

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA  
BACHARELADO EM NUTRIÇÃO

MARIA DE FATIMA VIANA CORREIA  
RAYSSA MIRELLA BATISTA SALLES

**EIXO INTESTINO-IMUNIDADE**  
**Importância da Nutrição para a Saúde Intestinal e o**  
**Sistema Imunológico**

MARIA DE FATIMA VIANA CORREIA  
RAYSSA MIRELLA BATISTA SALLES

**EIXO INTESTINO-IMUNIDADE**  
**Importância da Nutrição para a Saúde Intestinal e o**  
**Sistema Imunológico**

Artigo apresentado ao Centro Universitário Brasileiro – UNIBRA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição.

Professor Orientador: Esp. Hugo Christian de Oliveira Felix.

Ficha catalográfica elaborada pela  
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 2338/ O.

C824s Correia, Maria de Fatima Viana  
Eixo intestino-imunidade: importância da nutrição para a saúde  
intestinal e o sistema imunológico / Maria de Fatima Viana Correia, Rayssa  
Mirella Batista Salles. - Recife: O Autor, 2022.

31 p.

Orientador(a): Hugo Christian de Oliveira Felix.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Centro Universitário  
Brasileiro – UNIBRA. Bacharelado em Nutrição, 2022.

Inclui Referências.

1. Microbioma gastrointestinal. 2. Sistema imune. 3. Alimentação  
saudável. I. Salles, Rayssa Mirella Batista. II. Centro Universitário  
Brasileiro - UNIBRA. III. Título.

CDU: 612.39

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, a Deus, que fez com que nossos objetivos fossem alcançados, durante todos os anos de estudos. Aos amigos/familiares que estiveram presentes em toda nossa trajetória, por todo apoio e pela ajuda, que muito contribuíram para chegar até aqui. Aos professores, pelos ensinamentos que nos permitiram apresentar um melhor desempenho durante todo o processo de formação profissional. Em destaque para a prof Tassia Karin que nos acompanhou desde o pré-projeto e incentivou toda nossa pesquisa e, conjuntamente, ao prof Hugo Felix que nos acompanhou nessa finalização do trabalho. A todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para o desenvolvimento deste trabalho, enriquecendo ao nosso processo de aprendizagem.

*“Que todos os nossos esforços estejam sempre focados no desafio à impossibilidade. Todas as grandes conquistas humanas vieram daquilo que parecia impossível.  
(Charles Chaplin)*

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2 DELINEAMENTO METODOLÓGICO</b>	<b>12</b>
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>13</b>
3.1 Microbiota Intestinal	12
3.2 Sistema Imune	16
3.3 Relação Nutriente-Intestino-Imunidade	20
<b>4 RESULTADO E DISCUSSÃO</b>	<b>23</b>
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>31</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>32</b>

## EIXO INTESTINO-IMUNIDADE

### Importância da Nutrição para a Saúde Intestinal e o Sistema Imunológico

Maria de Fatima Viana Correia  
Rayssa Mirella Batista Sales

**Resumo:** A relação entre intestino e imunidade pode trazer uma resposta imune a diferentes e importantes órgãos do corpo humano. O trato gastrointestinal é um grande e complexo sistema, responsável pela interação das células e nutrientes, responsáveis por proteger o nosso corpo de doenças e infecções. Sabe-se que cada indivíduo possui uma população de bactérias, onde as mesmas desempenham funções que podem se classificar até como vital, uma vez que seu descontrole, ocasiona diretamente doenças inflamatórias e infecciosas. A ingestão de alimentos fontes de fibras, probióticos e prebióticos, é o “segredo” para a saúde da microbiota intestinal humana desde o nascimento até o final da vida, agindo de forma preventiva e terapêutica nos sistemas digestivo e imunológico. O presente trabalho tem como objetivo compreender como a alimentação equilibrada pode atuar no intestino e no sistema imunológico, modificando a microbiota humana e outros sistemas e, em conjunto, trazer atualizações perante o tema. A elaboração do presente estudo terá como resultado uma revisão integrativa com a busca, seleção e avaliação de artigos relevantes ao tema nas bases de dados eletrônicas MEDLINE/PubMed, SciELO, Cochrane Library e LILACS.

**Palavras-chave:** Microbioma gastrointestinal. Sistema imune. Alimentação saudável.

## 1. INTRODUÇÃO

O intestino deixou de ser conhecido exclusivamente como um órgão apenas de digestão e absorção, e está cada dia mais atrelado a sua função também importante no sistema imunológico (GUARNER, 2006). Na microbiota intestinal humana habita milhões de microrganismos de diferentes gêneros e espécies bacterianas que desenvolvem interações e atividades metabólicas e que, através dos nutrientes, modulam a resposta imune do indivíduo (FONSECA; COSTA, 2010).

Cerca de 70% das células imunes do corpo humano estão alojadas na mucosa intestinal, agindo continuamente, de forma intensa e silenciosa, desde que a atividade de seu intestino esteja ocorrendo efetivamente. O desequilíbrio das bactérias do intestino, conhecido comumente como disbiose, favorece a ação das bactérias patogênicas sobre as benéficas e isso influencia na barreira protetora do organismo, deixando o ambiente susceptível a infecções e desordens imunes (FUJII, 2020).

Essa mucosa intestinal apresenta componentes como imunoglobulinas (IgA) secretoras, tecido linfóides intestinal (GALT) e outras células como macrófagos, mastócitos e linfócitos que atuam nesse combate de substâncias estranhas e até mesmo alimentos mal digeridos. (LOZUPONE, 2012).

As diversas interações entre o epitélio intestinal, os microrganismos e as células da resposta imune modelam a manutenção da integridade do sistema imunológico local e sistêmico (ALMEIDA et al., 2008; SANZ et al., 2008).

Uma função comumente da microbiota em seu estado saudável é o auxílio do processo digestivo, visto que as bactérias continuam a digestão de alguns materiais que resistiram as atividades enzimáticas anteriores. Uma variedade de nutrientes é formada pela síntese bacteriana para posteriormente serem absorvidos, entre eles destaca-se a vitamina K, vitamina B12, vitamina B1 e vitamina B2 (SANTOS; RICCI, 2016).

As atividades metabólicas que ocorrem na microbiota são fortemente influenciadas por fatores internos ou externos ao hospedeiro, incluindo o tipo de parto, o uso de antibióticos, fatores genéticos, idade e a alimentação, tendo como preferência alimentos ricos em fibras, probióticos, prebióticos e vitaminas e minerais que modulam essa colonização bacteriana de forma que mantenha a funcionalidade do intestino (DAVIDISON, 2008). E possíveis desequilíbrios nutricionais afetam a aptidão do organismo de produzir respostas inflamatórias protetoras suficientes (CAPÍK, 2010).

O tipo de alimentação que compõe a dieta do indivíduo é considerado é um fator primordial e determinante das características da colonização presente no TGI, tendo relação direta com os hábitos alimentares de curto e longo prazo e dos fenótipos do hospedeiro (MORAES et al., 2014).

Diante do exposto, é de grande importância associar a relação benéfica da alimentação saudável com a integridade do intestino e como isso resultará em alterações nas respostas imunes do organismo, uma vez que, o assunto “imunidade” vem sendo citado constantemente em nossa rotina, e seu desequilíbrio está relacionado com o aparecimento de doenças infecciosas e inflamatórias.

Encontra-se utilizado o método de pesquisa descritiva com a finalidade de analisar a importância da nutrição tanto para o sistema digestivo, quanto para o sistema imunológico, partindo de uma revisão bibliográfica de publicações científicas nos idiomas português e inglês. Para esta pesquisa, está sendo consultados artigos,



livros, dissertações e teses vinculadas as bases Pubmed e Scielo (Scientific Electronic Library Online).

## **2. DELINEAMENTO METODOLÓGICO**

O presente trabalho consistiu na elaboração de uma revisão integrativa, com o intuito de propor suporte teórico-prático e identificar, selecionar e avaliar pesquisas consideradas relevantes ao tema.

Foi realizado a busca de artigos nas bases de dados eletrônicas: National Library of Medicine (MEDLINE/PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciência da Saúde (LILACS) e Biblioteca Cochrane (Cochrane Library). Utilizou-se os seguintes termos retirados dos Descritores: “Sistema imune / Immune System Diseases”, “Microbioma Gastrointestinal / Gastrointestinal Microbiome”, “Dieta Saudável / Diet, Healthy” e suas combinações.

As buscas por artigos na presente pesquisa foram feitas a partir período de agosto de 2021 com finalização em maio de 2022. Foram incluídos os artigos científicos escritos em português e inglês. A seleção dos artigos decorreu dividida em algumas partes, sendo a primeira com a leitura dos títulos, afim de se evitar duplicatas. Após, foram lidos os resumos para a confirmação da relevância do tema abordado e finalmente os artigos selecionados foram lidos por completo para a sistematização dos resultados apresentados por eles. Como critério de inclusão os artigos deverão ser originais ou de revisão nas revistas de reconhecimento científico e devem apresentar confiabilidade, explanando o tema de forma adequada. E como critério de exclusão, os artigos que apresentem suas publicações anteriores ao ano de 2017, sendo utilizados apenas os encontrados dentro do intervalo dos últimos 05 anos.

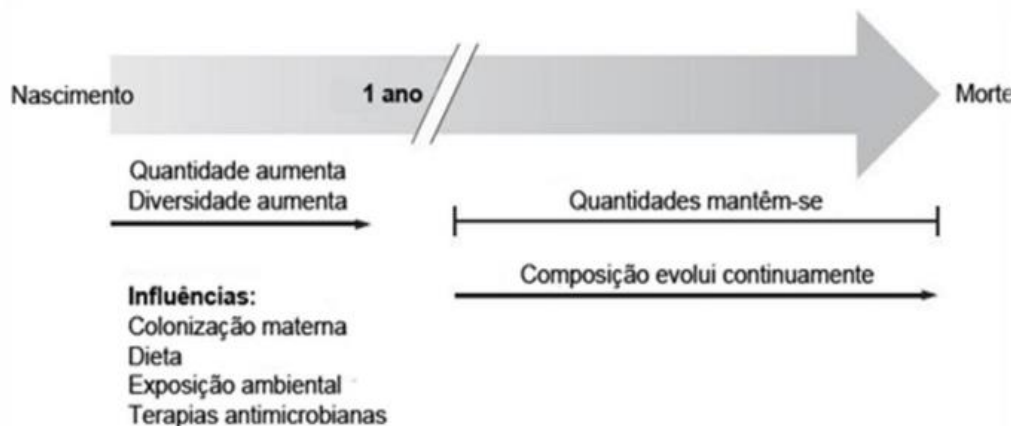
## **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **3.1 - Microbiota Intestinal**

O trato gastrointestinal (TGI) é o segundo maior sistema do corpo e um complexo ecossistema, onde as suas células interagem com os nutrientes provenientes da alimentação e com os microrganismos colonizadores, assegurando a

homeostasia intestinal, fazendo um papel protetivo contra doenças e infecções (CARDOSO, 2016).

Sabe-se que a instalação da microbiota intestinal se inicia logo após o nascimento, onde se tem o contato com os microrganismos materno. Bebês nascidos de parto normal apresentam um microbioma mais diverso e saudável em relação aos bebês nascidos de parto cesáreo. Somente a partir dos próximos anos de vida, essa microbiota desenvolve e permanece em interação permanente com os microrganismos do meio ambiente (Figura 1) (ARAÚJO, et al. 2019).



Alterações da microbiota intestinal ao longo da vida. A microbiota intestinal tem seu primeiro contato com os microrganismos na hora do parto e apresenta mudanças ao longo da vida dos indivíduos. Essa mudança pode ser influenciada pela própria colonização materna, dieta, exposição ambiental e medicamentos antimicrobianos. **Fonte:** Adaptado de Serikov, 2010.

O ecossistema do TGI é composto de inúmeros gêneros, espécies e cepas bacterianas que promovem uma variedade de atividades metabólicas, entre eles: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Clostridium* e *Lactobacillus*. Contudo, a parede intestinal abriga tanto as bactérias benéficas quanto as patogênicas, sendo necessário um equilíbrio entre essas populações. Quando a integridade da parede intestinal fica comprometida, há um desequilíbrio entre essas bactérias, favorecendo assim a proliferação dos patogênicos e consequentemente a falta da resposta imunitária do indivíduo (hospedeiro) (ALMEIDA, et al. 2009). Dessa forma, a microbiota saudável influencia diretamente no organismo, na modulação do sistema imunológico e na saúde intestinal (SOUZA, BRENTGANI, 2016).

Região do TGI	pH da região do TGI	Conteúdos principais da região	Números de células bacterianas / grama existentes no conteúdo de cada região do TGI	Populações bacterianas
Estômago	1-2	Pepsina, amilase (apartir das glândulas salivares), muco	$<10^3$	Lactobacilli Streptococci
Intestino delgado Duodeno Jejuno Íleo	6-7	Enzimas pancreáticas, bicarbonato, sais biliares, muco	$10^{+7}$	Lactobacilli <i>Echerichia coli</i> <i>Enterococcus faecalis</i>
Intestino grosso Cólon Ascendente Cólon Descendente	5-7	Bicarbonato, muco	$10^{10-12}$	Bactéria ácido-lática, <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i>

Composição microbiana do trato gastrointestinal. O trato gastrointestinal é composto de uma variedade de espécies, gêneros e cepas bacterianas, benéficas e patogênicas, que em equilíbrio mantem a homeostase do organismo. **Fonte:** Adaptado de Prakash, 2011b.

Cada indivíduo abriga a sua população única de composição bacteriana e essa sofre influência de diversos fatores, como idade, estresse, uso de antibióticos, exposição excessiva a toxinas ambientais, pH, fatores genéticos, alimentação (da ingestão até a excreção do material fecal) e entre outros (ZHANG, et al., 2015).

No ato de se alimentar, o processo de digestão do alimento se inicia na boca, durante a mastigação, no contato com a saliva onde é liberado a enzima digestiva (realiza a primeira digestão do amido) e a partir disso, são sucessivos outros processos, como também das células de defesa (imunoglobulina – IgA), que são capazes de promover a neutralização de possíveis microrganismos presentes nos alimentos (SOUZA, BRENTEGANI, 2016).

Contudo, para a completa digestão e absorção dos alimentos, é necessário a presença de nutrientes para a formação das enzimas digestivas, hormônios reguladores, entre outros. A simples ingestão do alimento não garante a sua completa absorção e biodisponibilidade de nutrientes. Portanto, são necessárias condições adequadas para os nutrientes serem aproveitados de forma correta como “matéria prima” para as funções estruturais e funcionais do organismo (CARREIRO, 2006).

As bactérias intestinais auxiliam na biodisponibilidade dos nutrientes provenientes da alimentação como também estão envolvidos em diversas atividades metabólicas. Uma dieta equilibrada pode influenciar diretamente no funcionamento do intestino e de suas interações, essas devem contar com a presença de fibras solúveis, insolúveis, alimentos probióticos, prebióticos, como também uma balanceada harmonia entre os macros e micros nutrientes (SANTOS, RICCI, 2016).

A ingestão de alimentos fontes de probióticos e prebióticos modulam a saúde da microbiota intestinal humana desde o início da vida, agindo de forma preventiva e terapêutica (SILVA, MARSI, 2016). Os próbióticos se constituem de produtos lácteos, que apresentam microrganismos vivos em sua composição e são representados principalmente pelos *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (STURMER et al., 2012; FERREIRA, 2014). Esses microrganismos se nutrem de ingredientes que foram parcialmente degradados pelas enzimas digestivas, isso os torna indisponíveis aos patógenos e por consequência, impedem sua proliferação (THEOPHILO; GUIMARÃES, 2008).

Os prebióticos, diferentemente dos probióticos, são substâncias alimentares não digeríveis (encontrados naturalmente como carboidratos complexos) que auxiliam o hospedeiro a estimular o crescimento de espécies bacterianas no intestino (cólon), sendo capaz de alterar a microbiota colônica para uma microbiota bacteriana saudável. Os principais prebióticos são os frutooligosacarídeos (FOS) e a inulina, esses são conhecidos por sua fermentação colônica que produz ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) que auxiliam no intestino, controlando o pH do cólon (DENIPOTE; TRINDADE; BURINI, 2010).

A combinação entre os prebióticos e os probióticos forma os simbióticos com ação protetora e reguladora do organismo (FERREIRA, 2014).

Os microrganismos intestinais influenciam diretamente no sistema imunológico mucoso e sistêmico, contribuindo para a manutenção das células que estão presentes, como macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e linfócitos B produtores de anticorpos da classe IgA. Esses atuam em conjunto contra agentes fisiológicos ou patogênicos do ambiente (PERBELIN, et al. 2019).

### 3.2 - Sistema Imune

O sistema imune (SI) é uma complexa rede de células e mediadores que têm como objetivo proteger o hospedeiro/organismo contra ameaças de possíveis invasores (microrganismos patogênicos, parasitas, toxinas, entre outros). O organismo humano está diariamente exposto a uma diversidade de microrganismos, sendo necessário um sistema imune ativo e adaptável à diferentes comunicações e invasões (LUNDY, et al., 2015).

As respostas imunes demandam muita energia e a presença de nutrientes específicos para gerar respostas adequadas somente quando o indivíduo for exposto a uma situação de perigo, de forma que não sejam tóxicos para os demais tecidos do corpo humano. Uma vez que as respostas estão sendo insuficientes para proteger a homeostase do organismo, poderão produzir infecções agudas e crônicas incontroláveis (CHAPLIN, 2010).

O sistema imunológico é composto por órgãos chamados linfoides e seu conjunto é conhecido como Sistema Linfoide. Esses órgãos são classificados em primários (medula óssea e timo) e secundário (baço, nódulos linfáticos, os GALT e os MALT). Os MALT são tecidos associados à mucosa e os GALT são tecidos associados à mucosa do intestino (SEELEY et al., 2003; WILLEY et al., 2009).

Antes de qualquer resposta mais complexa durante um ataque do patógeno, temos uma primeira linha de defesa composta de uma barreira natural. Nesta linha está inclusa a pele, a mucosa e secreções como lágrimas e saliva. Na escassez dessa primeira linha, uma segunda e uma terceira entram em ação de forma mais acentuada. Primeiramente, qualquer resposta imune faz o reconhecimento do patógeno ou do material estranho que está sendo invasivo e, posteriormente, é elaborada uma reação dirigida ao invasor, com a finalidade de neutraliza-lo e elimina-lo. De forma geral, existem dois tipos de respostas imune: a inata e a adaptativa. A principal diferença entre esses dois tipos é na especificidade para um determinado patógeno e na eficiência da resposta adaptativa após alguns encontros subsequentes com o mesmo invasor (Tabela 1) (HIEMSTRA, 2007).

**Tabela 1.** Características da Imunidade Inata e Adaptativa.

<b>CARACTERÍSTICAS</b>	<b>RESPOSTA INATA</b>	<b>RESPOSTA ADAPTATIVA</b>
<b>Células</b>	Fagócitos (macrófagos, neutrófilos), células dendríticas, células K, mastócitos, células linfoides inatas	Linfócitos T e B
<b>Proteínas Do Sangue</b>	Sistema complemento, diversas lectinas e aglutininas	Anticorpos
<b>Barreiras</b>	Pele, mucosa epitelial, moléculas antimicrobianas	Linfócito presentes no epitélio, anticorpos secretados na superfície epitelial
<b>Tempo de Resposta</b>	Imediato	Dias
<b>Memória</b>	Não ou limitada	Sim

**Fonte:** Adaptado do Manual Nutrição e Imunidade - SBAN, 2021.

A resposta inata apresenta uma linha de defesa conservada, onde é encontrado mecanismos celulares e bioquímicos que já existiam antes do estabelecimento de uma infecção, como monócitos, macrófagos, neutrófilos e outros leucócitos (célula NK). Esses mecanismos são ativados rapidamente após o organismo ser invadido por um patógeno. Moléculas como lipopolissacarídeos (comumente encontradas na superfície das bactérias gram-negativas), constituem padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) que ativam essa resposta imune inata, por uma interação com diferentes receptores conhecidos como receptores de reconhecimento de padrões (RRP). Esse reconhecimento permite a liberação de citocinas pró-inflamatórias (interleucinas (IL-1), (IL-6) e fator necrose tumoral (TNF- $\alpha$ )) e ao mesmo tempo ativam mecanismos de defesa do organismo (Tabela 2) (BEUTLER, 2010).

**Tabela 2.** Características das células presentes na Resposta Inata

POPULAÇÕES DE CÉLULAS	FUNÇÃO PRINCIPAL
Mastócitos	Proteção da pele e da mucosa contra micróbios extracelulares.
Eosinófilo	Liberação granular em resposta a vermes e parasitas; induz secreção de muco.
Neutrófilo	Eliminação de bactérias e de fungos por fagocitose.
Célula NK	Mata vírus e células infectadas por bactérias intracelulares; vigilância de tumores.

**Fonte:** Adaptado de Lundy, 2015.

A resposta adaptativa apresenta receptores mais específicos para determinadas regiões do patógeno e esses estão presentes em células dos linfócitos T e B, que sofrem uma expansão clonal. A resposta adaptativa pode ser subdividida em dois outros tipos: A humoral e a celular (Tabela 3) (JANEWAY, 2002).

A humoral é mediada por anticorpos sintetizados por linfócitos do tipo B, esses reconhecem os antígenos do patógeno, neutralizam seus microrganismos e os “marcam” para serem eliminados, entrando em defesa comumente contra organismos extracelulares e suas toxinas. Em conjunto, a imunidade adaptativa celular é sintetizada pelos linfócitos do tipo T, entrando em defesa contra microrganismos intracelulares. Esses se multiplicam e sobrevivem dentro de fagócitos e outras células do organismo e ficam inacessíveis pelos anticorpos circulantes. Dessa forma, essa defesa promove a morte desses microrganismos dentro dos fagócitos ou a morte da própria célula infectada. A resposta imune adaptativa em geral, possui memória contra esses invasores e o seu tempo de resposta é maior que comparado à resposta inata (CRUVINEL, 2010).

**Tabela 3.** Características dos subtipos da Resposta Adaptativa.

CELULAR	HUMORAL
Mediadas por linfócitos T	Mediadas por linfócitos B
Ataca principalmente patógenos intracelulares	Ataca principalmente patógenos extracelulares
	Produz anticorpos
	Pode promover a destruição da célula infectada

**Fonte:** Adaptado do Manual Nutrição e Imunidade - SBAN, 2021.

A resposta imune humoral é mediada por glicoproteínas (formados por linfócitos B) conhecidas como anticorpos (Ac), que agem protegendo o hospedeiro/indivíduo através do processo de neutralização. Esses anticorpos também podem ser chamados de imunoglobulinas (Ig) e podem ser classificados correspondentes ao seu isotipo, ou seja, a classe que pertence a imunoglobulina. Existem cinco classes com função de anticorpo: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM (NOVARETTI, 2006).

A imunoglobulina M (IgM) é a mais expressa na membrana do linfócito B durante o seu desenvolvimento e principal da resposta primária aos antígenos (primeira classe presente na fase aguda dos processos imunológicos). A imunoglobulina G (IgG) é a considerada mais importante na resposta imune secundária e essa permanece na circulação após o processo imunológico. A imunoglobulina A (IgA) é a mais presente nas secreções exócrinas (saliva, lágrimas, suor) e confere a chamada imunidade local. A imunoglobulina E (IgE) possui baixas concentrações no sangue e é normalmente mais encontrada na superfície dos basófilos e mastócitos (ABBAS, 2012).

Para proteger o organismo, o sistema imune deve seguir no geral quatro fases: O reconhecimento imunológico; Reação dirigida ao invasor; Neutralização dos microrganismos e eliminação do patógeno ou da célula infectada (ABBAS, 2008).



### 3.3 – Relação Nutriente-Intestino-Imunidade

A alimentação saudável é considerada um fator significativo na determinação do estado de saúde e longevidade do indivíduo, visando atender todas as exigências do organismo. Os hábitos alimentares são adquiridos em função de aspectos culturais, socioeconômicos e psicológicos, mediante a necessidade do indivíduo e esse alimento, após ingerido, segue um ciclo de processos mecânicos e bioquímicos permitindo o aproveitamento de seus substratos (ALMEIDA, et al. 2009). Contudo, carências nutricionais são diretamente relacionadas ao comprometimento das respostas imunológicas e conseqüentemente, o desenvolvimento de diversas patologias (SOUZA, et al. 2021).

O epitélio intestinal está em constante exposição a diversos nutrientes provenientes dessa alimentação e de uma colonização de bactérias. O intestino e o tecido linfóide são essenciais na defesa imunológica, protegendo o organismo de patógenos e mantendo o equilíbrio entre as populações bacterianas presentes. Esse equilíbrio é evidente diante as populações de células apresentadoras de antígeno (APCs) e a sua desordem pode acarretar na ocorrência de diversas condições inflamatórias, como: Doença de Crohn, colite ulcerativa, síndrome do intestino irritável, enterite e entre outras (PLAZA-DIAZ, 2014).

As células epiteliais intestinais formam uma barreira mecânica entre o meio externo e o interno do indivíduo/hospedeiro. Nesse processo, também é possível detectar antígenos bacterianos e assim, regular a resposta imune inata e adaptativa por meio dos sinais emitidos pelos patógenos às células imunes adjacentes como macrófagos, células dendríticas e linfócitos que participam do sistema imunológico da mucosa intestinal (FORCHIELLI, 2005).

Determinados nutrientes específicos demonstram produzir efeitos relacionados à resposta imune inata e adaptativa. Diante disso, destaca-se a relação deles com três locais de ação: Integridade das mucosas, função de defesa celular e inflamação local ou sistêmica. A funcionalidade da mucosa tem relação direta com a primeira linha de defesa contra patógenos. Além disso, a biodisponibilidade de alguns substratos é essencial na manutenção e funcionalidade da mucosa intestinal. Entre alguns nutrientes, podem ser citados os ácidos graxos poli-insaturados, proteínas, vitamina A, vitaminas do complexo B, vitamina D, ferro, zinco e entre outros (CALDER, 2014).

Os ácidos graxos poli-insaturados (AGPI), mais especificadamente o ômega 3 (w-3) exerce função na modulação da resposta inflamatória, esses produzem

diferentes séries de eicosanoides, onde têm efeitos mediadores em relação à intensidade da inflamação (INNES, 2020).

As proteínas em quantidades insuficientes as necessidades do indivíduo, diminuem a capacidade das barreiras físicas e de suas funcionalidades. Os tecidos perdem aminoácidos, tem uma redução na concentração de anticorpos na mucosa e as microvilosidades do intestino perdem seu tamanho, fazendo com que o ambiente fique propício ao agressor. Proteínas antimicrobianas (defensinas, quimiocinas e lisozimas) desempenham um importante papel na prevenção e combate dos patógenos. Além disso, participam de outras atividades biológicas (apoptose, cicatrização) e na interação com micronutrientes (vitaminas e minerais), e a sua deficiência contribui para o processo de desnutrição onde a maioria dos mecanismos de defesa ficam ineficientes (WANG, 2014).

A deficiência do ferro é a carência mais prevalente no mundo e capaz de ocasionar efeitos irreversíveis no desenvolvimento humano. Esse nutriente participa da composição de várias proteínas, incluindo enzimas, mioglobina e hemoglobina e sua carência está relacionada com a diminuição da proliferação das células T, juntamente com o menor número de citocinas e da capacidade fagocitária dos neutrófilos relacionados, respectivamente, com a resposta imune adaptativa e inata (BIASEBETTI, et al, 2018).

O zinco, encontrado em laticínios, carnes, frutos do mar e cereais, é um oligoelemento essencial para o crescimento, desenvolvimento e função imunológica do organismo. Esses agem diretamente nas atividades das células T auxiliaadoras, no retardamento da hipersensibilidade e na produção de interleucina 2 (IL-2) (MACDONALD, 2000; ROSENKRANZ et al., 2015).

A vitamina A, encontrada principalmente no fígado, na gema do ovo e no leite, é necessária na integridade estrutural e funcional da mucosa intestinal, relacionada diretamente nas células envolvidas na imunidade inata e humoral. A sua deficiência reduz a contagem de e leucócitos no sangue periférico e da imunocompetência (GOMBART, 2020).

Algumas vitaminas do complexo B como B6, B12 e folato impactam na diferenciação e proliferação de linfócitos, bem como a migração dessas células para o intestino (manutenção da barreira intestinal) (SAEED, 2016).

A vitamina C é encontrada em muitas frutas, legumes e verduras e age como antioxidante, reforçando o efeito de outras vitaminas, como a vitamina E e a glutathiona.

Atua em várias funções relacionadas a resposta imune, favorecendo a barreira contra o ataque de patógenos. Além disso, a vitamina C presente nos neutrófilos pode auxiliar na quimiotaxia e na fagocitose. Em linfócitos auxiliam na diferenciação e proliferação de células T e B e a sua deficiência afeta significativamente no estado nutricional do indivíduo (CARR, MAGGINI, 2017).

A vitamina D expressa grande importância na modulação da resposta imune inata e adaptativa. Pode ser encontrada em alimentos como óleo de peixe, óleo de fígado de bacalhau e gema de ovo, porém sua ação é sintetizada a partir da exposição solar. O seu receptor é expresso em neutrófilos, macrófagos e células dendríticas e após estímulos específicos, é induzido em linfócitos. O calcitriol, o hormônio que se liga ao receptor da vitamina D induzindo sua ação, ativa respostas antimicrobianas eficazes contra vírus e bactérias, também sendo responsável por modificar a microbiota intestinal e reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias (JOLLIFFE, 2013).

A vitamina E é comumente encontrada numa variedade de alimentos de origem vegetal e a sua deficiência está diretamente ligada a vários aspectos da resposta imune, entre eles a imunidade mediada por células B e T. Possuem efeito antioxidante que protegem as membranas celulares de danos (integridade das barreiras epiteliais) e participam da proliferação de linfócitos e na atividade citotóxica das células NK (GOMBART, 2020).

Outro nutriente conhecido por sua propriedade antimicrobiana é o Cobre, além disso participa da síntese e proliferação de células T e na produção dos anticorpos. Ademais, a contagem de neutrófilos no sangue periférico é reduzida comparada a situação de uma deficiência do Cobre. Entretanto, sua absorção gastrointestinal compete com o Zinco, sendo necessário um equilíbrio entre ambos os nutrientes (JAYAWARDENA, et al., 2020).

O selênio é um elemento essencial para o sistema antioxidante intracelular. Antagônico a outros minerais, como cobre e zinco que atuam como cofatores, o selênio é inserido nas proteínas. As proteínas contendo selênio são chamadas de selenoproteínas e a sua principal função é na atenuação do estresse oxidativo e da resposta inflamatória. Esse mineral também participa da produção de imunoglobulinas IgG e IgM, exercendo função na proliferação das células T e na eliminação viral (ALPERT, 2017).

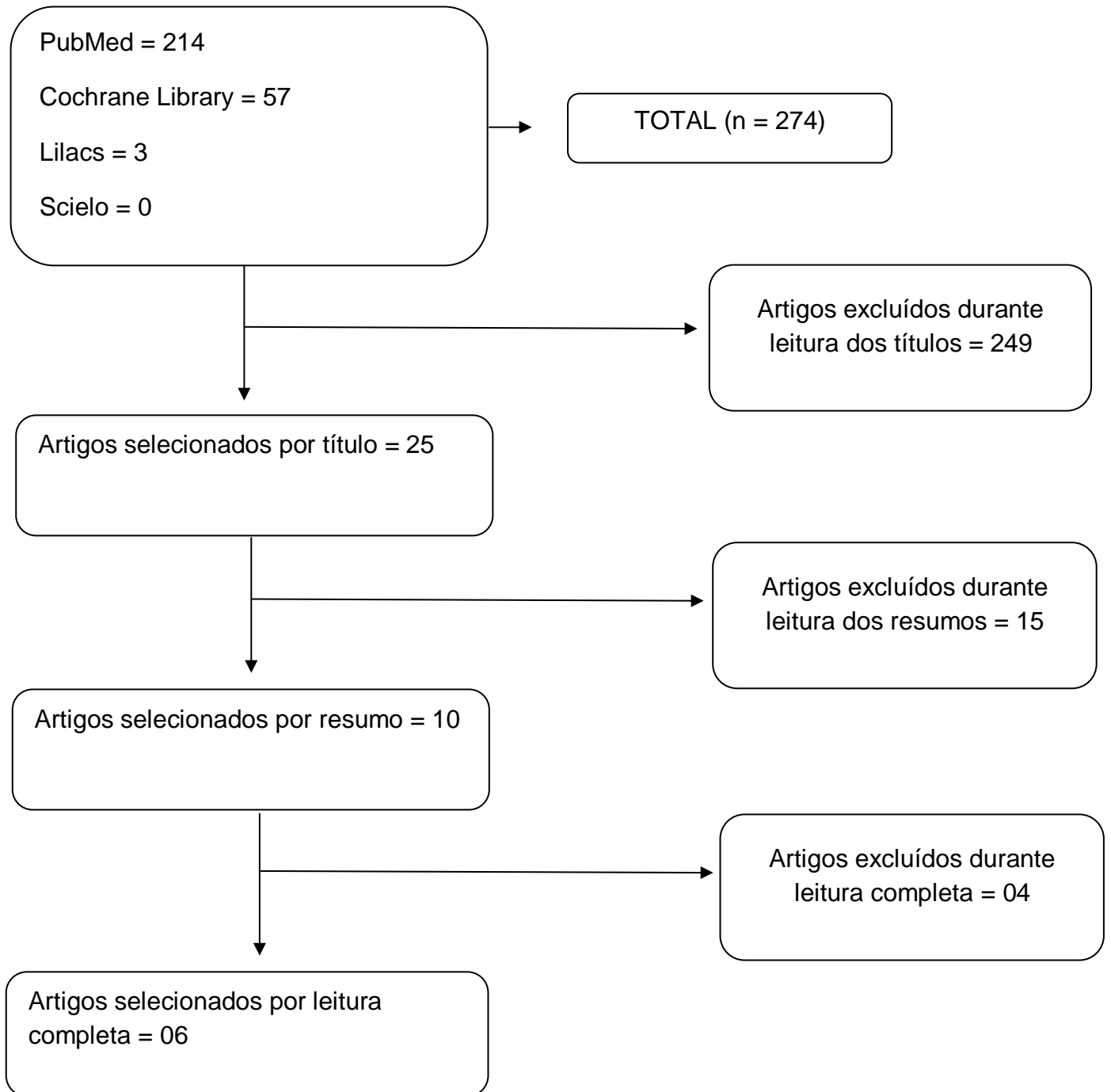
#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após o cruzamento de dados, foram encontrados 274 artigos por meio da busca nas bases de dados dentro do período de estudo através dos critérios de inclusão e exclusão pré-definidos na metodologia. Após a leitura dos títulos, 25 artigos foram selecionados (10,1%). Adiante, após a leitura dos resumos, 14 artigos foram selecionados (56%). E ao final, após a leitura completa desses, foram selecionados 06 artigos (42,9%). Na tabela 4 foram descritos o quantitativo dos artigos mediante sua base de dados, como também foi organizado um fluxograma com as informações de acordo com cada etapa feita para sistematização dos resultados, conforme mostrado na figura 3. Todos os artigos afinal selecionados estão sintetizados no quadro 1.

**Tabela 4.** Quantitativo dos artigos encontrados e selecionados de acordo com as bases de dados utilizadas.

<b>BASE DE DADOS</b>	<b>ARTIGOS ENCONTRADOS</b>	<b>ARTIGOS SELECIONADOS</b>
<b>PubMed</b>	214	27
<b>Cochrane Library</b>	57	4
<b>Lilacs</b>	3	0
<b>SciELO</b>	0	0

**Figura 3.** Fluxograma das etapas elaboradas para seleção dos estudos incluídos na revisão.



**Quadro 1.** Apresentação da síntese dos artigos.

<b>TÍTULO DO ARTIGO</b>	<b>AUTOR E ANO</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>PRINCIPAIS RESULTADOS</b>
<b>Gut Microbiota- Targeted Diets Modulate Human Immune Status</b>	Wastyk, et al. 2020	Avaliar diferentes tipos de dietas e como cada uma influencia sobre o microbioma intestinal e o sistema imunológico em adultos	Os resultados concluíram que ambas dietas (com alimentos altamente fermentados ou ricos em fibras) demonstraram impacto positivo no combate da diminuição da diversidade do microbioma e na diminuição nos marcados inflamatórios gerados pela alimentação industrializada.
<b>Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition</b>	Rinninella, et al. 2019	Analisar o impacto da alimentação de acordo com sua composição e seu efeito sobre a diversidade da microbiota intestinal.	Os componentes alimentares influenciam diretamente na microbiota intestinal sendo a dieta ocidental (com excesso de gordura, açúcar e sal) a principal responsável por alterações na barreira intestinal e, conseqüentemente levando a casos de disbiose. Contudo, o consumo de polissacarídeos complexos, ômega-3, polifenóis e micronutrientes demonstram potencial benéfico à saúde por meio da modulação

dessa microbiota em desequilíbrio.

<b>Diet and Immune Function</b>	Childs, et al. 2019	Analisar o papel da nutrição ideal na funcionalidade das células do sistema imunológico.	O estudo coleta dados e busca uma melhor compreensão do papel dos nutrientes na função imunológica através de uma "nutrição sob medidas", onde esses exercem impacto positivo na produção de anticorpos e/ou imunoglobulinas (Ig).
<b>Diet-Microbe-Host Interactions That Affect Gut Mucosal Integrity and Infection Resistance</b>	Forgie, et al. 2019	Avaliar a intervenção dietética como ponto primordial para modificação do microbioma e resistência a patógenos.	Os resultados demonstram a influência dos componentes da dieta nas ações microbianas e, conseqüentemente, ação na imunidade do hospedeiro. Através de uma alimentação balanceada, os componentes que não absorvidos são capazes de influenciar nas populações microbianas e sua fermentação contribui indiretamente na resistência à infecções. No geral, a interação de micros e macros nutrientes, recomendados individualmente, são capazes de restaurar

a homeostase intestinal.

- Diet, Probiotics and Physical Activity: The Right Allies for a Healthy Microbiota** Divella, et al. 2021
- Analisa a relação entre bons hábitos de vida, alimentação e atividade física na microbiota intestinal e nas condições imunológicas.
- O estudo analisa e evidencia a microbiota intestinal como novo objetivo potencial para melhora, tratamento e resultados de saúde a longo prazo. Dessa forma, a dieta com presença de prebióticos e probióticos, bem como exercícios moderados são considerados métodos eficazes na melhoria do bem-estar e redução de futuras recorrências.
- Malnutrition and Dietary Habits Alter the Immune System Which May Consequently Influence SARS-CoV-2 Virulence: A Review** Foolchand, et al. 2022
- Investigar as alterações no sistema imunológico devido à instabilidade da microbiota intestinal em períodos de recorrência do vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).
- O presente estudo enfatiza a importância das escolhas alimentares e sua influência no sistema imunológico. Foi observado que a diversidade da microbiota intestinal determina o curso de infecções e doenças, dessa forma afetam diretamente a vulnerabilidade ao SARS-CoV-2. As recomendações seguem o padrão do aumento de vitaminas, onde



apresentam papel nas reações imunes adaptativas e inatas, sustentando o crescimento das células T. Em conjunto, é recomendado a ingestão de minerais, alimentos ricos em fibras, probióticos, consumo de vegetais e frutas.

De acordo com Wastyk et al (2019), foi realizado um estudo com o objetivo de avaliar o efeito de diferentes dietas sobre o microbioma intestinal e o sistema imunológico em adultos. O estudo foi baseado numa intervenção dietética de 10 semanas (protocolo total de 17 semanas com pré e pós-intervenção) na qual os participantes foram divididos em dois grupos e cada um seguiu uma base de dieta: Uma rica em fibras ou uma rica em alimentos altamente fermentados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Assuntos Humanos da Universidade de Stanford e foi encaminhado a primeira fase, onde foram coletadas amostras de sangue e fezes para análise de pré-intervenção com duração de 3 semanas. Adiante, a fase de manutenção se manteve por 6 semanas onde os participantes mantiveram o alto nível de consumo de fibras ou alimentos fermentados e logo após, foi iniciado a análise de pós-intervenção onde novas amostras foram avaliadas quanto à composição da microbiota, função e produção metabólica. O estudo concluiu que como resultado primário, não houve grandes diferenças entre ambas as dietas na resposta de citocinas da linha de base até o final da intervenção. Entretanto, várias mudanças foram observadas nos resultados secundários e exploratórios durante a intervenção dietética, entre eles: Diminuição nos marcadores inflamatórios e aumento na diversidade da microbiota.

Rinninella et al (2019), desenvolveram uma revisão com o intuito de focar no impacto dos componentes alimentares (macros e micronutrientes) como também os hábitos alimentares modernos na composição da microbiota, de forma que defina a "dieta ideal" para uma modulação saudável dessa microbiota. Sua revisão parte do embasamento teórico que apresenta o fundamental impacto da composição alimentar

na diversidade da microbiota intestinal. Foi apresentado que a alta ingestão de gordura saturada, açúcar e sal beneficia o crescimento das bactérias consideradas patogênicas e leva a potenciais alterações na barreira intestinal e conseqüentemente nas células imunes. Esse hábito é observado frequentemente no consumo da dieta ocidental. Contudo, a dieta mediterrânea, que enfatiza o consumo de polissacarídeos complexos, ômega-3, polifenóis e micronutrientes podem ser associados ao crescimento das bactérias benéficas, conjuntamente com o estímulo na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e modulação da microbiota intestinal. A revisão conclui e traz como proposta que uma abordagem nutricional personalizada pode modular e restaurar uma microbiota intestinal saudável.

Os nutrientes provenientes de uma alimentação saudável possuem interação direta com as células do sistema imunológico, de forma que proporcione suporte em sua função perante as respostas contra patógenos e mantenham a manutenção do que é chamado de "imunidade". Uma revisão da literatura foi realizada por Childs et al (2019) com o intuito de explicitar uma melhor compreensão do papel da dieta e dos nutrientes na função imunológica. Dentre os pontos apresentados destaca-se o uso de prebióticos e probióticos nas intervenções dietéticas e modulação do microbioma intestinal, o papel antioxidante da vitamina E no organismo e conseqüentemente, suas inúmeras funções imunológicas e como a desnutrição prejudica a resposta imunológica em resultado da deficiência calórica e proteica.

Segundo Forgie et. Al (2019) uma das principais causas de morbidade e mortalidade mundialmente são as doenças infecciosas entéricas. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, elas são uma das 10 principais causas de morte, levando a mais de dois bilhões de casos e um milhão de mortes em todo o mundo em 2010. O hospedeiro possui uma resistência a patógenos invasores requerendo uma regulação rígida do ambiente gastrointestinal, mantida por meio de uma relação sinérgica entre o sistema imunológico do hospedeiro e o microbioma. A interrupção da homeostase intestinal de um hospedeiro, incluindo insultos da dieta, estresse, tratamento com antibióticos e medicamentos, alergias, câncer e doenças relacionadas podem deixar o hospedeiro vulnerável a patógenos entéricos agravando o quadro.

A mudança de dieta deve ser considerada uma ferramenta valiosa para manipular o eixo hospedeiro-micróbio para ajudar a manter a homeostase intestinal e a resistência à infecção. Componentes da dieta, como carboidratos, lipídios, proteínas, fitoquímicos, minerais e vitaminas têm propriedades estruturais e químicas

(físico-químicas) únicas que influenciam a resistência ao patógeno do hospedeiro direta e indiretamente através do microbioma. Os estudos comprovam que as intervenções dietéticas incluem dietas elaboradas com macro e micronutrientes que stressam e protegem o ambiente gastrointestinal, de modo a fornecer uma avaliação adequada desse componente dietético no hospedeiro. Em geral, uma dieta balanceada de SFA, MUFA, MACs, proteínas, fitoquímicos, vitaminas e minerais com fontes limitadas de n-6 PUFAs que são essenciais para a função metabólica e imunológica adequada, carboidratos simples que são substratos energéticos essenciais para o sistema nervoso central e os glóbulos vermelhos e são necessários para manter o equilíbrio energético celular após aumentos sustentados da atividade metabólica, BAPs e ferro pode ajudar a restaurar a homeostase intestinal em indivíduos comprometidos.

Vários estudos científicos destacam as escolhas nutricionais e a prática de exercícios adequados, associados a técnicas de respiração e meditação, como essenciais para retardar os processos de envelhecimento, promover uma expectativa de vida mais saudável e longa, prevenir doenças crônicas típicas de nossa sociedade ou facilitar seu tratamento, de forma que promova qualidade de vida, conclui Divella et. al (2021). Por sua capacidade de criar relações com o organismo e modular processos fisiopatológicos, a microbiota intestinal representa um elemento significativo para a saúde humana. Consiste em um grupo de bactérias não patogênicas que desempenham funções físico-químicas específicas.

A microbiota intestinal pode ser pensada como um novo objetivo potencial para melhorar a eficácia do tratamento e os resultados de saúde a longo prazo, reeducando o metabolismo do paciente, a sinalização molecular e as respostas imunes de maneira benéfica. Tem a capacidade de limitar o aparecimento de múltiplos efeitos colaterais associados ao tratamento de doenças inflamatórias, como câncer e doença inflamatória intestinal crônica, intervindo na regulação da microbiota intestinal, tornando as terapias mais bem-sucedidas e toleráveis. Com uma dieta, prebióticos e probióticos, bem como exercícios moderados e aeróbicos, podem ser considerados métodos eficazes para melhorar o pré-tratamento da microbiota intestinal e mitigar o tratamento associado à doença ou disbiose, a fim de melhorar o bem-estar e reduzir a probabilidade de recorrência.

De acordo com Fooichand et. al (2022) as infecções virais respiratórias perturbam a microbiota intestinal, cuja é moldada por nossa dieta; portanto, um

intestino saudável é importante para o metabolismo ideal, imunologia e proteção do hospedeiro. A desnutrição causa diversas alterações no sistema imunológico, reprimindo as respostas imunes e aumentando a vulnerabilidade viral. Assim, melhorar a saúde intestinal com uma dieta rica em nutrientes de alta qualidade melhorará a imunidade contra infecções e doenças.

A pandemia do COVID-19 impõe um impacto social e econômico no mundo. O isolamento social, apesar de ser uma estratégia eficaz para evitar a propagação do vírus, causa ansiedade e depressão pela interação limitada com amigos e familiares. Nessas situações, a privação do sono, o estresse diário e a alimentação desequilibrada induzem a inflamação crônica que afeta negativamente o sistema imunológico. No entanto, a dieta e o estilo de vida podem influenciar a inflamação e, posteriormente, alterar as funções do sistema imunológico. Um estado nutricional equilibrado e escolhas alimentares saudáveis são importantes para gerenciar infecções virais, como as desencadeadas pelo SARS-CoV-2. Algumas recomendações para melhorar a nutrição do hospedeiro incluem o aumento de vitaminas, probióticos, alimentos ricos em fibras, consumo de vegetais e frutas.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com os estudos realizados e seus resultados, a microbiota intestinal apresenta uma diversa composição de microrganismos e suas interações metabólicas apresentam influência benéfica na resposta imune quando associadas à hábitos saudáveis.

As pesquisas acerca dos efeitos da relação intestino-imunidade se mostram evidentes sobre as variações da microbiota de acordo com as escolhas alimentares e a presença de nutrientes específicos, e dessa forma, modelam a integridade do sistema imunológico. Pequenas mudanças na alimentação se tornam um fator significativo na busca de longevidade e qualidade de vida.

É possível afirmar que a alimentação rica em probióticos, prebióticos, fibras, vitaminas e minerais apresentam efeitos sobre a colonização bacteriana e produzem funcionalidades relacionadas as respostas imune inata e adaptativa. Entre alguns nutrientes são citados: Vitaminas do complexo B, vitamina C, vitamina D, proteína, ferro, zinco e entre outros. Os resultados obtidos das pesquisas indicam, de modo

geral, que através de uma alimentação saudável é possível observar o aumento na diversidade da microbiota e diminuição de marcadores inflamatórios.

Sugere-se que novas pesquisas sejam feitas afim de avaliar mais profundamente a função de nutrientes específicos perante o microbioma e a produção de células de defesa.

## REFERÊNCIAS

- ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H., PILLAI, S., *Imunologia celular e molecular*. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H., PILLAI, S., *Imunologia celular e molecular*. 7° ed., Elsevier, 2012.
- ALMEIDA, L.B. et al., Disbiose intestinal, **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, Belo Horizonte, MG. v. 24 (1): 58-65, 2009.
- ALPERT, P. The role of vitamins and minerals on the immune system. **Home Health Care Manag. Pract.** 2017, 29, 199–202
- ARAÚJO, D.G.S. et al. Alteração da microbiota intestinal e patologias associadas: importância do uso de prebióticos e probióticos no seu equilíbrio. V. 19, n. 4. ISSN 2447-2131 João Pessoa, 2019.
- AZAD, A.K. et al., Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. **Hindawi, BioMed Research International**. Volume 2018, Article ID 9478630, 8 pages <https://doi.org/10.1155/2018/9478630>
- BEUTLER B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol* 2004;40(12):845- 59.
- BIASEBETTI, M.B.C, et al., Relação do Consumo de Vitaminas e Minerais com o Sistema Imunitário: Uma breve revisão, *Visão Acadêmica*, Curitiba, v.19, n.1, Jan. - Mar./2018 - ISSN 1518-8361.
- CAPÍK, I. Periodontal health vs. various preventive means in toy dog breeds. **Acta Veterinária Brunensis, Košice**, v. 79, n. 4, p. 637-645, 2010
- CRUVINEL, W.M. et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia** [online]. 2010, v. 50, n. 4 Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000400008>>.
- CARDOSO, D.S.C. Microbiota, probióticos e saúde. 2016. 64 f. Dissertação (Mestrado em Medicina), Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2016.

- CALDER, P.C., Biomarkers of immunity and inflammation for use in nutrition interventions: **International Life Sciences Institute European Branch work on selection criteria and interpretation. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.** 2014;14(4):236-44.
- CARR, A.C., MAGGINI, S., (2017). Vitamin C and immune function. **Nutrients** 2017;9(11): 1211
- CARREIRO, Denise Madi. Entendendo a importância do processo alimentar. São Paulo, 2006.
- CHAPLIN D.D., Overview of the immune response. **J Allergy Clin Immunol.** 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S3-23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.980. PMID: 20176265; PMCID: PMC2923430.
- DAVIDISON, P., CARVALHO, G., Ecologia e Disbiose Intestinal. In: PASCHOAL, V; NAVES, A; FONSECA, A. B. B.L. Nutrição Clínica Funcional: Dos princípios à prática clínica. São Paulo. **VP Editora**, p. 142- 169, 2008.
- DENIPOTE, F.G; TRINDADE, E.B. S.M; BURINI, R.C. Probióticos e prebióticos na atenção primária ao câncer de cólon. **Arquivos de Gastroenterologia.** v. 47, n. 1, p.93- 97. São Paulo, 2010.
- FERREIRA, G.S., Disbiose intestinal: aplicabilidade dos prebióticos e dos probióticos na recuperação e manutenção da microbiota intestinal, Centro Universitário Luterano de Palmas. Palmas, TO, 2014.
- FONSECA, F. C. P.; COSTA, C.L. Influência da nutrição sobre o sistema imune intestinal. **Ceres Nutrição e Saúde**, v. 5, n. 3, p. 163-174, 2010.
- FORCHIELLI, M.L., WALKER, W.A., The role of gut-associated lymphoid tissues and mucosal defence. **Brit J Nutr** 2005;93(Suppl1):S41-S48.
- GOMBART, A.F., PIERRE, A., MAGGINI S. (2020). A review of micronutrients and the immune system working in harmony to reduce the risk of infection. **Nutrients** 2020;12(1):236
- FUJII, Christiane. Intestino: seu aliado para fortalecer a imunidade. **Christiane Fujii.** Florianópolis/ SC. Abril, 2020. Disponível em: < <https://christianefujii.com.br/intestino-seu-aliado-para-fortalecer-a-imunidade/>>
- GUARNER, F. Enteric flora in health and disease. **Digestion**, v.73, n.1, p.5-12, 2006.
- HIEMSTRA P.S., The role of epithelial  $\beta$ -defensins and cathelicidins in host defense of the lung. **Exper Lung Res** 2007;33: 537–42.

- INNES, J.K., CALDER, P.C., Marine Omega-3 (N-3) fatty acids for cardiovascular health: An update for 2020. **Int J Mol Sci** 2020;21(4):1362.
- Janeway CA, Medzhitov R. Innate immunity recognition. **Annu Rev Immunol** 2002; 20:197-216.
- JAYAWARDENA, R., SOORIYAARACHCHI, P., CHOURDAKIS, M. et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev** 2020;367:328.
- JOLLIFFE, D.A., GRIFFITHS, C.J., MARTINEAU, A.R. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. **J Steroid Biochem Mol Biol** 2013;136:321
- LOZUPONE, C. A. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**, v. 489, p. 220-230, 2012.
- LUNDY, S.K., et al., Introduction to clinical immunology: overview of the immune response, autoimmune conditions, and immunosuppressive therapeutics. **ACP Medicine**. 2015.
- MACDONALD, R. S. The Role of Zinc in Growth and Cell Proliferation. **The Journal of Nutrition**, v. 130, n. 5, p. 1500S-1508S, 2000.
- MORAES ACF, et al. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2014;58/4.
- NOVARETTI, M.C.Z. Sistema de Grupo Sanguíneo ABO. **Hematologia Hemoterapia**. 1: 36-16, 2006.
- PERBELIN, A.S., SILVA, C.V., MELLO, E.V.S.L, SCHNEIDER. L.C.L., O papel da microbiota como aliada no sistema imunológico. **Arquivos do MUDI**, v 23, n 3, p. 345-358, 2019.
- PLAZA-DIAZ J., GOMEZ-LLORENTE C., FONTANA, L. et al., Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics. **World J Gastroenterol** 2014;20(42):15632-15649.
- PRAKASH, S. et al. (2011b). The Gut Microbiota and Human Health with an Emphasis on the Use of Microencapsulated Bacterial Cells. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, vol. 2011, pp. 1-12.
- SANTOS, K.E.R., RICCI, G.C.L., Microbiota Intestinal e Obesidade. **Revista Uningá Review**. vol.26, n.1, pp.74 - 82. Abr – Jun, Maringá, 2016.

- SAEED, F., NADEEM, M., AHMED, R.S., et al. (2016). Studying the impact of nutritional immunology underlying the modulation of immune responses by nutritional compounds a review. **Food Agricultural Immunol** 2016;27(2): 205-29.
- SEELEY, R.R., STEPHENS, T.D., TATE, P. (2003b). Sistema Linfático e Imunidade. In: Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (Eds.). **Anatomia e Fisiologia, 6ª Edição**. Loures, Lusociência, pp. 783-824.
- SANZ, Y.; SANTACRUZ, A.; DE PALMA, G. Insights into the roles of gut microbes in obesity. **Interdiscip perspect infect dis**, v.2008, n.2008, p. 1-9, 2008.
- SEKIROV, I. et al. (2010). Gut Microbiota in Health and Disease. **Physiological Reviews Published**, vol. 90, pp. 859-904.
- SILVA, N.C., MARSI, T.C.O. Papel da Alimentação na Modulação da Microbiota Intestinal. XX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XVI Encontro Latino Americano de Pós Graduação e VI Encontro de Iniciação à Docência – Universidade do Vale do Paraíba, p. 1-4, 2016.
- SOUZA, J.P., BRENTGANI, L.M. A influência da alimentação sobre a microbiota intestinal e imunidade. **Cad. Naturol. Terap. Complem.** v. 5, n. 8, 2016.
- SOUZA, L.O. et al. Importance of food in improving immunity in front of COVID-19. **Brazilian Journal of Development**, Curitiba, v.7, n.3, p. 29842-29852. Mar 2021.
- STURMER, S. E., et al. A importância dos probióticos na microbiota intestinal humana. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 27, n. 4, p. 60-68. Fev. 2012.
- THEOPHILO, I. P. P; GUIMARÃES, N. G. Tratamento com probióticos na síndrome do intestino irritável. **Comunicação em Ciências da Saúde**, v.19, n.3, p.271-281. Brasília, 2008.
- WANG, G., Human antimicrobial peptides and proteins. **Pharmaceuticals** 2014;7(5):545-94.
- WILLEY, J.M., SHERWOOD, L.M., WOOLVERTON, C.J., (2009). Nonspecific (innate) Host Resistance, **Prescott's Principles of Microbiology**, 7ª Edição. McGraw-Hill Higher Internacional Education, pp. 656-677.
- ZHANG, Y. J. et al. Impacts of Gut Bacteria on Human Health and Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**. v.16, n.4, p.7493–7519. Hong Kong, 2015.