*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*, que juntos representam 69,4% das cepas efetivas. É necessário mencionar que *B. lactis* foi a única cepa que isoladamente obteve resultado positivo em relação a redução da PI, outras 4 cepas foram administradas isoladamente sem resultados efetivos.

Cepas como *B. lactis* administradas em camundongos selvagens exerceram efeitos anti síndrome metabólica, nos receptores de AGCC acoplado a proteína G43, suprimindo acúmulo de gordura corporal e melhorando a tolerância a glicose<sup>(35)</sup>. A administração isolada de probióticos exerce um papel maior em relação a ecologia intestinal devido às interações com membros da microbiota residente do que na contenção da endotoxemia bacteriana<sup>(36)</sup>.

Além das cepas encontradas nestes estudos, é possível encontrar na literatura outras espécies com potencial modulador sobre diabetes e obesidade, com potencial para regulação de junções estreitas (*Akkermansia muciniphila*) ou aumentando a sensibilidade à insulina (*Faecalibacterium prausnitzii* e *Bifidobacterium Adolescentis*)<sup>(37)</sup>. Outras espécies podem ser direcionadas para redução da ruptura de barreira por meio da regulação positiva das proteínas das junções estreitas, como *L. acidophilus* e *L. plantarum* aumentam a expressão da proteína ocludina em modelos in vivo e in vitro, respectivamente, *L. rhamnosus* que aumenta a expressão da proteína claudina-3<sup>(38)</sup>.

Segundo FDA, para ser considerado probiótico e ser comercializado este deve seguir alguns quesitos, entre eles a descrição expressa e clara da quantidade de microrganismos vivos disponíveis, demonstradas em UFC<sup>(39)</sup>. Todos os estudos aqui avaliados atingiram a quantidade mínima de  $1 \times 10^9$  (UFC).

A duração da suplementação nos estudos também variou, de 14 dias a 180 dias, com tempo médio de utilização de 74 dias, o que expressa grande heterogeneidade. Foi observado que a média de dias (112,7) de intervenção nos estudos com melhores resultados foi maior, e apenas um estudo com menor tempo

de administração dos probióticos obteve resultado positivo, sendo que o mesmo buscava uma redução aguda nos níveis de zonulina, em preparação para o processo cirúrgico.

Existe associação significativa entre duração do estudo e efeito do probiótico/simbiótico nos níveis de zonulina sérica ( $P = 0,048$ )<sup>(25)</sup>, no entanto a mesma relação não foi observada quando avaliada qualidade do estudo, cegamento, tipo do suplemento, idade dos participantes e a condição de saúde.

O único estudo com baixo tempo de uso dos probióticos com efeitos positivos na redução dos níveis de zonulina foi em pacientes com metástase hepática colorretal que reduziram os níveis de zonulina com administração de um probiótico multi cepa<sup>(13)</sup>. Em condições de saúde como estas, a quebra da integridade da barreira aumenta a exposição dos colonócitos a toxinas do meio colônico, aumentando os processos inflamatórios e a liberação de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS)<sup>(40)</sup>. Portanto reduzir os níveis de zonulina através do uso de probióticos e simbióticos pode significar tanto prevenção como tratamento de sintomas gastrointestinais durante o tratamento de metástases.

No entanto, é preciso lembrar que o uso dos probióticos pode ter uma indicação muito díspar, mais longa em doenças inflamatórias crônicas, e mais curta no tratamento de condições agudas, como a diarreia infecciosa, onde *L. rhamnosus* é utilizado de maneira preventiva por dois dias antes de uma viagem<sup>(41)</sup>, ou *L. casei* duas vezes ao dia, durante 5 dias durante episódios com muitas evacuações<sup>(42)</sup>. Cepas de *L. bulgaris* e *S. thermophilus*, são utilizadas iniciando em 48 horas, por 7 dias após antibióticos para tratar a diarreia associada a *Clostridium difficile*<sup>(43)</sup>. E até para tratar doenças com maior potencial imunorreativo, como doenças celíacas e Síndrome do Intestino Irritável, que pode ser tratada com a utilização de *B. infantis* por 4 semanas ou *B. bifidum* por 4 semanas<sup>(44)</sup>.

Os benefícios intestinais do uso de pre/probióticos reduziram a permeabilidade da barreira epitelial intestinal e as ações pró-inflamatórias no intestino predominantemente em pacientes com sobrepeso ou obesidade, ou sobrepeso e obesidade associada ao Diabetes Mellitus tipo 2.

Apenas um artigo efetivo na redução da zonulina sérica contava com prebióticos. A ultrapolidextrose foi utilizada para compor um simbiótico com *B. lactis*. Polidextrose é um prebiótico capaz de aumentar o volume fecal, amolecer as fezes e ocasionar um maior número de evacuações<sup>(45)</sup>.

Apesar dos resultados pouco conclusivos acerca do uso dos prebióticos, a suplementação com polissacarídeos não digeríveis de origem vegetal, como a inulina, parece ser importante para o enriquecimento da microbiota intestinal associada a espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que fermentam ácidos graxos poliinsaturados<sup>(46)</sup>.

Liu *et al.*, (2013)<sup>(47)</sup>, propuseram que um novo conceito de via regulatória clínica seria possível, ao identificar marcadores úteis como a zonulina, evidenciando a correlação entre PI, administração de probióticos e variáveis pós-operatórias. Este estudo visa contribuir com este conceito, de modo geral, os dados aqui levantados sugerem que os pre/probióticos poderiam melhorar a função da barreira intestinal em pacientes com doenças com altos níveis de adiposidade, hiperglicemia e inflamação de baixo grau como é o caso do sobrepeso e Diabetes Mellitus que representaram 54,9% do número total de pacientes com redução nos níveis de zonulina. A predominância dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, o tempo de administração suficiente e a escolha de probióticos multi cepa, parecem ser pontos relevantes para possíveis intervenções clínicas.

## 5. CONCLUSÃO

Os benefícios intestinais do uso de pre/probióticos parecem afetar diretamente a integridade da barreira intestinal, mas apenas em condições de saúde específicas com níveis crônicos de inflamação de baixo grau ou adiposidade elevada. Além disso, o tempo de administração, a formação de simbióticos e a utilização multi cepa parecem ser fatores determinantes. O conjunto dos nossos dados, fornecem uma base para futuros estudos intervencionistas para como o aprimoramento da dieta e uma modificação da microbiota intestinal.

### **Declaração de conflito de interesse**

Os autores declaram que não possuem nenhum conflito de interesse financeiro ou de outra natureza que possa ter influenciado os resultados da pesquisa.

## Financiamento

Este estudo foi realizado de forma independente e não recebeu nenhum financiamento de fontes externas.

## 6. REFERÊNCIAS

(1) SHREINER, A. B., KAO, J. Y., & YOUNG, V. B. The gut microbiome in health and in disease. *Current opinion in gastroenterology*, 31(1), 69–75. 2015. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000139>

(2) SEREK, P., & OLEKSY-WAWRZYNIAK, M. The Effect of Bacterial Infections, Probiotics and Zonulin on Intestinal Barrier Integrity. *International journal of molecular sciences*, 22(21), 11359. 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms222111359>

(3) ZHENG, Y., ZHANG, Z., TANG, P., WU, Y., ZHANG, A., LI, D., WANG, C. Z., WAN, J. Y., YAO, H., & YUAN, C. S. Probiotics fortify intestinal barrier function: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Frontiers in immunology*, 14, 1143548. 2023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1143548>

(4) REZENDE, E. S. V., LIMA, G. C., & NAVES, M. M. V. Dietary fibers as beneficial microbiota modulators: A proposed classification by prebiotic categories. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 89, 111217. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111217>

(5) CHAVAN, A. R., SINGH, A. K., GUPTA, R. K., NAKHATE, S. P., PODDAR, B. J., GUJAR, V. V., PUROHIT, H. J., & KHARDENAVIS, A. A. Recent trends in the biotechnology of functional non-digestible oligosaccharides with prebiotic potential. *Biotechnology & genetic engineering reviews*, 1–46. Advance online publication. 2023. <https://doi.org/10.1080/02648725.2022.2152627>

- (6) VERES-SZÉKELY, A., SZÁSZ, C., PAP, D., SZEBENI, B., BOKROSSY, P., & VANNAY, Á. (2023). Zonulin as a Potential Therapeutic Target in Microbiota-Gut-Brain Axis Disorders: Encouraging Results and Emerging Questions. *International journal of molecular sciences*, 24(8), 7548. <https://doi.org/10.3390/ijms24087548>
- (7) GHANADI, K., & NAGHDI, N. The Role of Zonulin as a Prognostic Biomarker in Liver Diseases: A Systematic Review. *Advancements in Life Sciences*. 2022, 9, 277–283
- (8) SMECUOL, E., SUGAI, E., NIVELONI, S., VÁZQUEZ, H., PEDREIRA, S., MAZURE, R., MORENO, M. L., LABEL, M., MAURIÑO, E., FASANO, A., MEDDINGS, J., & BAI, J. C. Permeability, zonulin production, and enteropathy in dermatitis herpetiformis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, 3(4), 335–341. 2005. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(04\)00778-5](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(04)00778-5)
- (9) REININGHAUS, E. Z., PLATZER, M., KOHLHAMMER-DOHR, A., HAMM, C., MÖRKL, S., BENGESSER, S. A., FELLENDORF, F. T., LAHOUSEN-LUXENBERGER, T., LEITNER-AFSCHAR, B., SCHÖGGL, H., AMBERGER-OTTI, D., WURM, W., QUEISSNER, R., BIRNER, A., FALZBERGER, V. S., PAINOLD, A., FITZ, W., WAGNER-SKACEL, J., BRUNNMAYR, M., RIEGER, A., ... DALKNER, N. PROVIT: Supplementary Probiotic Treatment and Vitamin B7 in Depression-A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 12(11), 3422. 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12113422>
- (10) STENMAN, L. K., LEHTINEN, M. J., MELAND, N., CHRISTENSEN, J. E., YEUNG, N., SAARINEN, M. T., COURTNEY, M., BURCELIN, R., LÄHDEAHO, M. L., LINROS, J., APTER, D., SCHEININ, M., KLOSTER SMERUD, H., RISSANEN, A., & LAHTINEN, S. Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults-Randomized Controlled Trial. *EBioMedicine*, 13, 190–200. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.036>

(11) PALACIOS, T., VITETTA, L., COULSON, S., MADIGAN, C. D., LAM, Y. Y., MANUEL, R., BRISKEY, D., HENDY, C., KIM, J. N., ISHOEY, T., SOTO-GIRON, M. J., SCHOTT, E. M., TOLEDO, G., & CATERSON, I. D. Targeting the Intestinal Microbiota to Prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients*, 12(7), 2041. 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12072041>

(12) CHEN, H. M., KUO, P. H., HSU, C. Y., CHIU, Y. H., LIU, Y. W., LU, M. L., & CHEN, C. H. Psychophysiological Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in Patients with Major Depressive Disorder: A Preliminary 8-Week Open Trial. *Nutrients*, 13(11), 3731.2021. <https://doi.org/10.3390/nu13113731>

(13) GARGARI, G., MANTEGAZZA, G., CREMON, C., TAVERNITI, V., VALENZA, A., BARBARO, M. R., MARASCO, G., DUNCAN, R., FIORE, W., FERRARI, R., DE VITIS, V., BARBARA, G., & GUGLIELMETTI, S. *Collinsella aerofaciens* as a predictive marker of response to probiotic treatment in non-constipated irritable bowel syndrome. *Gut microbes*, 16(1), 2298246. 2024.

(14) FREEDMAN, K. E., HILL, J. L., WEI, Y., VAZQUEZ, A. R., GRUBB, D. S., TROTTER, R. E., WRIGLEY, S. D., JOHNSON, S. A., FOSTER, M. T., & WEIR, T. L. Examining the Gastrointestinal and Immunomodulatory Effects of the Novel Probiotic *Bacillus subtilis* DE111. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2453. 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22052453>

(15) YOON, L. S., & MICHELS, K. B. Characterizing the Effects of Calcium and Prebiotic Fiber on Human Gut Microbiota Composition and Function Using a Randomized Crossover Design-A Feasibility Study. *Nutrients*, 13(6), 1937. 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13061937>

(16) NEYRINCK, A. M., RODRIGUEZ, J., ZHANG, Z., SEETHALER, B., SÁNCHEZ, C. R., ROUMAIN, M., HIEL, S., BINDELS, L. B., CANI, P. D., PAQUOT, N., CNOP, M., NAZARE, J. A., LAVILLE, M., MUCCIOLI, G. G., BISCHOFF, S. C., WALTER, J., THISSEN, J. P., & DELZENNE, N. M. Prebiotic dietary fibre intervention improves fecal markers related to inflammation in obese patients: results from the Food4Gut

randomized placebo-controlled trial. *European journal of nutrition*, 60(6), 3159–3170. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02484-5>

(17) KARIM, A., MUHAMMAD, T., SHAH, I., KHAN, J., & QAISAR, R. A multistrain probiotic reduces sarcopenia by modulating Wnt signaling biomarkers in patients with chronic heart failure. *Journal of cardiology*, 80(5), 449–455. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2022.06.006>

(18) MAZUR-KURACH, P., FRĄCZEK, B., & KLIMEK, A. T. Does Multi-Strain Probiotic Supplementation Impact the Effort Capacity of Competitive Road Cyclists?. *International journal of environmental research and public health*, 19(19), 12205. 2022. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912205>

(19) SAINZ, T., DIAZ, L., ROJO, D., CLEMENTE, M. I., BARBAS, C., GOSALBES, M. J., JIMENEZ-HERNANDEZ, N., ESCOSA, L., GUILLEN, S., RAMOS, J. T., MUÑOZ-FERNÁNDEZ, M. Á., NAVARRO, M. L., MELLADO, M. J., & SERRANO-VILLAR, S. Targeting the Gut Microbiota of Vertically HIV-Infected Children to Decrease Inflammation and Immunoactivation: A Pilot Clinical Trial. *Nutrients*, 14(5), 992. 2022. <https://doi.org/10.3390/nu14050992>

(20) AXELROD, C. L., BRENNAN, C. J., CRESCI, G., PAUL, D., HULL, M., FEALY, C. E., & KIRWAN, J. P. UCC118 supplementation reduces exercise-induced gastrointestinal permeability and remodels the gut microbiome in healthy humans. *Physiological reports*, 7(22), e14276. 2019. <https://doi.org/10.14814/phy2.14276>

(21) LIU, Z., LI, C., HUANG, M., TONG, C., ZHANG, X., WANG, L., PENG, H., LAN, P., ZHANG, P., HUANG, N., PENG, J., WU, X., LUO, Y., QIN, H., KANG, L., & WANG, J. Positive regulatory effects of perioperative probiotic treatment on postoperative liver complications after colorectal liver metastases surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *BMC gastroenterology*, 15, 34. 2015. <https://doi.org/10.1186/s12876-015-0260-z>

- (22) WILMS, E., GERRITSEN, J., SMIDT, H., BESSELING-VAN DER VAART, I., RIJKERS, G. T., GARCIA FUENTES, A. R., MASCLÉE, A. A., & TROOST, F. J. Effects of Supplementation of the Synbiotic Ecologic® 825/FOS P6 on Intestinal Barrier Function in Healthy Humans: A Randomized Controlled Trial. *PloS one*, 11(12), e0167775. 2016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167775>
- (23) HORVATH, A., LEBER, B., FELDBACHER, N., TRIPOLT, N., RAINER, F., BLESL, A., TRIEB, M., MARSCHE, G., SOURIJ, H., & STADLBAUER, V. Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *European journal of nutrition*, 59(7), 2969–2983. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-02135-w>
- (24) DRABIŃSKA, N., KRUPA-KOZAK, U., & JAROCKA-CYRTA, E. Intestinal Permeability in Children with Celiac Disease after the Administration of Oligofructose-Enriched Inulin into a Gluten-Free Diet-Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Pilot Trial. *Nutrients*, 12(6), 1736. 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12061736>
- (25) RAMEZANI AHMADI, A., SADEGHIAN, M., ALIPOUR, M., AHMADI TAHERI, S., RAHMANI, S., & ABBASNEZHAD, A. The Effects of Probiotic/Synbiotic on Serum Level of Zonulin as a Biomarker of Intestinal Permeability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Iranian journal of public health*, 49(7), 1222–1231. 2020. <https://doi.org/10.18502/ijph.v49i7.3575>
- (26) ZHENG, Y., ZHANG, Z., TANG, P., WU, Y., ZHANG, A., LI, D., WANG, C. Z., WAN, J. Y., YAO, H., & YUAN, C. S. Probiotics fortify intestinal barrier function: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Frontiers in immunology*, 14, 1143548. 2023. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1143548>
- (27) LARSEN, N., VOGENSEN, F. K., VAN DEN BERG, F. W., NIELSEN, D. S., ANDREASEN, A. S., PEDERSEN, B. K., AL-SOUD, W. A., SØRENSEN, S. J., HANSEN, L. H., & JAKOBSEN, M. Gut microbiota in human adults with type 2

diabetes differs from non-diabetic adults. *PloS one*, 5(2), e9085. 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085>

(28) BIELKA, W., PRZEZAK, A., & PAWLIK, A. The Role of the Gut Microbiota in the Pathogenesis of Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 23(1), 480. 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23010480>

(29) JAYASHREE, B., BIBIN, Y. S., PRABHU, D., SHANTHIRANI, C. S., GOKULAKRISHNAN, K., LAKSHMI, B. S., MOHAN, V., & BALASUBRAMANYAM, M. (2014). Increased circulatory levels of lipopolysaccharide (LPS) and zonulin signify novel biomarkers of proinflammation in patients with type 2 diabetes. *Molecular and cellular biochemistry*, 388(1-2), 203–210. <https://doi.org/10.1007/s11010-013-1911-4>

(30) WANG, X., CHEN, L., ZHANG, C., SHI, Q., ZHU, L., ZHAO, S., LUO, Z., & LONG, Y. Effect of probiotics at different intervention time on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology*, 15, 1392306. 2024. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1392306>

(31) SEETHALER, B., BASRAI, M., NEYRINCK, A. M., NAZARE, J. A., WALTER, J., DELZENNE, N. M., & BISCHOFF, S. C. Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical practice. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 321(1), G11–G17. 2021. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00113.2021>

(32) HIBBERD, A. A., YDE, C. C., ZIEGLER, M. L., HONORÉ, A. H., SAARINEN, M. T., LAHTINEN, S., STAHL, B., JENSEN, H. M., & STENMAN, L. K. Probiotic or synbiotic alters the gut microbiota and metabolism in a randomised controlled trial of weight management in overweight adults. *Beneficial microbes*, 10(2), 121–135. 2019. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0028>

(33) LEE, M., BOK, M. K., SON, K., LEE, M., PARK, H., YANG, J., & LIM, H. *Bifidobacterium lactis* IDCC 4301 (*B. lactis* Fit™) supplementation effects on body

fat, serum triglyceride, and adipokine ratio in obese women: a randomized clinical trial. **Food & function**, 15(16), 8448–8458. 2024. <https://doi.org/10.1039/d4fo00535j>

(34) KIM, G., YOON, Y., PARK, J. H., PARK, J. W., NOH, M. G., KIM, H., PARK, C., KWON, H., PARK, J. H., KIM, Y., SOHN, J., PARK, S., KIM, H., IM, S. K., KIM, Y., CHUNG, H. Y., NAM, M. H., KWON, J. Y., KIM, I. Y., KIM, Y. J., ... SEONG, J. K. Bifidobacterial carbohydrate/nucleoside metabolism enhances oxidative phosphorylation in white adipose tissue to protect against diet-induced obesity. **Microbiome**, 10(1), 188. 2022. <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01374-0>

(35) HORIUCHI, H., KAMIKADO, K., AOKI, R., SUGANUMA, N., NISHIJIMA, T., NAKATANI, A., & KIMURA, I. Bifidobacterium animalis subsp. lactis GCL2505 modulates host energy metabolism via the short-chain fatty acid receptor GPR43. **Scientific reports**, 10(1), 4158. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60984-6>

(36) KRUMBECK, J. A., RASMUSSEN, H. E., HUTKINS, R. W., CLARKE, J., SHAWRON, K., KESHAVARZIAN, A., & WALTER, J. Probiotic Bifidobacterium strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics. **Microbiome**, 6(1), 121. 2018. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0494-4>

(37) ZHANG, L., WANG, P., HUANG, J., XING, Y., WONG, F. S., SUO, J., & WEN, L. Gut microbiota and therapy for obesity and type 2 diabetes. **Frontiers in endocrinology**, 15, 1333778. 2024. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1333778>

(38) ROSE, E. C., ODLE, J., BLIKSLAGER, A. T., & ZIEGLER, A. L. Probiotics, Prebiotics and Epithelial Tight Junctions: A Promising Approach to Modulate Intestinal Barrier Function. **International journal of molecular sciences**, 22(13), 6729. 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22136729>

(39) FDA, Policy Regarding Quantitative Labeling of Dietary Supplements Containing Live Microbials: **Guidance for Industry**, 2018.

(40) GENUA, F., RAGHUNATHAN, V., JENAB, M., GALLAGHER, W. M., & HUGHES, D. J. The Role of Gut Barrier Dysfunction and Microbiome Dysbiosis in

Colorectal Cancer Development. *Frontiers in oncology*, 11, 626349. 2021. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.626349>

(41) HILTON E, KOLAKOWSKI P, SINGER C, *et al.* Efficacy of Lactobacillus GG as a preventative of diarrhea in travelers. *J Travel Med.* 1997;4(1):41-43.

(42) ALLEN, S. J., MARTINEZ, E. G., GREGORIO, G. V., & DANS, L. F. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2010(11), CD003048. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048.pub3>

(43) SU, G. L., KO, C. W., BERCIK, P., FALCK-YTTER, Y., SULTAN, S., WEIZMAN, A. V., & MORGAN, R. L. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, 159(2), 697–705. 2020. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.059>

(44) WHORWELL, P. J., ALTRINGER, L., MOREL, J., BOND, Y., CHARBONNEAU, D., O'MAHONY, L., KIELY, B., SHANAHAN, F., & QUIGLEY, E. M. Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome. *The American journal of gastroenterology*, 101(7), 1581–1590. 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x>

(45) IBARRA, A., PELIPYAGINA, T., RUEFFER, M., EVANS, M., & OUWEHAND, A. C. Efficacy of Polydextrose Supplementation on Colonic Transit Time, Bowel Movements, and Gastrointestinal Symptoms in Adults: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*, 11(2), 439. 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11020439>

(46) CAVIGLIA, G. P., TUCCI, A., PELLICANO, R., FAGOONEE, S., ROSSO, C., ABATE, M. L., OLIVERO, A., ARMANDI, A., VANNI, E., SARACCO, G. M., BUGIANESI, E., ASTEGIANO, M., & RIBALDONE, D. G. Clinical Response and Changes of Cytokines and Zonulin Levels in Patients with Diarrhoea-predominant Irritable Bowel Syndrome Treated with *Bifidobacterium Longum* ES1 for 8 or 12 Weeks: A preliminary Report. *Journal of clinical medicine*, 9(8), 2353. 2020. <https://doi.org/10.3390/jcm9082353>

(47) LIU, Z. H., HUANG, M. J., ZHANG, X. W., WANG, L., HUANG, N. Q., PENG, H., LAN, P., PENG, J. S., YANG, Z., XIA, Y., LIU, W. J., YANG, J., QIN, H. L., & WANG, J. P. The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*, 97(1), 117–126. 2013. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040949>

### **Discussão geral da dissertação**

O microambiente intestinal humano possui um sistema de reconhecimento celular altamente elaborado. Este controle, é garantido pela plena função desempenhada pela barreira da mucosa intestinal e pelas interações das comunidades bacterianas locais. A íntima interação entre a microbiota, os metabólitos e receptores de sinalização são fundamentais para a digestão, transporte e metabolização de nutrientes (Fu *et al.*, 2022).

Além disso, o equilíbrio da microbiota garante uma defesa imunológica adequada através dos microrganismos residentes que inibem o crescimento de bactérias patogênicas, utilizando mecanismos como acidificação do lúmen intestinal, competição por nutrientes e produção de produtos antimicrobianos, além da adesão à mucosa impedindo a endotoxemia (Alokail *et al.*, 2013). Isso significa que, a resposta imune geral do hospedeiro é garantida não só pela dieta; isto é disponibilidade de nutrientes e energia, mas também pelos produtos antimicrobianos ali secretados (Alokail *et al.*, 2013).

No entanto, quando se trata de indivíduos com condições metabólicas específicas, como é o caso de pacientes com Obesidade ou DM2, o microambiente intestinal pode apresentar alterações morfofuncionais na proporcionalidade dos microrganismos, permeabilidade intestinal, hiperplasia intestinal, dificuldade na absorção de nutrientes dentre outros desequilíbrios inflamatórios (Koepsell, 2020).

Dominguez *et al.* (2016), observaram hiperplasia e aumento da mucosa do intestino delgado em camundongos diabéticos a partir dos 3 meses de idade. A

hiperplasia intestinal de ratos foi atrelada por Thulesen *et al.* (1999) ao hormônio GLP-2 em resposta à presença de nutrientes no lúmen intestinal. E, posteriormente, reafirmada por outros autores que associaram além do GLP-2 a uma maior dificuldade de ação enzimática intestinal em completar a digestão total dos alimentos resultando em uma compensação proliferativa das células do intestino para absorver mais glicose (Otto; Dworzecki, 2004; Pálsson *et al.*, 2024).

Sabe-se que a microbiota de indivíduos saudáveis tem filos predominantes na microbiota intestinal como *Firmicutes* e *Bacteroides* (Parekh *et al.*, 2014). Neyrinck *et al.* (2021) observaram aumento substancial de *Bifidobacterium* detectado após suplementação com frutanos do tipo inulina. Além disso, a calprotectina fecal, um marcador de inflamação intestinal, foi reduzida após o tratamento com os frutanos do tipo inulina (Neyrinck *et al.*, 2021). Quando bem recomendados, os prebióticos também podem induzir saciedade, melhorar a resposta glicêmica a uma carga de glicose, contribuindo para manutenção ou perda de peso e saúde metabólica (Stenman *et al.*, 2016).

Outro ponto é quanto a capacidade que os prebióticos poderiam ter para atenuar a geração de toxinas urêmicas derivadas de microrganismos, e assim, aumentar a disponibilidade de carboidratos a serem fermentados pela microbiota. Ramos *et al.* (2019) após suplementar FOS durante 3 meses observaram uma diminuição não significativa das toxinas urêmicas séricas e livres.

Ao realizar a introdução de probióticos, geralmente com a intenção de tratar, utilizamos produtos constituídos de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, *Streptococcus* e *Enterococcus* (Parekh *et al.* 2014). Stenman *et al.* (2014), suplementou ratos obesos e diabéticos com *Bifidobacterium animalis lactis* 420, e obtiveram além de uma redução no ganho de peso, que culminou em melhora na tolerância à glicose, redução nos níveis plasmáticos de lipopolissacarídeos. No estudo de Kantah *et al.* (2017), três intervenções diferentes com probióticos foram capazes de aumentar significativamente a relação *Bacteroidetes/Firmicutes* e provocar modificação significativa da eubiose na microbiota intestinal (Kantah *et al.*, 2017).

Em um estudo com suplementação de simbióticos durante 4 meses Alisi *et al.* (2014), observaram uma elevação significativa dos níveis circulantes de GLP-1, que é dependente de nutrientes no lúmen intestinal e um de seus efeitos é o aumento do

catabolismo através da secreção de insulina e supressão do glucagon. Em uma revisão realizada por Paquette, *et al.* (2023), 15 dos 18 estudos investigados demonstraram melhora em pelo menos um parâmetro glicêmico em pacientes com DM2 após mais de 3 meses de administração de probióticos usando cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Mas o efeito mais interessante do estudo foi a coadministração positiva entre metformina, um dos tratamentos de escolha para DM2 e probióticos, apresentando aprimoramento do controle glicêmico e redução dos efeitos adversos (Paquette *et al.*, 2023).

Scheithauer *et al.* (2020), investigaram a ação da microbiota obesogênica no DM2, e destacam um enriquecimento de bactérias pró-inflamatórias em detrimento de uma microbiota anti-inflamatória. Uma das metas da administração de probióticos é realizar o controle do muco da parede intestinal, reduzindo sua permeabilidade (Palacios *et al.*, 2020). Janczy *et al.* (2020), aliaram a prescrição de um plano alimentar associado ao uso de simbiótico em pacientes com sobrepeso, após 3 meses, ocorreu um aumento na variedade de bactérias intestinais, e uma redução na concentração de zonulina nas amostras fecais no grupo simbiótico.

Os níveis de zonulina também foram reduzidos por Pražnikar *et al.* (2020), através da suplementação de Kefir, rica em *Lactobacillus kefiranofaciens*, embora não teve eficiência na melhoria dos níveis séricos de glicose (Pražnikar *et al.* 2020). Stenman *et al.* (2016), também mantiveram os níveis de zonulina baixos ao longo de todo estudo nos grupos suplementados com simbiótico, prebióticos (fibra alimentar Litesse® Ultra polidextrose (LU)) e probióticos (*Bifidobacterium animalis ssp. lactis* 420) (Stenman *et al.*, 2016). A redução de zonulina também foi observada por Kantah *et al.* (2017), onde uma mistura probiótica, foi administrada durante 1 mês.

De modo geral, a melhoria da PI parece ser um achado predominante em doenças crônicas inflamatórias como Obesidade e Diabetes, mas não uma regra. A grande maioria dos trabalhos disponíveis na literatura científica sugerem a suplementação dietéticas com base no uso de probióticos sem considerar nenhum marcador clínico. Sugerimos fortemente a quantificação de zonulina sérica ou fecal como um bom indicativo clínico de observação da funcionalidade intestinal antes e durante o uso de pre/probióticos.

Alguns mecanismos foram investigados para neutralizar a inflamação destas condições de saúde. Por exemplo, Vaghef-Mehrabani *et al.* (2023) suplementaram

45 mulheres com 10g/dia do prebiótico inulina durante 8 semanas, onde não foram observadas alterações nos padrões de biomarcadores séricos de inflamação (TNF- $\alpha$ , IL-10, proteína quimioatraente de monócitos-1). Similarmente, Kendel Jovanović *et al.* (2020) realizaram uma intervenção com dois modelos de dieta, uma dieta antiinflamatória (DAI) (restrição energética, baixo índice glicêmico, produtos integrais, legumes, vegetais e frutas coloridas, nozes, sementes, peixes marinhos, azeite, chás, especiarias e ervas) e uma dieta controle (DC) isocalórica para redução do peso corporal (55–60% de carboidratos, 25–30% de gordura, 15–20% de proteína), os biomarcadores de inflamação foram reduzidos em ambos os grupos (IL-6 e TNF- $\alpha$ ). Esses dados sugerem, que a modulação de determinados padrões dietéticos podem reduzir o microambiente intestinal inflamatório de baixo grau.

A coadministração com prebióticos e alimentos funcionais aos medicamentos, parece aumentar a atividade metabólica do microbioma intestinal, reduzindo efeitos adversos. Dois estudos com prebióticos e sulfonilureias ou metformina relataram melhorias nos parâmetros clínicos associados relatados por pacientes (Zhang; Hu, 2020).

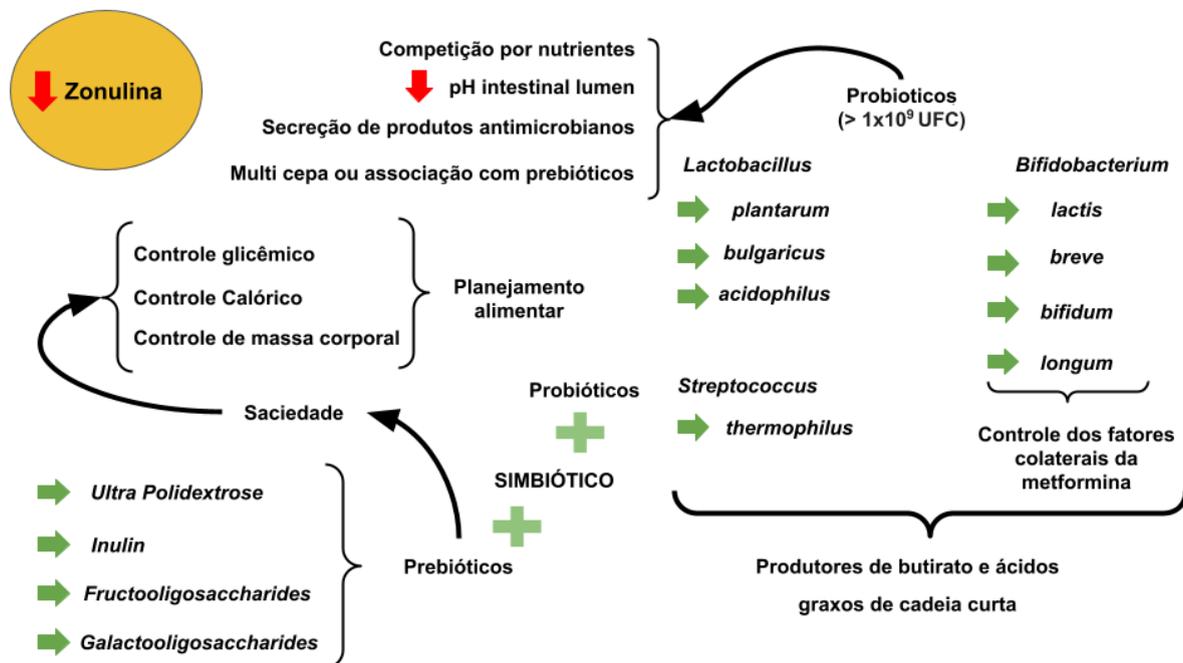
#### **4. Implicações para a prática clínica**

A conversão de informações sobre um problema é denominada julgamento, e pode ser de natureza analítica ou intuitiva. O tipo de julgamento escolhido, é determinado pela complexidade do problema, e tem uma tomada de decisão com maior incerteza quando existem poucos dados e muitos resultados possíveis disponíveis na literatura científica (Artese, 2020). Assim, parece ser a conduta no que diz respeito à utilização de pre/probióticos, através da suplementação, aliada ao tratamento das doenças inflamatórias

A abordagem clínica da microbiota é uma tomada de decisão que envolve muitos fatores, em especial, quando essa abordagem está inserida dentro de um cenário onde o paciente possui outra patologia que carrega múltiplos desfechos possíveis. Desta forma, conhecer os fatores que possam potencializar ou reduzir a eficácia do tratamento clínico é essencial.

Na presente revisão, alguns pontos de observação são considerados necessários para um desfecho clínico positivo, dentre eles destaca-se: a. entender as repercussões da hiperglicemia no microambiente intestinal; b. os benefícios das abordagens nutricionais utilizando pre/probióticos; acompanhamento do estadiamento da condição de saúde. Os destaques desta revisão foram sintetizados e estão apresentados na figura 5.

Figura 6 - Pontos chaves de abordagem na indicação clínica quanto ao uso de pre/probióticos na prática clínica.



Fonte: Compilação do autor.

\*UFC: Unidades formadoras de colônias; pH: potencial de hidrogênio.

A melhoria contínua do conhecimento relevante para as vias inflamatórias que interagem com as bactérias elucidará ainda mais os fatores que sustentam as diferentes apresentações da mesma doença e as variadas respostas relacionadas ao mesmo tratamento em diferentes indivíduos. Sugere-se uma avaliação cautelosa com bases nos elementos aqui levantados para uma boa indicação nutricional com utilização de pre/probióticos adjuvante ao tratamento (figura 5). O autor sugere o uso

de medidas de permeabilidade de barreira de células epiteliais intestinais como uma ferramenta para prever o estadiamento, em especial das doenças crônicas como Diabetes e Obesidade com plausibilidade biológica antes e durante o uso de adjuvantes nutricionais. Nenhum dado aqui apresentado é garantia de tratamento. Cada indivíduo é um ser único e deve ser criteriosamente avaliado e acompanhado por profissionais médicos especialistas e nutricionistas.

## Conclusões

Ao final desta revisão foi possível:

- Estudos clínicos em seres humanos que utilizaram pre/pro/simbióticos e relacionem os níveis de zonulina em condições inflamatórias estão disponíveis na literatura, essa associação foi pouco efetiva em estudos com humanos saudáveis, ou probióticos e prebióticos administrados de maneira isolada.
- Estudos clínicos com seres humanos utilizaram pre/probióticos variando o tempo de administração e associação simbiótica, assim como a condição de saúde que desejavam reduzir a permeabilidade, foram mais efetivos em estudos com maior tempo de administração, associações multi cepas ou associado a prebióticos especialmente em doenças inflamatórias crônicas como Obesidade e Diabetes.
- Relacionou-se o uso de pre/pro/simbióticos aos níveis de zonulina em doenças inflamatórias e essa pode ser um marcador de permeabilidade em condições como Diabetes e Obesidade, mas não é um bom marcador em adultos saudáveis.



## Referências

ABBAS, A. K. ; LICHTMAN, A. H. & POBER, J.S. **Imunologia celular e molecular**. 9ª ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2019.

ALLEGRETTI, J. R., KASSAM, Z., MULLISH, B. H., CHIANG, A., CARRELLAS, M., HURTADO, J., MARCHESI, J. R., MCDONALD, J. A. K., PECHLIVANIS, A., BARKER, G. F., MIGUÉNS BLANCO, J., GARCIA-PEREZ, I., WONG, W. F., GERARDIN, Y., SILVERSTEIN, M., KENNEDY, K., & THOMPSON, C. Effects of Fecal Microbiota Transplantation With Oral Capsules in Obese Patients. ***Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association***, 18(4), 855–863.e2. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.07.006>

ALISI, A., BEDOGNI, G., BAVIERA, G., GIORGIO, V., PORRO, E., PARIS, C., GIAMMARIA, P., REALI, L., ANANIA, F., & NOBILI, V. Randomised clinical trial: The beneficial effects of VSL#3 in obese children with non-alcoholic steatohepatitis. ***Alimentary pharmacology & therapeutics***, 39(11), 1276–1285. 2014. <https://doi.org/10.1111/apt.12758>

ALOKAIL, M. S., SABICO, S., AL-SALEH, Y., AL-DAGHRI, N. M., ALKHARFY, K. M., VANHOUTTE, P. M., & MCTERNAN, P. G. Effects of probiotics in patients with diabetes mellitus type 2: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. ***Trials***, 14, 195. 2013. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-195>

ARTESE, F. Why is clinical decision making not always efficient?. ***Dental press journal of orthodontics***, 25(4), 7–8. 2020. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.25.4.007-008.edt>

ARON-WISNEWSKY, J., CLÉMENT, K., & NIEUWDORP, M. Fecal Microbiota Transplantation: a Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes?. ***Current diabetes reports***, 19(8), 51. 2019. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1180-z>

BARCELO, A., CLAUSTRE, J., MORO, F., CHAYVIALLE, J. A., CUBER, J. C., & PLAISANCIÉ, P. Mucin secretion is modulated by luminal factors in the isolated vascularly perfused rat colon. ***Gut***, 46(2), 218–224. 2000 <https://doi.org/10.1136/gut.46.2.218>

BONDY S. C. Relationships between Diabetes and the Intestinal Microbial Population. ***International journal of molecular sciences***, 24(1), 566. 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms24010566>

BUNYAVANICH, S., SHEN, N., GRISHIN, A., WOOD, R., BURKS, W., DAWSON, P., JONES, S. M., LEUNG, D. Y. M., SAMPSON, H., SICHERER, S., & CLEMENTE, J. C. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 138(4), 1122–1130. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.041>

CHOLLET, L., HEUMEL, S., DERUYTER, L., BOUILLLOUX, F., DELVAL, L., ROBERT, V., GEVAERT, M. H., PICHAVANT, M., SENCIO, V., ROBIL, C., WOLOWCZUK, I., SOKOL, H., AUGER, S., DOUABLIN, A., LANGELLA, P., CHATEL, J. M., GRANGETTE, C., & TROTTEIN, F. Faecalibacterium duncaniae as a novel next generation probiotic against influenza. *Frontiers in immunology*, 15, 1347676. 2024. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1347676>

CHU, D. M., MA, J., PRINCE, A. L., ANTONY, K. M., SEFEROVIC, M. D., & AAGAARD, K. M. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nature medicine*, 23(3), 314–326. 2017. <https://doi.org/10.1038/nm.4272>

CLARK, A., & MACH, N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 13, 43. 2016. <https://doi.org/10.1186/s12970-016-0155-6>

DANDONA, P., ALJADA, A., CHAUDHURI, A., MOHANTY, P., & GARG, R. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation*, 111(11), 1448–1454. 2005. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000158483.13093.9D>

DING, J. H., JIN, Z., YANG, X. X., LOU, J., SHAN, W. X., HU, Y. X., DU, Q., LIAO, Q. S., XIE, R., & XU, J. Y. Role of gut microbiota via the gut-liver-brain axis in digestive diseases. *World journal of gastroenterology*, 26(40), 6141–6162. 2020. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6141>

DOMINGUEZ RIEG, J. A., CHIRASANI, V. R., KOEPESELL, H., SENAPATI, S., MAHATA, S. K., & RIEG, T. Regulation of intestinal SGLT1 by catestatin in hyperleptinemic type 2 diabetic mice. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, 96(1), 98–111. 2016. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2015.129>

DURACK, J., & LYNCH, S. V. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *The Journal of experimental medicine*, 216(1), 20–40. 2019. <https://doi.org/10.1084/jem.20180448>

FARRÉ, R., FIORANI, M., ABDU RAHIMAN, S., & MATTEOLI, G. Intestinal Permeability, Inflammation and the Role of Nutrients. *Nutrients*, 12(4), 1185. 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12041185>

FU, Q., SONG, T., MA, X., & CUI, J. Research progress on the relationship between intestinal microecology and intestinal bowel disease. *Animal models and experimental medicine*, 5(4), 297–310. 2022. <https://doi.org/10.1002/ame2.12262>

GAZIANO, R., SABBATINI, S., ROSELLETTI, E., PERITO, S., & MONARI, C. Saccharomyces cerevisiae-Based Probiotics as Novel Antimicrobial Agents to prevent and Treat Vaginal Infections. *Frontiers in microbiology*, 11, 718. 2020. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00718>

GHANIM, H., ABUAYSHEH, S., SIA, C. L., KORZENIEWSKI, K., CHAUDHURI, A., FERNANDEZ-REAL, J. M., & DANDONA, P. Increase in plasma endotoxin concentrations and the expression of Toll-like receptors and suppressor of cytokine signaling-3 in mononuclear cells after a high-fat, high-carbohydrate meal: implications for insulin resistance. *Diabetes care*, 32(12), 2281–2287. 2009. <https://doi.org/10.2337/dc09-0979>

GIBSON, G. R., & ROBERFROID, M. B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *The Journal of nutrition*, 125(6), 1401–1412. 1995. <https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401>

GIBSON, G.R., SCOTT, K.P., RASTALL, R.A., TUOHY, K.M., HOTCHKISS, A.T., DUBERT-FERRANDON, A., GAREAU, M.G., MURPHY, E.F., SAULNIER, D., LOH, G., MACFARLANE, S., DELZENNE, N.M., RINGEL, Y., KOZIANOWSKI, G., DICKMANN, R.S., LENOIR-WIJNKOOP, I., WALKER, C., & BUDDINGTON, R.K. Dietary prebiotics: current status and new definition. *Food Science & Technology Bulletin: Functional Foods*, 7, 1-19. 2010. <https://doi.org/10.1616/1476-2137.15880>

GIBSON, G. R., HUTKINS, R., SANDERS, M. E., preSCOTT, S. L., REIMER, R. A., SALMINEN, S. J., SCOTT, K., STANTON, C., SWANSON, K. S., CANI, P. D., VERBEKE, K., & REID, G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491–502. 2017. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>

GUARINO, M. P. L., ALTOMARE, A., EMERENZIANI, S., DI ROSA, C., RIBOLSI, M., BALESTRIERI, P., IOVINO, P., ROCCHI, G., & CICALA, M. Mechanisms of Action of prebiotics and Their Effects on Gastro-Intestinal Disorders in Adults. *Nutrients*, 12(4), 1037. 2020 <https://doi.org/10.3390/nu12041037>

GUYTON, ARTHUR C.; HALL, JOHN E. *Tratado de fisiología médica*. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017. 1120 p.

HAN, J. L., & LIN, H. L. Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. *World journal of gastroenterology*, 20(47), 17737–17745. 2014. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17737>

HARO, C., MONTES-BORREGO, M., RANGEL-ZÚÑIGA, O. A., ALCALÁ-DÍAZ, J. F., GÓMEZ-DELGADO, F., PÉREZ-MARTÍNEZ, P., DELGADO-LISTA, J., QUINTANA-NAVARRO, G. M., TINAHONES, F. J., LANDA, B. B., LÓPEZ-MIRANDA, J., CAMARGO, A., & PÉREZ-JIMÉNEZ, F. Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(1), 233–242. 2016. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3351>

HILL, C., GUARNER, F., REID, G., GIBSON, G. R., MERENSTEIN, D. J., POT, B., MORELLI, L., CANANI, R. B., FLINT, H. J., SALMINEN, S., CALDER, P. C., & SANDERS, M. E. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology*, 11(8), 506–514. 2014. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>

HILLS, R. D., JR, PONTEFRACT, B. A., MISHCON, H. R., BLACK, C. A., SUTTON, S. C., & THEBERGE, C. R. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*, 11(7), 1613. 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11071613>

IGNATYEVA, O., TOLYNEVA, D., KOVALYOV, A., MATKAVA, L., TEREKHOV, M., KASHTANOVA, D., ZAGAINOVA, A., IVANOV, M., YUDIN, V., MAKAROV, V., KESKINOV, A., KRAEVOY, S., & YUDIN, S. *Christensenella minuta*, a new candidate next-generation probiotic: current evidence and future trajectories. *Frontiers in microbiology*, 14, 1241259. 2024. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1241259>

JÄGER, R., MOHR, A. E., CARPENTER, K. C., KERKSICK, C. M., PURPURA, M., MOUSSA, A., TOWNSEND, J. R., LAMpreCHT, M., WEST, N. P., BLACK, K.,

GLEESON, M., PYNE, D. B., WELLS, S. D., ARENT, S. M., SMITH-RYAN, A. E., KREIDER, R. B., CAMPBELL, B. I., BANNOCK, L., SCHEIMAN, J., WISSENT, C. J., ... ANTONIO, J. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 62. 2019. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0329-0>

JAKOBSDOTTIR, G., NYMAN, M., & FÅK, F. Designing future prebiotic fiber to target metabolic syndrome. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 30(5), 497–502. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.08.013>

JANCZY, A., ALEKSANDROWICZ-WRONA, E., KOCHAN, Z., & MAŁGORZEWICZ, S. Impact of diet and synbiotics on selected gut bacteria and intestinal permeability in individuals with excess body weight - A Prospective, Randomized Study. *Acta biochimica Polonica*, 67(4), 571–578. 2020. [https://doi.org/10.18388/abp.2020\\_5443](https://doi.org/10.18388/abp.2020_5443)

JETHWANI, P., & GROVER, K. Gut Microbiota in Health and Diseases – A Review. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 8(8): 1586-1599. 2019. doi: <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2019.808.187>

JIE, Z., XIA, H., ZHONG, S. L., FENG, Q., LI, S., LIANG, S., ZHONG, H., LIU, Z., GAO, Y., ZHAO, H., ZHANG, D., SU, Z., FANG, Z., LAN, Z., LI, J., XIAO, L., LI, J., LI, R., LI, X., LI, F., ... KRISTIANSEN, K. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature communications*, 8(1), 845. 2017. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00900-1>

KANTAH, M. K., CATANZARO, R., KUMAR, M., JEONG, W. S., MARCELLINO, M., & *et al.* Efeito intestinal benéfico de um regime simbiótico-probiótico em indivíduos saudáveis e estressados: eficácia na permeabilidade, microbiota e parâmetros de desintoxicação. *Journal of Gastrointestinal and Digestive System*, 8(1), 560. 2017. <https://doi.org/10.4172/2161-069X.1000560>

KARL, J. P., MARGOLIS, L. M., MADSLIEN, E. H., MURPHY, N. E., CASTELLANI, J. W., GUNDERSEN, Y., HOKE, A. V., LEVANGIE, M. W., KUMAR, R., CHAKRABORTY, N., GAUTAM, A., HAMMAMIEH, R., MARTINI, S., MONTAIN, S. J., & PASIAKOS, S. M. Changes in intestinal microbiota composition and metabolism coincide with increased intestinal permeability in young adults under prolonged physiological stress. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 312(6), G559–G571. 2017. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00066.2017>

KAŻMIERCZAK-SIEDLECKA, K., SKONIECZNA-ŻYDECKA, K., HUPP, T., DUCHNOWSKA, R., MAREK-TRZONKOWSKA, N., & POŁOM, K. Next-generation probiotics - do they open new therapeutic strategies for cancer patients?. *Gut microbes*, 14(1), 2035659. 2022. <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2035659>

KENDEL JOVANOVIĆ, G., MRAKOVČIC-SUTIC, I., PAVIČIĆ ŽEŽELJ, S., ŠUŠA, B., RAHELIĆ, D., & KLOBUČAR MAJANOVIĆ, S. The Efficacy of an Energy-Restricted Anti-Inflammatory Diet for the Management of Obesity in Younger Adults. *Nutrients*, 12(11), 3583. 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12113583>

KIM, J., ATKINSON, C., MILLER, M. J., KIM, K. H., & JIN, Y. S. Microbiome Engineering Using Probiotic Yeast: *Saccharomyces boulardii* and the Secreted Human Lysozyme Lead to Changes in the Gut Microbiome and Metabolome of Mice. *Microbiology spectrum*, 11(4), e0078023. 2023. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00780-23>

KOEPSELL, H. Glucose transporters in the small intestine in health and disease. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*, 472(9), 1207–1248. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02439-5>

LEE, A. S., TWIGG, S. M., & FLACK, J. R. Metabolic syndrome in type 1 diabetes and its association with diabetes complications. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*, 38(2), e14376. 2021. <https://doi.org/10.1111/dme.14376>

LI, H. Y., ZHOU, D. D., GAN, R. Y., HUANG, S. Y., ZHAO, C. N., SHANG, A., XU, X. Y., & LI, H. B. Effects and Mechanisms of Probiotics, prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*, 13(9), 3211. 2021. <https://doi.org/10.3390/nu13093211>

LIN, P. H., HOWARD, L., & FREEDLAND, S. J. Weight loss via a low-carbohydrate diet improved the intestinal permeability marker, zonulin, in prostate cancer patients. *Annals of medicine*, 54(1), 1221–1225. 2022. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2069853>

LIN, L., & ZHANG, J. Role of intestinal microbiota and metabolites on gut homeostasis and human diseases. *BMC immunology*, 18(1), 2. 2017. <https://doi.org/10.1186/s12865-016-0187-3>

LIU, Z. H., HUANG, M. J., ZHANG, X. W., WANG, L., HUANG, N. Q., PENG, H., LAN, P., PENG, J. S., YANG, Z., XIA, Y., LIU, W. J., YANG, J., QIN, H. L., & WANG, J. P. The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *The American journal of clinical nutrition*, 97(1), 117–126. 2013. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040949>

LOUIS, P., & FLINT, H. J. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental microbiology*, 19(1), 29–41. 2017. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>

MAZHAR, M., ZHU, Y., QIN, L. The Interplay of Dietary Fibers and Intestinal Microbiota Affects Type 2 Diabetes by Generating Short-Chain Fatty Acids. *Foods* 1023 (12). 2023. <https://doi.org/10.3390/foods12051023>

MORI, K., SUZUKI, T., IGARASHI, T., INOUE, K., ASAHARA, T., NOMOTO, K., SEKI, H., YAMADA, T., MINAMISHIMA, S., KOSUGI, S., KATORI, N., & MORISAKI, H. Persistent hyperglycemia modulates gut immune function and microbiota in rats. *Journal of intensive care*, 3(1), 34. 2015. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0101-8>

MOSCHEN, A. R., WIESER, V., & TILG, H. Dietary Factors: Major Regulators of the Gut's Microbiota. *Gut and liver*, 6(4), 411–416. 2012. <https://doi.org/10.5009/gnl.2012.6.4.411>

NEYRINCK, A. M., RODRIGUEZ, J., ZHANG, Z., SEETHALER, B., SÁNCHEZ, C. R., ROUMAIN, M., HIEL, S., BINDELS, L. B., CANI, P. D., PAQUOT, N., CNOP, M., NAZARE, J. A., LAVILLE, M., MUCCIOLI, G. G., BISCHOFF, S. C., WALTER, J., THISSEN, J. P., & DELZENNE, N. M. Prebiotic dietary fibre intervention improves fecal markers related to inflammation in obese patients: results from the Food4Gut randomized placebo-controlled trial. *European journal of nutrition*, 60(6), 3159–3170. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02484-5>

NISHINO, K., NISHIDA, A., INOUE, R., KAWADA, Y., OHNO, M., SAKAI, S., INATOMI, O., BAMBA, S., SUGIMOTO, M., KAWAHARA, M., NAITO, Y., & ANDOH, A. Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology*, 53(1), 95–106. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1384-4>

OTTO BUCZKOWSKA, E., & DWORZECKI, T. Białka glukagonopodobne--ich synteza i działanie oraz niektóre implikacje kliniczne [Glucagon-like peptides--synthesis, biological actions and some clinical implications]. *Przegląd lekarski*, 61(9), 947–950. 2004.

PALACIOS, T., VITETTA, L., COULSON, S., MADIGAN, C. D., LAM, Y. Y., MANUEL, R., BRISKEY, D., HENDY, C., KIM, J. N., ISHOEY, T., SOTO-GIRON, M. J., SCHOTT, E. M., TOLEDO, G., & CATERSON, I. D. Targeting the Intestinal Microbiota to prevent Type 2 Diabetes and Enhance the Effect of Metformin on

Glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients*, 12(7), 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12072041>

PÁLSSON, T. G., GILLIAM-VIGH, H., JENSEN, B. A. H., JEPPESEN, P. B., LUND, A. B., KNOP, F. K., & NIELSEN, C. K. Targeting the GLP-2 receptor in the management of obesity. *Peptides*, 177, 171210. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2024.171210>

PAIVA, I. H. R., DUARTE-SILVA, E., & PEIXOTO, C. A. The role of prebiotics in cognition, anxiety, and depression. *European Neuropsychopharmacology*, 34, 1–18. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.03.006>

PAQUETTE, S., THOMAS, S. C., VENKATARAMAN, K., APPANNA, V. D., & THARMALINGAM, S. The Effects of Oral Probiotics on Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM): A Clinical Trial Systematic Literature Review. *Nutrients*, 15(21), 4690. 2023. <https://doi.org/10.3390/nu15214690>

PAREKH, P. J., ARUSI, E., VINIK, A. I., & JOHNSON, D. A. The role and influence of gut microbiota in pathogenesis and management of obesity and metabolic syndrome. *Frontiers in endocrinology*, 5, 47. 2014. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00047>

PRAŽNIKAR, Z. J., KENIG, S., VARDJAN, T., BIZJAK, M. Č., & PETELIN, A. Effects of kefir or milk supplementation on zonulin in overweight subjects. *Journal of dairy science*, 103(5), 3961–3970. 2020. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17696>

QIN, Q., YAN, S., YANG, Y., CHEN, J., LI, T., GAO, X., YAN, H., WANG, Y., WANG, J., WANG, S., & DING, S. A. Metagenome-Wide Association Study of the Gut Microbiome and Metabolic Syndrome. *Frontiers in microbiology*, 12, 682721. 2021. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.682721>

RAJAGOPALAN, H., LOPEZ-TALAVERA, J. C., KLONOFF, D. C., & CHERRINGTON, A. D. A Gut-Centric Model of Metabolic Homeostasis. *Journal of diabetes science and technology*, 16(6), 1567–1574. 2022. <https://doi.org/10.1177/19322968211044523>

RAMOS, C. I., ARMANI, R. G., CANZIANI, M. E. F., DALBONI, M. A., DOLENGA, C. J. R., NAKAO, L. S., CAMPBELL, K. L., & CUPPARI, L. Effect of prebiotic (fructooligosaccharide) on uremic toxins of chronic kidney disease patients: a randomized controlled trial. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 34(11), 1876–1884. 2019. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy171>

REDDY B. S. Possible mechanisms by which pro- and prebiotics influence colon carcinogenesis and tumor growth. *The Journal of nutrition*, 129(7 Suppl), 1478S–82S. 1999. <https://doi.org/10.1093/jn/129.7.1478S>

ROBERFROID, M. prebiotics: the concept revisited. *The Journal of nutrition*, 137(3 Suppl 2), 830S–7S. 2007. <https://doi.org/10.1093/jn/137.3.830S>

ROBLES ALONSO, V., & GUARNER, F. Linking the gut microbiota to human health. *The British journal of nutrition*, 109 Suppl 2, S21–S26. 2013. <https://doi.org/10.1017/S0007114512005235>

SCHEFFERS, L. E., VOS, I. K., UTENS, E. M. W. J., DIELEMAN, G. C., WALET, S., ESCHER, J. C., VAN DEN BERG, L. E. M., & ROTTERDAM EXERCISE TEAM. Physical Training and Healthy Diet Improved Bowel Symptoms, Quality of Life, and Fatigue in Children With Inflammatory Bowel Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 77(2), 214–221. 2023. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003816>

SCHEITHAUER, T. P. M., RAMPANELLI, E., NIEUWDORP, M., VALLANCE, B. A., VERCHERE, C. B., VAN RAALTE, D. H., & HERREMA, H. Gut Microbiota as a Trigger for Metabolic Inflammation in Obesity and Type 2 Diabetes. *Frontiers in immunology*, 11, 571731. 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571731>

SEETHALER, B., BASRAI, M., NEYRINCK, A. M., NAZARE, J. A., WALTER, J., DELZENNE, N. M., & BISCHOFF, S. C. Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical practice. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*, 321(1), G11–G17. 2021. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00113.2021>

SIKALIDIS, A.K.; MAYKISH, A. The Gut Microbiome and Type 2 Diabetes Mellitus: Discussing a Complex Relationship. *Biomedicines*, 8. 2020.

SLAVIN, J. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. *Nutrients*, 5(4), 1417–1435. 2013. <https://doi.org/10.3390/nu5041417>

SNELSON, M., DE PASQUALE, C., EKINCI, E. I., & COUGHLAN, M. T. Gut microbiome, prebiotics, intestinal permeability and diabetes complications. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, 35(3), 101507. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101507>

STENMAN, L. K., LEHTINEN, M. J., MELAND, N., CHRISTENSEN, J. E., YEUNG, N., SAARINEN, M. T., COURTNEY, M., BURCELIN, R., LÄHDEAHO, M. L.,

LINROS, J., APTER, D., SCHEININ, M., KLOSTER SMERUD, H., RISSANEN, A., & LAHTINEN, S. Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults-Randomized Controlled Trial. *EBioMedicine*, 13, 190–200. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.036>

STENMAN, L. K., WAGET, A., GARRET, C., KLOPP, P., BURCELIN, R., & LAHTINEN, S. Potential probiotic *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420 prevents weight gain and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Beneficial microbes*, 5(4), 437–445. 2014. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0014>

STENE, C., RÖME, A., PALMQUIST, I., LINNINGE, C., MOLIN, G., AHRNÉ, S., JOHNSON, L. B., & JEPPSSON, B. Administration of probiotics to healthy volunteers: effects on reactivity of intestinal mucosa and systemic leukocytes. *BMC gastroenterology*, 22(1), 100. 2022. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02185-1>

SUN, Z., GE, X., QIU, B., XIANG, Z., JIANG, C., WU, J., & LI, Y. Vulvovaginal candidiasis and vaginal microflora interaction: Microflora changes and probiotic therapy. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 13, 1123026. 2023. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1123026>

TIAN, R., HONG, J., ZHAO, J., ZHOU, D., LIU, Y., JIAO, Z., SONG, J., ZHANG, Y., MENG, L., & YU, M. Overall Structural Alteration of Gut Microbiota and Relationships with Risk Factors in Patients with Metabolic Syndrome Treated with Inulin Alone and with Other Agents: An Open-Label Pilot Study. *Mediators of inflammation*, 2022, 2078520. 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/2078520>

THULESEN, J., HARTMANN, B., NIELSEN, C., HOLST, J. J., & POULSEN, S. S. Diabetic intestinal growth adaptation and glucagon-like peptide 2 in the rat: effects of dietary fibre. *Gut*, 45(5), 672–678. 1999. <https://doi.org/10.1136/gut.45.5.672>

THURSBY, E., & JUGE, N. Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical journal*, 474(11), 1823–1836. 2017. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>

TRIPATHI, A., LAMMERS, K. M., GOLDBLUM, S., SHEA-DONOHUE, T., NETZEL-ARNETT, S., BUZZA, M. S., ANTALIS, T. M., VOGEL, S. N., ZHAO, A., YANG, S., ARRIETTA, M. C., MEDDINGS, J. B., & FASANO, A. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(39), 16799–16804. 2009. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906773106>

TURNBAUGH, P. J., LEY, R. E., MAHOWALD, M. A., MAGRINI, V., MARDIS, E. R., & GORDON, J. I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for

energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027–1031. 2006.  
<https://doi.org/10.1038/nature05414>

VAGHEF-MEHRABANI, E., HAROUNI, R., BEHROOZ, M., RANJBAR, F., ASGHARI-JAFARABADI, M., & EBRAHIMI-MAMEGHANI, M. Effects of inulin supplementation on inflammatory biomarkers and clinical symptoms of women with obesity and depression on a calorie-restricted diet: a randomized controlled clinical trial. *The British journal of nutrition*, 129(11), 1897–1907. 2023.  
<https://doi.org/10.1017/S000711452200232X>

VITETTA, LGORGANI,N.N., VITETTA, G., HENSON, J.D. Mudanças de progresso prebiótica no microbioma intestinal que beneficia pacientes com diabetes mellitus tipo 2. *Biomoléculas*, 13. 2023

WASILEWSKI, A., ZIELIŃSKA, M., STORR, M., & FICHNA, J. Beneficial Effects of Probiotics, prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*, 21(7), 1674–1682. 2015.  
<https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000364>

WEERSMA, R. K., ZHERNAKOVA, A., & FU, J. Interaction between drugs and the gut microbiome. *Gut*, 69(8), 1510–1519. 2020.  
<https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320204>

YE, X., LI, H., ANJUM, K., ZHONG, X., MIAO, S., ZHENG, G., LIU, W., & LI, L. Dual Role of Indoles Derived From Intestinal Microbiota on Human Health. *Frontiers in immunology*, 13, 903526. 2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.903526>

ZEEVI, D., KOREM, T., ZMORA, N., ISRAELI, D., ROTHSCHILD, D., WEINBERGER, A., BEN-YACOV, O., LADOR, D., AVNIT-SAGI, T., LOTAN-POMPAN, M., SUEZ, J., MAHDI, J. A., MATOT, E., MALKA, G., KOSOWER, N., REIN, M., ZILBERMAN-SCHAPIRA, G., DOHNALOVÁ, L., PEVSNER-FISCHER, M., BIKOVSKY, R., ... SEGAL, E. Personalized Nutrition by prediction of Glycemic Responses. *Cell*, 163(5), 1079–1094. 2015.  
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.11.001>

ZHANG, Q., HU, N. Effects of Metformin on the Gut Microbiota in Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.*, 13, 5003–5014, 2020.

## ANEXO

**Critical Reviews in Food Science and Nutrition**

**Clinical evidence on the use of pre/pro/symbiotics on zonulin levels: a narrative review with hallmarks in type 2 diabetes**

<b>Submission ID</b>	244486820
<b>Article Type</b>	Systematic Review
<b>Keywords</b>	Dysbiosis, Inflammation, Dietary fiber, Bifidobacterium, type 2 diabetes
<b>Authors</b>	Nathieli Bottari, Celso Fruscalso Júnior, Rodrigo Casquero Cunha

For any queries please contact:

[journalshelpdesk@taylorandfrancis.com](mailto:journalshelpdesk@taylorandfrancis.com)

Note for Reviewers:

To submit your review please visit <https://mc.manuscriptcentral.com/BFSN>