

UNIVERSIDADE VEIGA DE ALMEIDA

**PROBIÓTICOS COMO ESTRATÉGIA NUTRICIONAL
NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL
NA IMUNOSSENESCÊNCIA**

ELIZABETH OLIVEIRA FLORES DA SILVA

Rio de Janeiro

2018

ELIZABETH OLIVEIRA FLORES DA SILVA

**PROBIÓTICOS COMO ESTRATÉGIA NUTRICIONAL NA
MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA
IMUNOSSENESCÊNCIA**

Trabalho de Conclusão de curso apresentado por
Elizabeth Oliveira Flores da Silva à banca
avaliadora do curso de Nutrição da Universidade
Veiga de Almeida como exigência parcial para
obtenção do título de Bacharel em Nutrição, sob
orientação da Prof^a Dr^a Betina Schmidt

Rio de Janeiro

2018

Silva, Elizabeth

Probióticos como estratégia nutricional na modulação da microbiota intestinal na imunossenescência – Elizabeth Oliveira Flores da Silva; Rio de Janeiro; 2018; 45p.

Monografia apresentada na Universidade Veiga de Almeida para obtenção do grau em Nutrição.

Prof.^a Dr.^a Betina Schmidt

1. Probióticos. 2. Microbiota Intestinal. 3. Imunossenescência. 4. Idoso

Universidade Veiga de Almeida

**PROBIÓTICOS COMO ESTRATÉGIA NUTRICIONAL NA
MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA
IMUNOSSENESCÊNCIA**

Elizabeth Oliveira Flores da Silva

Aprovada por:

Prof.^a Dr.^a Betina Schmidt

Prof.^a Nelzir Trindade Reis – Docente em Nutrição Clínica

Rio de Janeiro

2018

*Ao meu marido e filhos, pelo carinho e apoio
incondicionais, sempre.*

Mesmo quando tudo parece desabar, cabe
a mim decidir entre rir e chorar...

Cora Coralina

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Betina Schmidt, pela solicitude, tranquilidade e confiança em meu trabalho.

À Deus, por me acompanhar nos momentos mais difíceis.

E aos meus queridos amigos, por todo o suporte conferido nos momentos de angústia e preocupação.

RESUMO

SILVA, E.O.F. **Probióticos como estratégia nutricional na modulação da microbiota intestinal na imunossenescência**. 2018. 44p. Trabalho de Conclusão de Curso. Graduação em Nutrição. Universidade Veiga de Almeida. RJ. 2018.

O objetivo desta revisão foi avaliar o equilíbrio da microbiota intestinal através do consumo de probióticos minimizando as intervenções que acometem a imunossenescência. Esta revisão de literatura buscou para a pesquisa artigos contidos na base de dados como SCIELO, Google Acadêmico, Science Direct e PUBMED, além de livros, revistas e documentos regulatórios, abrangendo o período de 2002 a 2018. Evidências literárias mais assertivas, com o consumo de probióticos, foram encontradas no que tange sobre a função imunológica, apresentando também outras evidências em relação ao seu consumo e funcionalidades, no entanto, se faz necessário desenvolver mais estudos e pesquisas a fim de avaliar a eficácia de consumo dos probióticos associado aos prebióticos, no que se refere a quantidades adequadas, tipos de cepas ou estirpes e tempo de uso, para a verificação da repercussão no bem-estar e qualidade de vida dos idosos.

Palavras-chave: probióticos; microbiota intestinal; imunossenescência; idoso

ABSTRACT

The objective of this review was to assess the balance of intestinal microbiota, through the consumption of probiotics minimizing interventions that affect the immunosenescence. This literature review sought for research articles included in the database as SCIELO, Google Scholar, Science Direct and PUBMED, as well as books, magazines and regulatory documents, covering the period of 2002 to 2018. Literary evidence more assertive, with the consumption of probiotics have been found regarding on immune function, showing also other evidence in relation to your consumption and features, however, it is necessary to develop more studies and research in order to assess the effectiveness of probiotics consumption associated with Prebiotics, as regards adequate amounts, types of strains or strains and speaking time, for verification of the impact on the well-being and quality of life of the elderly.

Keywords: probiotics; gut microbiota; immunosenescence; elderly

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AGA	Avaliação Geriátrica Abrangente
AGCC	ácidos graxos de cadeia curta
APC	células apresentadoras de antígeno
CD	célula dendrítica
CHO	carboidrato
DC	doença de Crohn
FOS	fruto-oligossacarídeo
GI	gastrintestinal
GOS	galacto-oligossacarídeo
HDL	lipoproteína de alta densidade (<i>high density lipoprotein</i>)
IG	imunoglobulina
IL	interleucina
LDR	leite desnatado reconstituído
LPS	lipopolissacarídeo
MALT	tecido linfoide associado a mucosas (<i>mucosa associated lymphoid tissue</i>)
NF _κ B	fator nuclear kappa B (<i>nuclear factor kappa B</i>)
QM	quilomícrons
RCU	retrocolite ulcerativa
TGI	trato gastrintestinal
TNF	fator de necrose tumoral (<i>tumour necrosis factor</i>)
TOS	<i>trans</i> -galacto-oligossacarídeo
UFC	unidades formadoras de colônia

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1-	Expectativa de vida ao nascer dos Brasileiros.....	17
Figura 2-	Mecanismo do sistema intestinal no envelhecimento.....	23
Figura 3-	Sistema imunológico mucoso.....	27
Figura 4-	Possíveis alterações do sistema imunológico no envelhecimento....	28
Quadro 1-	Critérios que definem microrganismos como probióticos.....	28
Quadro 2-	Conceitos e definições de probióticos, prebióticos, simbióticos.....	29
Quadro 3-	Principais mecanismos de absorção do cálcio em idosos.....	34
Figura 5-	Mecanismo de ação dos probióticos e os prebióticos como fatores bifidogênicos.....	36

LISTA DE TABELA

Tabela 1-	Distribuição dos microrganismos no TGI.....	19
-----------	---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 OBJETIVOS.....	17
2.1 Objetivo Geral.....	17
2.2 Objetivo Específico.....	17
3 METODOLOGIA.....	18
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	19
4.1 A população idosa.....	19
4.2 Microbiota intestinal.....	21
4.2.1 <u>Formação e função.....</u>	22
4.2.2 <u>Equilíbrio e desequilíbrio.....</u>	24
4.2.3 <u>Imunossenescência e microbiota intestinal.....</u>	26
4.2.4 <u>Modulação da microbiota intestinal.....</u>	29
4.3 Conceitos e Definições.....	30
4.3.1 <u>Probióticos.....</u>	31
4.3.2 <u>Prebióticos.....</u>	32
4.3.3 <u>Simbióticos.....</u>	32
4.4 Tipos e classificação.....	33
4.5 Formas de utilização.....	34
4.6 Evidências da funcionalidade.....	35
4.6.1 <u>Efeitos no sistema imunológico.....</u>	35
4.6.2 <u>Efeitos na constipação intestinal.....</u>	37
4.6.3 <u>Efeitos na saúde óssea.....</u>	37
4.6.4 <u>Efeitos na deficiência nutricional.....</u>	38
4.6.5 <u>Outros efeitos.....</u>	39
4.7 Mecanismo de ação.....	39
5 CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

Durante o processo de envelhecimento, ocorrem inúmeras modificações na estrutura biológica do organismo, sendo alterações morfológicas, bioquímicas, fisiológicas e psicológicas específicas com influências genéticas e ambientais características. No idoso as alterações acontecem, geralmente, aos poucos sem apresentar sintomas específicos, ou seja, de forma insidiosa. Entretanto, as patologias, quando evidenciadas, podem estar, naquele momento, bem avançadas ou desenvolvidas (MOTA *et al.*,2010).

Mudanças concomitantes na nutrição, aumento da incidência de doenças e uso correspondente de medicamentos com o avanço da idade modificam a composição da comunidade microbiana do trato gastrointestinal, sugerindo uma diminuição de anaeróbios e bifidobactérias e um aumento concomitante de enterobactérias na microbiota intestinal com o envelhecimento (TIIHONEN *et al.*,2010).

O desenvolvimento, diversificação estrutural e maturação funcional do repertório imunológico de mamíferos nas superfícies mucosas e no tecido linfóide sistêmico é um processo notavelmente dinâmico e contínuo, que começa no início da vida fetal e eventualmente culmina em grau variável de senescência ou morte celular com o avançar da idade (OGRA *et al.*,2010).

Segundo Pereira *et al.* (2015), imunossenescência é definida por inúmeras alterações no sistema imunológico quando associados ao envelhecimento, pois há maior predisposição nos idosos às infecções, falhas nas vacinas e, provavelmente, autoimunidade e neoplasias.

No momento que acontece uma intervenção na resistência às infecções, através do conjunto de células, tecidos e moléculas chamamos de sistema imunológico, e a reação integrada dessas células e moléculas aos microrganismos infecciosos chamamos de resposta imunológica. Portanto, a imunidade caracteriza-se por resistir a doenças, principalmente às infecciosas (ABBAS *et al.*,2013).

A imunossenescência e suas consequências conferem o entendimento essencial para prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças mais frequentes a partir de 60 anos (MOTA *et al.*,2010).

Conforme Agondi *et al.* (2012), a imunossenescência é o estado de função imunológica desregulada, nos idosos, que contribui para aumentar processos inflamatórios, câncer, doenças auto imunes e redução da resposta vacinal, ou seja, é um estado inflamatório crônico. O processo de envelhecimento altera ambos os tipos de imunidade, no entanto, a imunidade inata parece estar mais preservada. As células do sistema imunológico tem a

capacidade de renovarem-se a partir das células-tronco hematopoiéticas, porém, essa capacidade é diminuída com a idade.

O estado inflamatório crônico de baixo grau, que caracteriza a inflamação, que está ligado a maioria dos problemas de saúde relacionados à idade como: demência, Alzheimer ou aterosclerose, pode tornar o hospedeiro mais sensível aos micróbios intestinais, ou vice-versa, já que mudanças na composição da microbiota intestinal estão relacionadas à progressão de doenças e fragilidade na população idosa. A microbiota intestinal sofre alteração durante o envelhecimento com relação à proporção de Bacteroidetes vs. Firmicutes e reduz a contagem de bifidobactérias (MARTÍNEZ *et al.*,2014).

Estudos em populações de diferentes idades mostraram que, após o nascimento, a composição da microbiota gastrointestinal (GI) continua evoluindo, e isso parece ocorrer especialmente na velhice. Mudanças significativas na composição da microbiota GI em indivíduos idosos foram relatadas em relação à dieta, uso de drogas e os locais onde os idosos estão vivendo, isto é, em casas de comunidade ou em um hospital. Além disso, alterações na composição da microbiota na velhice têm sido relacionadas à imunossenescência e processos inflamatórios que são mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas vias de fragilidade. Ferramentas de avaliação multidimensional baseadas em uma Avaliação Geriátrica Abrangente (AGA) demonstraram ser úteis na identificação e mensuração da gravidade da fragilidade em idosos relacionada à microbiota GI (MELLO *et al.*,2016).

A alimentação é capaz de modular as condições do microambiente do trato gastrointestinal (TGI), como pH, tempo de trânsito intestinal e disponibilidade de substrato energético a ser utilizado pela microbiota. Assim como, é importante ressaltar de que forma essa alimentação é ingerida, pois ingestão por via enteral pode causar desequilíbrio na microbiota da via oral, já que os alimentos não transitam pela boca, e no envelhecimento, a quantidade e a composição da saliva produzida são modificadas, podendo refletir na composição da microbiota intestinal. Desta forma, a composição, a diversidade e a via de administração da alimentação influenciam na composição e na diversidade da comunidade microbiana intestinal que, consequentemente, afetam o estado de saúde dos idosos (CONCEIÇÃO *et al.*,2016).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), alimentos que em sua composição tenham microrganismos vivos capazes de modular a microbiota intestinal de maneira equilibrada e positiva promovendo efeitos benéficos à saúde do hospedeiro, são chamados de probióticos (BRASIL, 2002).

O processo de envelhecimento acarreta o desequilíbrio entre as bactérias saudáveis e patogênicas, ao passo que a ingestão de culturas probióticas que mais se destacam, quanto aos benefícios à saúde do idoso são: redução dos níveis de colesterol, modulação da absorção de amônia; síntese de vitaminas do complexo B e absorção de cálcio (TINOCO; FERREIRA, 2015).

Os estudos de Martínez *et al.* (2014), sugerem que a intervenção de probióticos e prebióticos em idosos não são muito abundantes, mas a maioria dos casos mostrou que as populações de *Bifidobacterium* podem ser eficientemente estimuladas com uma diminuição concomitante de Enterobactérias. Além disso, há demonstrações que os probióticos diminuíram a síntese de citocinas pró-inflamatórias que são sobre-reguladas em idosos, como interleucina (IL) -8, IL-6 ou fator de necrose tumoral, entre outros, e aumentaram os níveis de linfócitos ativados, células assassinas naturais, atividade fagocitária e até mesmo uma resposta maior à vacinação contra influenza. Isto sugere que a microbiota intestinal pode melhorar a resposta imune adaptativa e reduzir as secreções inflamatórias, compensando, portanto, os efeitos da imunossenescência, no entanto, não há registros de seu efeito sobre os sintomas clínicos ou risco de doença. Esses fatos revelam que este é um campo de pesquisa aberto com perspectivas científicas muito boas e, acima de tudo, poderiam trazer melhorias prováveis no bem-estar dos idosos. Os probióticos demonstraram ser eficazes na restauração das alterações da microbiota de indivíduos idosos, promovendo diferentes aspectos da saúde em pessoas idosas, melhorando a função imunológica e reduzindo a inflamação (MELLO *et al.*, 2016).

Pelo exposto, os probióticos são capazes de promoverem ações benéficas na modulação da composição da microbiota intestinal minimizando as chances de intervenções que possam comprometer ainda mais a imunossenescência.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever como o equilíbrio da microbiota intestinal, por meio do consumo de probióticos, poderá minimizar as intervenções que acometem a imunossenescência.

2.2 Objetivos Específicos

- Elucidar como os probióticos poderão melhorar a composição da microbiota intestinal de idosos;
- Verificar que o consumo de probióticos é capaz de modular a resposta imunológica em idosos;
- Relacionar o consumo de probióticos com a capacidade de melhorar o estado nutricional em idosos.

3 METODOLOGIA

Para a elaboração desta revisão de literatura utilizaram-se várias ferramentas de busca para a pesquisa de artigos contidos nas bases de dados como Scientific Eletronic Library Online (SCIELO), Google Acadêmico, Science Direct e também, as Publicações Médicas (PUBMED). Além de materiais publicados como livros, revistas e documentos regulatórios.

Foram incluídos artigos nos idiomas português e inglês, abrangendo o período de publicação de 2002 a 2018, que apresentavam as palavras-chave como “Probióticos/Probiotics”, “Microbiota Intestinal/Gut Microbiota”, “Imunossenescência/Immunosenescence” e “Idoso/Elderly” foram utilizadas para a procura de informações nas ferramentas de busca. A presente revisão foi realizada compreendendo os meses de março a outubro de 2018.

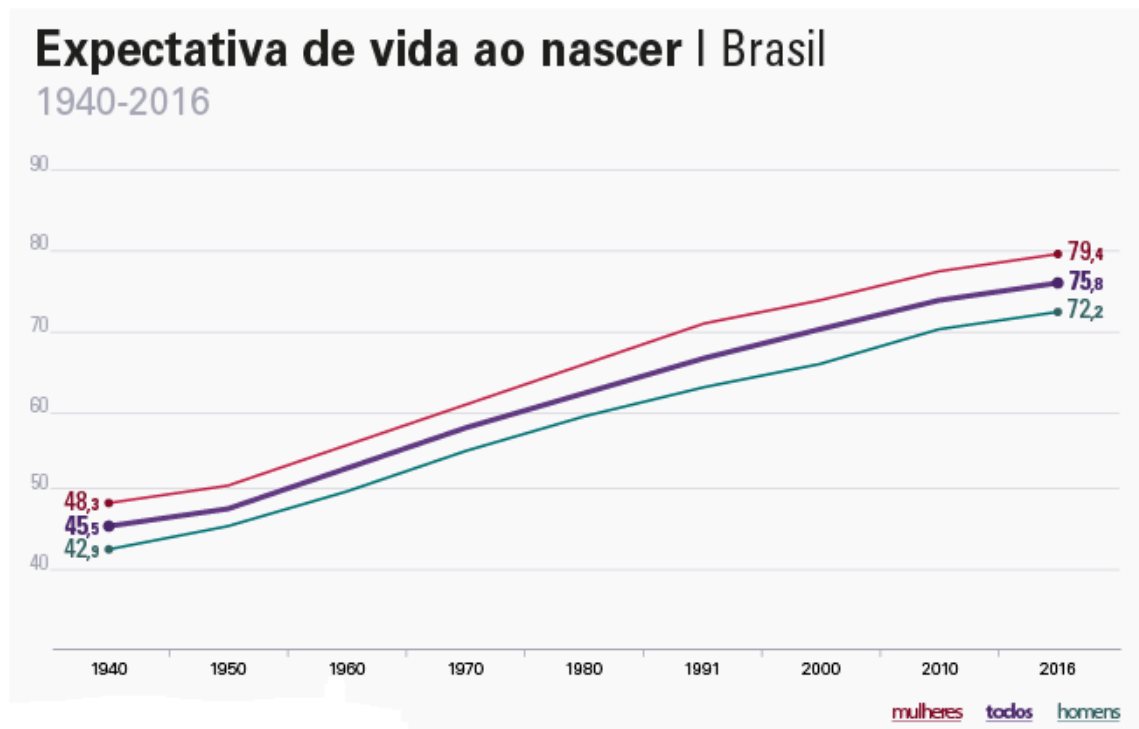
4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 A população idosa

Os estudos de Reis *et al.* (2015), analisaram a população brasileira e observaram que desde o século XIX até meados dos anos 1940, o Brasil apresentava altas taxas de natalidade e mortalidade. Em meados de 1960, as taxas de natalidade já apresentavam uma redução em virtude da propagação dos métodos contraceptivos orais, e como consequência, declínio das taxas de crescimento populacional. Em 2008, redução do percentual de 1,05%, referente a taxa de crescimento, comparado ao percentual de 3,04% nos anos de 1950 e 1960. Estimativas sobre a população brasileira, inferem que após o ano de 2039, o Brasil alcançará a taxa de crescimento zero, podendo chegar até 2050, taxas negativas de crescimento. Em 1980, para cada 100 crianças de 0 a 14 anos, existiam 10,5 idosos, em relação ao índice de envelhecimento. Em 2008, para as mesmas 100 crianças, o número de idosos já representava 24,7 e, em 2050, projeta-se que para as mesmas 100 crianças irão corresponder 172,7 idosos. Em relação a média de vida da população brasileira, em 1940 a expectativa de vida era de 45,5 anos e em 2008 era de 72,7 anos. Baseando-se pela estimativa projetada para 2050, o país poderá alcançar uma expectativa de vida de 81,29 anos.

A população idosa aspira a um aumento progressivo na expectativa de vida, já consolidado nos países desenvolvidos, estando em andamento nos países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil. Os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) demonstram que a partir de 1940, a transição demográfica, iniciava queda da taxa de mortalidade, devido, inicialmente, aos avanços da medicina nas políticas de saúde pública. Anos depois, vieram as campanhas de vacinação e mais adiante, outras políticas públicas. Portanto, a crescente expectativa de vida instalada no período de 1940 até 2016, para todas as pessoas foi de 30,3 anos (IBGE, 2010).

Figura 1- Expectativa de vida ao nascer dos Brasileiros – 1940-2016



Fonte: IBGE, 2010

O processo de transição demográfica, social e econômica ocorre juntamente com outras duas importantes transições: epidemiológica e nutricional. A primeira, por caracterizar mudanças ocorridas no decorrer do tempo, em relação ao perfil morte, morbidade e invalidez de uma população. Em 1950, as doenças infectocontagiosas eram a principal causa das mortes, em torno de 40%, e atualmente está em torno de 10%. Já as doenças cardiovasculares eram em torno de 12% das mortes e, atualmente, são mais de 40%, no país. O Brasil em menos de 40 anos, mudou o cenário de mortalidade de uma população jovem para um quadro de enfermidades complexas e onerosas, caracterizada por doenças crônicas e múltiplas que duram anos. Em paralelo, mudanças nos padrões nutricionais (transição nutricional) podem ser associadas à desnutrição e aumento significativo da prevalência de sobrepeso e obesidade. Desta forma, o estado nutricional é de relevante importância no processo de envelhecimento, pois irá funcionar como ferramenta de controle das doenças crônicas e como prevenção de complicações das mesmas (REIS *et al.*, 2015).

Estudos de Souza e Duarte (2016), amparados pela Organização Mundial da Saúde, preconizam a figura do idoso sendo aquele que possui mais de 60 anos de idade. Em países desenvolvidos, a pessoa idosa é considerada com mais de 65 anos de idade. O crescimento da população idosa brasileira vem sendo apresentado de forma acelerada, projetando uma

expectativa de vida ao nascer que poderá chegar aos 80 anos de idade em 2041, alcançando os 81,2 anos em 2060. Idosos a partir de 80 anos são considerados longevos. Até 2025, dentro do *ranking* de idosos longevos, o Brasil será o quinto país a representar esse grupo de idosos. Assim como, o número de idosos centenários (com mais de 100 anos) e supercentenários (com mais 110 anos), também continuam a crescer. Já, em 2010, o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) apurou 16.989 mulheres e 7.247 homens com 100 anos ou mais, perfazendo um montante de 24.236 brasileiros centenários. Entretanto, para a maioria dos idosos o mais importante não é viver mais e sim desfrutar de condições saudáveis, autonomia e independência por mais tempo, buscando a longevidade saudável.

4.2 Microbiota intestinal

A microbiota intestinal é o conjunto de microrganismos presentes nos intestinos. Estudos sugerem a existência de uma mistura dinâmica desses microrganismos, cuja composição varia ao longo do trato gastrointestinal (TGI) e entre a mucosa e o lúmen intestinal. A todo instante o desenvolvimento desses microrganismos sofrem influência de fatores genéticos, ambiente, dieta e doença, o que explicaria o fato de cada indivíduo possuir a sua própria microbiota, sendo uma microbiota única (BEDANI; ROSSI, 2009).

Segundo Makino *et al.* (2014), o intestino grosso constitui mais de 70% de todos os micróbios encontrados no corpo, e a flora intestinal que é geralmente discutida no contexto do estado de doença, em geral, implica a flora do cólon. Os filos predominantes que habitam o intestino grosso incluem Firmicutes e Bacteroidetes. Tradicionalmente, a relação Firmicutes / Bacteroidetes tem sido implicada na predisposição para estados de doença. No entanto, a variabilidade significativa, mesmo em indivíduos saudáveis abriga patógenos primários. A alta abundância de gêneros como, *Bacteroides*, *Prevotellae* e *Ruminococcus* sugere uma microbiota saudável. *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* e *Ruminococcus* são os gêneros, predominantemente, luminal microbianos (podem ser identificados nas fezes).

Os microrganismos de maior concentração são encontrados no intestino grosso, a partir do íleo, sendo gradualmente aumentadas em 10^{11} a 10^{12} UFC/g no cólon. A microbiota de indivíduos adultos é composta por espécies autóctones (são permanentes) e alóctones (são transitórias). A diversidade da microbiota é composta de 400 a 1000 espécies, sendo que 60% delas é composta no ambiente intestinal. Entretanto, é estimado que 30 a 40 espécies predominem neste ambiente. A maioria das bactérias (gêneros) são de natureza anaeróbia estrita (97%) que compõem: *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*,

Clostridium e *Lactobacillus* e o restante (3%) são aeróbias (anaeróbias facultativas), que compõem as bactérias entéricas: as Gram negativas (*E. coli* e *Salmonella spp*) e os cocos Gram positivos (*Enterococcus*, *Staphylococcus* e *Streptococcus*). *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são gêneros benéficos ao hospedeiro, entretanto, existe a possibilidade de outros serem patogênicos (BEDANI; ROSSI, 2009).

Os estudos de Rogero *et al.* (2017), abordam que os microrganismos existentes na microbiota intestinal, na sua grande maioria, são dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, tendo uma pequena porção do filo *Actinobacteria*. Esses microrganismos vivem de forma simbiótica, comensal ou patogêna. Simbiótica porque promovem saúde ao hospedeiro; comensais não atuam de forma benéfica e nem maléfica; já na forma patogêna, são associados ao crescimento de doenças, pois sintetizam toxinas como amônia, fenol, indol e outras, que podem lesionar o epitélio e comprometer a função absorptiva, prejudicando de forma direta, o intestino. Para ser considerada saudável, a microbiota intestinal precisa viver em equilíbrio com todas as classes de microrganismos (simbióticos, comensais e patogênicos). Ao longo do TGI, estão posicionadas espécies populacionais de microrganismos, conforme é apresentada no Tabela 1.

Tabela 1-Distribuição dos microrganismos ao longo do TGI

Local do TGI	Unidades formadoras de colônias por grama de fezes (UFC/g)
Estômago e duodeno	$<10^3$
Íleo	10^8
Cólon	$>10^{12}$

FONTE: Aureli *et al.*, 2011.

Ainda nos estudos de Rogero *et al.* (2017), o gênero *Lactobacillus* está mais localizado no intestino delgado, e o gênero *Bifidobacterium*, com maior predominância no intestino grosso. Com o envelhecimento, a tendência deste último gênero é reduzir muito, sendo relacionado a uma “microbiota jovem”.

4.2.1 Formação e Funções

A colonização da microbiota humana no TGI acontece no momento do parto, rapidamente. E a partir de 2 a 3 anos de idade, ela é estabelecida e irá permanecer relativamente estável. Entretanto, essa estabilidade pode sofrer alterações devido à dieta,

doenças, uso de fármacos (principalmente antibióticos) e envelhecimento. A composição dessa microbiota é devido a bactérias comensais (originárias do hospedeiro) ou de bactérias temporárias (transitórias). Essa composição pode ser benéfica, prejudicial ou patogênica para os seres humanos (QUILICI, 2017).

Segundo Rogero *et al.* (2017), os bebês nascidos por cesariana possuem a microbiota intestinal caracterizada pela ausência de microrganismos da estirpe *Bifidobacterium*, enquanto os nascidos por parto normal, apresentam predominância de espécies como *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium catenulatum*. Por isso, após o nascimento o incentivo no aleitamento materno. O leite materno contém probióticos (mais de 10^9 microrganismos) e prebióticos, conhecidos como fator bífido, no qual estimulam o crescimento microbiano benéfico. É na infância que se caracteriza a formação da microbiota intestinal, compreendendo quatro fases: I-Durante e após o nascimento, primeiro contato com microrganismos; II-Aleitamento materno; III-Adição de novos alimentos sólidos, e com isso, novos contatos com novos microrganismos e IV-Padronização da microbiota intestinal até a fase adulta. Já com o envelhecimento, após os 60 anos de idade, os níveis da população bacteriana benéfica são reduzidos em até mil vezes, no TGI, comparado aos indivíduos jovens. Ou seja, redução do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e aumento do gênero *Clostridium*, permitindo que esta população idosa esteja mais suscetível a infecções intestinais por *Clostridium difficile*.

Vários fatores desempenham um papel na formação da microbiota intestinal normal. Eles incluem: a) o modo de parto (vaginal ou cesariana); b) dieta durante a infância (leite materno ou fórmula alimentar) e na idade adulta (baseada em vegetais ou carne); e c) uso de antibióticos. Uma das principais preocupações do uso de antibióticos é a alteração em longo prazo da microbiota intestinal normal e saudável e a transferência horizontal de genes de resistência que podem resultar em reservatório de organismos genético multirresistente. Em geral, a microbiota intestinal saudável é predominantemente constituída pelos filos Firmicutes e Bacteroidetes. Embora este perfil geral permaneça constante, a microbiota intestinal exibe diferenças temporais e espaciais na distribuição do gênero das bactérias (MAKINO *et al.*, 2014).

As funções da microbiota intestinal destacam-se pela ação: 1) antibacteriana/proteção, que impedem a adesão de microrganismo não benéficos, formando assim uma barreira; 2) imunomoduladora, que permite a ativação do sistema imune, reconhecendo as espécies e antígenos que são benéficos ao hospedeiro, apresentando uma resposta de tolerância imunológica; 3) nutricional, que a partir de substratos não digeridos ao chegarem no lúmen do

cólon, particularmente os carboidratos, através da fermentação e formação de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), tais como o butirato e o propionato, são as principais fontes nutritivas dos colonócitos e apresentam efeito trófico no epitélio intestinal e 4) metabólica, de forma que o TGI sintetiza a vitamina K e vitaminas do complexo B, que são produzidas pelas bactérias *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Enterobacterium*, *Veillonella*, *Enterococcus* e *Streptococcus*, sintetizadas no cólon intestinal (PAIXÃO; CASTRO, 2016).

Segundo Bedani e Rossi (2009), o aproveitamento da energia a partir dos substratos da dieta que seria excretada, é uma das funções primárias da microbiota intestinal. As maiores concentrações de AGCC, são do lado direito do cólon, que provavelmente é devido a grande disponibilidade de carboidratos. O butirato (substrato disponível) inibe a expressão de citocinas pró-inflamatórias (TNF alfa, IL-6, IL1beta) a partir da inibição da ativação do fator nuclear κ B (NF- κ B).

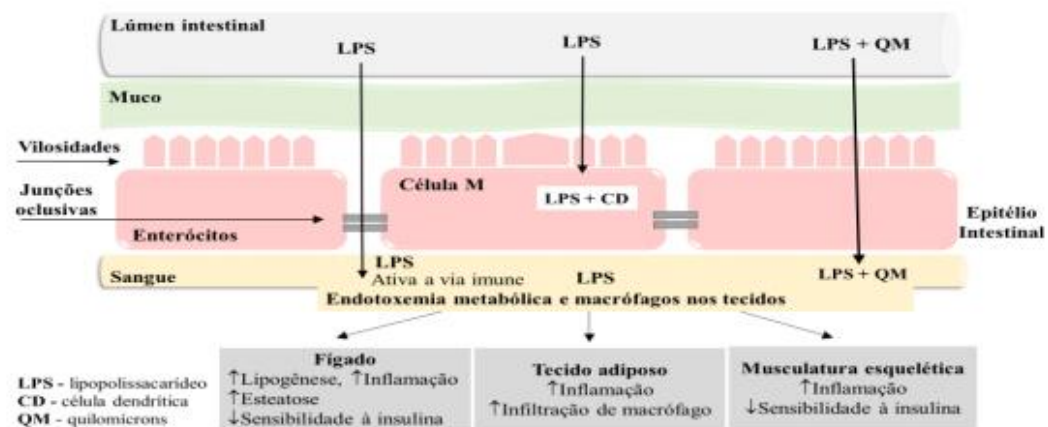
4.2.2 Equilíbrio e desequilíbrio

Todos os componentes que envolvam a microbiota intestinal – nutrientes, células e sistema imunológico, em condições equilibradas, ocorre, seletivamente, uma comunicação entre a circulação sistêmica e o sistema imunológico. Neste ambiente saudável, há homeostase entre os estados pró e anti-inflamatório, permitindo que a função trófica aconteça através da fermentação de substratos de origem alimentícia, sintetizando ácidos graxos de cadeia curta como o butirato, acetato e o propionato, que auxiliarão no controle de microrganismos patogênicos. Sendo a mucosa intestinal revestida de células epiteliais unidas por proteínas que constituam as junções oclusivas, garantem a permeabilidade seletiva, permitindo a integridade da mucosa intestinal e prevenção contra microrganismos patogênicos. Sendo assim, as células imunológicas do sistema intestinal, chamadas de tecido linfóide relacionado à mucosa – MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*), células B, células T, macrófagos e dentre outras. O tempo todo, existe um contato entre o ecossistema intestinal e as células imunes, que dependendo do estímulo, o sistema imune irá ativar receptores específicos, como *toll-like receptor* e o *nod-like receptor* desencadeando resposta inflamatórias, no tocante às bactérias patogênicas, produzindo citocinas inflamatórias, como por exemplo, TNF-alfa e IL-6; quanto às bactérias benéficas, a resposta do sistema imunológico será de forma regulatória, ou seja, haverá liberação de citocinas anti-inflamatórias como por exemplo, a IL-10. Neste contexto, é estabelecido o equilíbrio da microbiota intestinal (LOUZADA, 2017).

Os microrganismos sendo benéficos irão interagir de forma positiva com o nosso sistema imunológico, atuando na inibição competitiva das bactérias patogênicas, contribuindo para a manutenção da microbiota intestinal equilibrada (eubiose). *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são gênero de bactérias que expressam maior benefício para a saúde humana. O processo de equilíbrio da microbiota intestinal é dinâmico, pois a todo momento existe uma exposição de fatores que alteram a qualidade e a diversidade dos microrganismos, podendo ser positivo ou negativo. Estilo de vida moderno associado aos fatores intrínsecos do hospedeiro, como má alimentação ou alimentação em desequilíbrio, consumo abusivo de álcool, tabagismo, estresse, laxantes frequentes, medicamentos gástricos, antibióticos, gestação, frequência de constipação ou diarreia e a velhice, são agravantes para alterações negativas na microbiota, favorecendo o aumento de microrganismos patogênicos em relação aos benéficos, iniciando um desequilíbrio chamado disbiose (QUILICI, 2017).

Os estudos de Louzada (2017), sugerem que no envelhecimento, há um hiato no equilíbrio de todo o sistema imune, sendo alterado negativamente, promovendo o aparecimento de lesão das proteínas das junções oclusivas, comprometendo a permeabilidade intestinal, favorecendo a translocação bacteriana (passagem de bactérias) ou fragmentos de bactérias para a circulação sanguínea, no qual destaca-se o LPS (lipopolissacarídeo), que infiltra-se nos capilares através da permeabilidade intestinal alterada, ligando-se ao principal receptor *toll-like receptor-4* no tecido adiposo, tecido muscular e em outros tecidos, estimulando macrófagos e citocinas inflamatórias, reduzindo a sensibilidade à insulina e aumento do catabolismo. Neste contexto, as alterações ocorridas na microbiota e mucosa intestinal do idoso, podem estar sendo estimuladas por fatores como vírus, microrganismos oportunistas, defeito na barreira de defesa intestinal, proliferação de bactérias patogênicas (gran-negativas) e ainda alterações no sistema imune do idoso. O uso de fármacos em excesso, principalmente, antibióticos, é um agravante para todas essas alterações intestinais. Com o envelhecimento, a concentração de bactérias gran-negativas aumentam e a concentração de bactérias gran-positivas, do gênero *Lactobacillus*, diminuem, sendo, este quadro relacionado com o estado inflamatório subclínico. A Figura 2 resume o mecanismo do sistema intestinal no envelhecimento.

Figura 2-Mecanismo do sistema intestinal no envelhecimento



FONTE: LOUZADA, 2017.

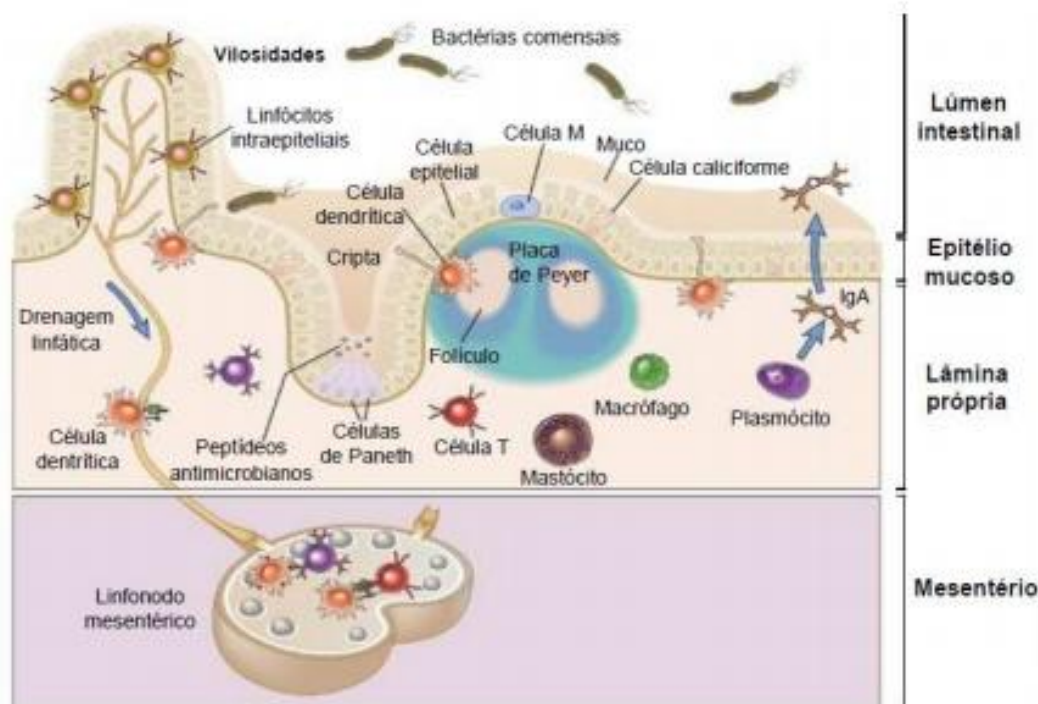
Segundo Roediger e Marucci (2018), a microbiota intestinal equilibrada, impede o crescimento e a atuação dos microrganismos patogênicos, atuando, desta forma, na promoção do bem estar e ausência de doenças. Entretanto, o desequilíbrio desta microbiota pode acabar resultando na proliferação de bactérias patogênicas. Desta forma, não há questionamentos em relação ao uso de probióticos e prebióticos na atuação da manutenção da microbiota intestinal.

4.2.3 Imunossenescência e microbiota intestinal

Estudos de Rogero *et al.* (2017), avaliaram que o processo de envelhecimento, influencia a capacidade do organismo de produzir uma resposta imunológica eficaz contra patógenos, e esse fenômeno é conhecido como imunossenescência. Nesse contexto, a população idosa pode ser considerada como imunocomprometida, pois há uma redução dos linfócitos B e T, assim como redução de linfócitos maduros em tecidos linfoides secundários e células *natural killers* (NK).

A Figura 3, a seguir, apresenta diagrama esquemático sobre o sistema imunológico mucoso, em que as bactérias comensais estão presentes no lúmen, assim como, as células dendríticas, linfócitos T e macrófagos, apresentam defesa imunológica inata e adquirida contra microrganismos oportunistas (ABBAS, 2013).

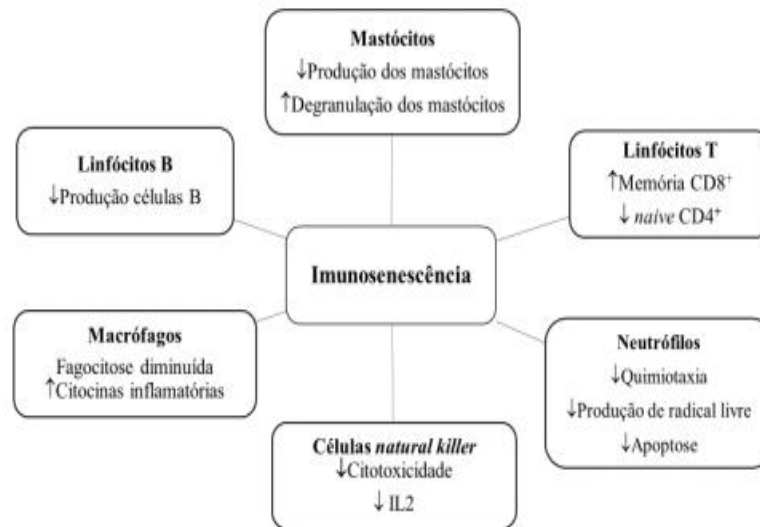
Figura 3-Sistema imunológico mucoso



FONTE: ABBAS, 2013.

Devido ao envelhecimento do sistema imune dos idosos, diversos caminhos desfavoráveis promovem desequilíbrios crônicos e funcionais, ativando células mononucleares como citocinas pró-inflamatórias, alterando a atividade do sistema imune inato e adaptativo, que além de ser mais complexo, do que o inato, possui o registro da memória imunológica, no qual, parece deteriorar-se. Linfócitos T começam a diminuir, levando a uma deficiência na resposta a determinada infecção. Este processo complexo da imunossenescência, concentra, praticamente, todas as células do sistema imune (LOUZADA, 2017). A Figura 4 apresenta, de forma resumida, essas alterações.

Figura 4-Possíveis alterações do sistema imunológico no envelhecimento



FONTE: LOUZADA, 2017.

A imunossenescência é um período pós processo maturacional que devido à redução da capacidade homeostática e aumento da vulnerabilidade, reduzem a responsabilidade aos estímulos ambientais. Pode ser definida como sendo uma perda sistêmica de fidelidade molecular que, após a reprodução, atinge níveis que superam a reparação, a rotatividade ou a capacidade de manutenção. A perda da fidelidade molecular ocorre porque a energia básica determina a manutenção da estrutura vital e da integridade funcional das moléculas. Portanto, a fidelidade molecular é mantida por um tempo determinado. Assim, envelhecer ao nível molecular resulta em uma entropia crescente, ou seja, uma desordem, que excede a capacidade de reparo e rotatividade. Doenças inflamatórias e infecciosas aumentam em frequência e gravidade nos idosos, o que sugere o comprometimento da imunidade. (CANDORE *et al.*, 2008).

Os estudos analíticos de metagenômica e metabonômica de Kinross e Nicholson (2012) sugerem que a estabilidade associada à idade do ecossistema intestinal é fortemente influenciada pelo status social e alimentar de um indivíduo. O processo de imunossenescência pode servir como um nexos causal para explicar a associação entre a microbiota intestinal distal perturbada e a fragilidade em idosos.

O processo de envelhecimento afeta a composição filogenética da microbiota intestinal humana e sua interação com o sistema imune. As modificações da microbiota intestinal relacionadas à idade estão associadas à imunossenescência e ao envelhecimento da inflamação em uma espécie de alça autossustentável, que permite a colocação de

desequilíbrios da microbiota intestinal entre as causas e os efeitos do processo de envelhecimento da inflamação. Mesmo que, até agora, a ligação entre a microbiota intestinal e o processo de envelhecimento seja apenas parcialmente compreendida, o ecossistema intestinal mostra o potencial para se tornar um alvo promissor para estratégias capazes de contribuir para o estado de saúde dos idosos. Nesse contexto, o consumo de pró / prebióticos pode ser útil na prevenção quanto no tratamento de condições fisiopatológicas relacionadas à idade, como a recuperação e promoção de funções imunológicas, sendo a diarreia associada a *Clostridium difficile*. Além disso, os probióticos têm a potencialidade de estar envolvidos em diferentes mecanismos que concorram contra a inflamação, como a regulação negativa de genes associados à inflamação e a melhora das condições da mucosa do cólon e na promoção da longevidade (BIAGI *et al.*, 2013).

De fato, um profundo desarranjo da microbiota intestinal está presente em idosos frágeis e pode contribuir para o estado inflamatório relacionado à idade. Este distúrbio do ecossistema intestinal provavelmente representa uma importante fonte de estimulação patogênica contínua e contribui para imunossenescência. Assim, o conhecimento das alterações relacionadas à idade na microbiota do TGI pode ser importante no tratamento e profilaxia de doenças e na manutenção da saúde dos idosos. Estudos indicam mudanças na composição da microbiota intestinal, o que pode levar a efeitos prejudiciais para o hospedeiro idoso (CANDORE *et al.*, 2008).

O envelhecimento além de promover alterações da microbiota intestinal pode também ter como consequência vários sintomas gastrointestinais em decorrência da perda ou dificuldade de motilidade física, uso contínuo de medicamentos, presença de comorbidades e até deterioração da sensibilidade anorretal. Entretanto, a sintomatologia mais comum em idosos é a constipação intestinal, que abrange cerca de 74% de idosos que moram em instituições de longa permanência e 50% dos residentes em comunidades (ROGERO *et al.*, 2017).

4.2.4 Modulação da microbiota intestinal

Um dos principais fatores extrínsecos que contribuem para a modulação da microbiota intestinal é a alimentação, que possui a capacidade de alterar as condições do ecossistema do TGI, como pH, tempo de trânsito intestinal e disponibilidade de substrato energético a ser utilizado pela microbiota. A prevalência de uma alimentação saudável favorece a diversidade da microbiota. Idosos que apresentam baixo consumo de fibras, diminui o suprimento de substrato e, conseqüentemente, o crescimento bacteriano benéfico que produz os ácidos

graxos de cadeia curta (AGCC). Por outro lado, o consumo elevado de proteínas podem servir de substrato para o desenvolvimento de bactérias patogênicas, que devido a fermentação produzem fenóis, nitrosaminas e cresóis, dos quais estão relacionados com a maior prevalência de desenvolverem câncer colorretal, condição a ser considerada na suplementação proteica em idosos (CONCEIÇÃO *et al.*, 2016).

É possível aumentar o número de microrganismos promotores da saúde no trato gastrointestinal introduzindo probióticos por meio da alimentação ou com o consumo de suplemento alimentar prebiótico, modificando assim, seletivamente a composição da microbiota, fornecendo ao probiótico vantagem competitiva sobre outras bactérias do ecossistema (CRITTENDEN, 1999 apud RAMIREZ, 2017).

Modular a microbiota intestinal positivamente, muitas vezes consiste em elevar a quantidade de bactérias dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Enterococcus* e reduzir a quantidade de bactérias do gênero *Enterobacter*. Desta forma, o consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos proporcionam ao hospedeiro benefícios como a redução da ocorrência de infecções intestinais e diarreias (CONCEIÇÃO *et al.*, 2016).

Para Rogero *et al.* (2017), modular a microbiota intestinal de idosos é contribuir para a redução de sintomas gastrintestinais, atenuando risco de infecções intestinais, promovendo melhora na resposta imunológica e qualidade de vida. Tudo isso, contemplado pela suplementação de probióticos, principalmente, por microrganismos do gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* que deverão ser ingeridos de forma contínua.

4.3 Conceitos e definições

4.3.1 Probióticos

O termo probiótico significa “para a vida” e é atualmente usado para nomear bactérias associadas a efeitos benéficos para seres humanos e animais (FAO/WHO, 2006).

Segundo a revista Food Ingredients Brasil (2011), a palavra probiótico tem origem grega (*pro*=para + *bios*=vida). A proposta desse termo foi descrever compostos ou extratos de tecidos com capacidade de estimular a proliferação microbiana.

A primeira introdução significativa do conceito probiótico foi por Metchnikoff no início dos anos 1900, que acreditava que a população microbiana complexa no cólon estava tendo uma reação adversa no hospedeiro (CANDORE *et al.*, 2008). Metchnikoff deu origem à teoria da longevidade, que postulava sobre o consumo do leite fermentado por *Lactobacillus spp.* dando início à competição deste microrganismo benéfico com outras bactérias putrefativas do intestino que reduziriam a vida humana pela produção das substâncias tóxicas.

Essa teoria da longevidade foi constatada em camponeses búlgaros que tinham uma vida prolongada e sua dieta era a base de leite fermentado. O pesquisador em 1907, publicou seu primeiro artigo científico, no qual sugeriu que micróbios intestinais dependiam de alimentos que tornavam possível adotar medidas para modificar a flora e substituir micróbios patógenos por micróbios úteis (ANTUNES *et al.*, 2007; FAO/WHO, 2006).

Muitas definições para o termo probióticos foram propostas ao longo do tempo. Estudos de Candore *et al.* (2008), atribuíram a definição de probióticos como sendo culturas vivas de microrganismos administrados oralmente e atuando benéficamente na saúde do hospedeiro.

Especialistas da *Food and Agriculture Organization of the United Nations / World Health Organization* (FAO/WHO) definiram o termo que é aceito internacionalmente: “probióticos são microrganismos vivos que quando administrados em quantidades adequadas conferem um benefício à saúde do hospedeiro” e as bactérias predominantemente mais utilizadas como probióticos são do gênero *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Enterococcus* (FAO/WHO, 2006; CONCEIÇÃO *et al.*, 2016).

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), alimentos que em sua composição tenham microrganismos vivos capazes de modular a microbiota intestinal de maneira equilibrada e positiva promovendo efeitos benéficos à saúde do hospedeiro, são chamados de probióticos (BRASIL, 2002).

Estudos de Rogero *et al.* (2017), têm por definição que culturas probióticas ativas, venham ser microrganismos vivos, embora evidências sugere que probióticos não ativos ou inativados também exerçam benefícios à saúde do hospedeiro. Estes microrganismos inativados recebem a denominação de paraprobióticos ou *ghost probiotics*, definidos por microrganismos não viáveis (íntactos ou lisadas) ou extratos celulares (possuem composição química complexa), e sendo administrados oral ou topicamente, em quantidades adequadas, beneficiam ao hospedeiro (homem ou animais). Neste contexto, os critérios que definem os microrganismos como probióticos, são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1-Critérios que definem microrganismos como probióticos

Preferencialmente, de origem humana (isolado do TGI)
Ter reconhecimento de que é seguro à saúde humana, mesmo para imunocomprometidos
Ser viável e ativo na dosagem que for administrado
Ter resistência aos sucos gástricos
Ter capacidade de aderência ao intestino humano

FONTE: Adaptado de Rogero *et al.*, 2017.

4.3.2-Prebióticos

Prebióticos são definidos como sendo um alimento e/ou ingrediente não digerível que afeta benéficamente o hospedeiro, estimulando seletivamente o crescimento e a atividade de um ou mais microrganismos benéficos já estabelecidos no cólon, e assim, melhorando a saúde do hospedeiro (FAO/WHO, 2006). O alimento e/ou ingrediente não digerível, de acordo com a sua origem podem ser classificados em: dissacarídeos (lactitol, lactulose e xilitol); oligossacarídeo(fruto-oligossacarídeo-FOS, inulina, galacto-oligossacarídeo- GOS, entre outros) e amido resistente. Esses ingredientes aos chegarem no cólon, servirão de fonte energética para bactérias específicas e benéficas, produzindo ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), metabólito muito importante para a manutenção da homeostase deste local. FOS e inulina são os prebióticos mais estudados (FERREIRA; TINÔCO, 2015).

A principal característica do prebiótico é ser utilizado pelos microrganismos simbiotes e comensais do TGI, como substrato, permitindo a proliferação de microrganismos e alteração, de forma positiva, da microbiota intestinal. Desta forma, o prebiótico se diferencia das fibras alimentares porque possuem a capacidade de modular a composição da população microbiana intestinal. Os mais estudados e mais utilizados são os fruto-oligossacarídeos (FOS), inulina, galacto-oligossacarídeos (GOS), *trans*-galcto-oligossacarídeos (TOS) e lactulose. Entretanto, a literatura preconiza os principais como referência os FOS e à inulina (ROGERO *et al.*,2017).

4.3.3-Simbióticos

Os simbióticos são a combinação dos probióticos e prebióticos, cujo principal objetivo é a estimulação da proliferação do probiótico na microbiota intestinal (CONCEIÇÃO *et al.*, 2016).

Os estudos de Rogero *et al.* (2017), analisaram que os simbióticos por definição referem-se a combinação de uma ou mais estirpes probióticas e um prebiótico, sendo que para

a escolha de ambos, se faz necessário que o prebiótico permita o crescimento do probiótico, promovendo uma interação positiva dos componentes avaliados *in vitro*. Desta forma, quando a escolha de ambos for adequada, os efeitos positivos à saúde do hospedeiro poderá ser mais ainda potencializada comparando com a administração feita de forma isolada desses componentes. Há uma sinergia entre o probiótico e prebiótico.

O Quadro 2 sintetiza os conceitos e definições de probióticos, prebióticos e simbióticos.

Quadro 2-Conceitos e definições de probióticos, prebióticos, simbióticos

<u>Probióticos</u>
Microorganismos vivos, administrados em doses adequadas, permitem benefícios à saúde do hospedeiro
<u>Prebióticos</u>
Ingredientes fermentáveis que conferem alterações específicas na composição da microbiota do TGI
<u>Simbióticos</u>
União de probióticos e prebióticos

FONTE: Adaptado de Rogero *et al.*, 2017.

4.4 Tipos e Classificação

Segundo a revista Food Ingredients Brasil (2011), muitos microrganismos são utilizados como probióticos : bactérias ácido lácticas, bactérias não ácido lácticas e leveduras. Microorganismos pertencentes ao gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e *Enterococcus faecium* (em menor escala), são frequentemente utilizados como suplementos probióticos para alimentos, pois são isolados de todas as porções do TGI humano saudável. O gênero *Lactobacillus* atualmente, compõem 56 espécies oficialmente reconhecidas. Entretanto, as mais utilizadas para aditivos alimentares são *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* e *L. casei*. Já as *Bifidobacterium*, atualmente, são em 30 espécies, sendo 10 de origem humana, 17 origem animal, 2 de águas residuais e 1 de leite fermentado. As *Bifidobacterium*, que mais se destacam são *B. animalis*, *B. adolescentis*, *B. breve* e *B. thermophilum* (ROEDIGER; MARUCCI, 2018).

Bactérias (ácido lácticas e não ácido lácticas) e leveduras são microrganismos que exercem efeito probiótico, ou seja, são microrganismos seguros, sua origem não é exclusiva do TGI do hospedeiro e quando administrados nas quantidades adequadas, promovem o

benefício à saúde. Por outro lado, os microrganismos que são probióticos propriamente dito, são microrganismos seguros, sua origem é exclusiva do TGI do hospedeiro e após administração em quantidades adequadas, promovem benefício à saúde (FERREIRA; TINÔCO, 2015).

Os prebióticos de maior importância para o TGI são a inulina e os fruto-oligossacarídeos (FOS) ou simplesmente oligofrutose. Esses prebióticos pertencem à classe de carboidratos (CHO) frutanos (oligo ou polissacarídeos de origem vegetal) e são fibras fermentáveis, não digeríveis pelas enzimas hidrolíticas (maltase, sacarase) e pela alfa-amilase, que contribuirão para a homeostase da microbiota intestinal. Essas fibras possuem a função de sintetizar peptídeos gastrintestinais, promovendo o equilíbrio do metabolismo dos macronutrientes e da modulação hormonal (equilíbrio da produção de insulina e glucagon); impedir substâncias tóxicas geradas no TGI durante a digestão; produzir substratos protetores através da fermentação bacteriana presentes na alimentação e diminuir o tempo de compostos alimentares no intestino, resultando em uma rápida formação e excreção do bolo fecal (ROEDIGER; MARUCCI, 2018).

4.5 Formas de Utilização

Segundo Roediger e Marucci (2018), para que os probióticos e prebióticos possam ser utilizados, se faz necessário, a aprovação da eficácia e da sua comprovação sobre os efeitos positivos a saúde humana, e que além disso, deverão ser utilizados, diariamente, para garantir a eficácia de seus efeitos. Os probióticos, geralmente, são introduzidos em alimentos como produtos lácteos (leites fermentados e iogurtes), sobremesa à base de leite, sorvete e vários tipos de queijos, além de formulações em cápsulas ou em pó. A quantidade de probióticos inserido no alimento varia bastante, não havendo padrão de referência sobre níveis de microrganismos necessários. Entretanto, para garantir ação terapêutica ao hospedeiro, recomenda-se concentrações de 10^6 a 10^7 UFC/g ou mL do produto. Já, os prebióticos, geralmente, utilizados em produtos alimentícios, são os FOS, que apresentam sabor adocicado e são mais solúveis que o açúcar. São utilizados como edulcorantes, dando consistência a produtos lácteos, textura crocante à biscoitos e maciez a produtos de panificação, e a inulina, sendo menos solúvel que os FOS, apresentando textura cremosa, quando diluída em líquido. Desta forma, é utilizada em substituição da gordura de patês, recheios, molhos, sobremesas e produtos lácteos e de panificação. Destacam-se como importantes fontes prebióticas a alcachofra, alho, aspargo, banana, beterraba, cebola, centeio, chicória, mel, trigo e tomate. Para o estímulo das bifidobactérias no cólon, seria melhor garantido doses diárias de 5 a 20g

de inulina e/ou FOS, pois a partir do momento que finaliza a ingestão, a concentração bacteriana retorna ao nível que existia antes da ingestão dos prebióticos.

4.6 Evidências da funcionalidade

4.6.1 Efeitos no sistema imunológico

Os probióticos influenciam favoravelmente tanto o desenvolvimento quanto a estabilidade da microflora, inibem a colonização por patógenos, influenciam a barreira mucosa por seu efeito trófico no epitélio intestinal e estimulam componentes específicos e inesperados do sistema imune. Além disso, eles podem melhorar os efeitos dos antibióticos cuja resistência aumenta constantemente. Os mecanismos pelos quais os probióticos exercem seus efeitos ainda são incertos, mas eles são considerados multifatoriais, incluindo a inibição química de bactérias patogênicas (diminuição do pH luminal, compostos inibitórios ou redução da disponibilidade de substrato para outras populações bacterianas) ou estimulação da resposta imune (aumento da resposta humoral promovendo a barreira imunológica intestinal e estimulando a resistência do hospedeiro a microrganismos patogênicos, facilitando a imunização). Além disso, demonstram que atuam na regulação das reações de hipersensibilidade, como a intolerância alimentar e eczema atópica e aumentam a fagocitose (CANDORE *et al.*, 2008).

O uso de probióticos estimula o crescimento de microrganismos benéficos, em detrimento do crescimento de bactérias patogênicas, melhorando os mecanismos de defesa do hospedeiro, mantendo a homeostase, além de prevenir a diarreia aguda, no tratamento de *H. pylori*, constipação, doença intestinal inflamatória, melhoras nos sintomas da síndrome do intestino irritável, intolerância a lactose e na prevenção de infecções sistêmicas. Beneficiando, ainda, paciente oncológicos e idosos (PEREIRA *et al.*, 2014).

Estudos clínicos controlados apontaram que os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* não revelaram efeitos maléficos causados por esses microrganismos. Entretanto, foram observados benefícios durante o tratamento de infecções intestinais, incluindo a estabilização da mucosa intestinal, prevenção da diarreia e melhora no quadro da diarreia, assim como, melhora relacionada ao uso de antibióticos (LEE *et al.*, 1999 apud SAAD, 2006).

O consumo de probióticos deve ser seguro. Devem apresentar determinadas propriedades tecnológicas para se tornar um produto viável e ter funcionalidade no processo da sua produção, incorporação a produtos alimentares, armazenagem e consumo, apresentando ao final, boas características sensoriais. Os microrganismos do gênero

Lactobacillus e *Bifidobacterium* são as principais cepas empregadas para o consumo humano (SANCHO; PASTORE, 2016) .

Em estudos recentes Coqueiro *et al.* (2018), sugerem que a suplementação com probióticos, especialmente com os gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, apresenta vários efeitos terapêuticos na retocolite ulcerativa (RCU), como indução ou manutenção do período de remissão e atenuação dos sintomas e sinais clínicos. Possivelmente, esses efeitos se devem ao papel imunomodulador e anti-inflamatório dos probióticos, principalmente pela redução da síntese de mediadores pró-inflamatórios e pelo aumento da síntese de fatores anti-inflamatório. Embora as evidências sugiram um papel imunomodulador dos probióticos em pacientes com doença de Crohn (DC), a maioria dos estudos não demonstrou efeitos terapêuticos da suplementação com probióticos na DC. Nesse contexto, a administração de probióticos é recomendada como adjuvante no tratamento da RCU, mas não no tratamento da DC.

Segundo os estudos de Ferreira e Tinôco (2015), foram observados por nove semanas aumento na atividade fagocítica de células periféricas polimórficas em 30 idosos na faixa de 63 a 84 anos, que ingeriram doses diárias de 5×10^9 e 5×10^{10} UFC de *Lactobacillus rhamnosus* HN001 veiculadas em leite desnatado reconstituído (LDR). Da mesma forma, foi posteriormente observado o estímulo do sistema imunológico em idosos com 85 anos, que consumiram, diariamente, 15g de queijo Gouda contendo 10^9 UFC de *L. rhamnosus* HN001 e 10^7 UFC de *L. acidophilus* NCFM. Nesse contexto, queijos são produtos que deveriam ser mais explorados, em virtude da sua capacidade de translocar microrganismos probióticos. O estímulo ou a restauração do sistema imunológico do idoso, naturalmente comprometido, contribuiu para aumentar a qualidade de vida.

A imunomodulação de probióticos, prebióticos e simbióticos, estão associados, em parte, aos substratos metabólicos sintetizados a partir dos AGCC, pois o ácido butírico reduz a expressão das citocinas inflamatórias, como o fator de transcrição nuclear NF- κ B. Já os ácidos acéticos e propiônico estimulam a síntese de citocinas anti-inflamatória, assim como a imunoglobulina A (IgA) e ainda, a atividade das células *natural killer*. Assim, os colonócitos utilizam, como principal fonte de energia, o butirato, e consequentemente, a glutamina, fonte de energia para as células imunes, permanece mais disponível, pois sua oferta está aumentada, melhorando o desempenho das células imunes, para combater de forma mais eficiente, bactérias oportunistas. Neste contexto, o estudo realizado com idosos que receberam alimentação enteral associado ao probiótico *Bifidobacterium longum* BB536 (5×10^{10} UFC/2g), duas vezes ao dia, por um período de 12 semanas, observaram aumento da IgA e

estabilidade na atividade das células *natural killer*. Portanto, a eficácia do probiótico em questão, promoveu a modulação das respostas inata e adaptativa (AKATSU *et al.*,2012 apud CONCEIÇÃO *et al.*,2016)

4.6.2 Efeitos na constipação intestinal

Com o avanço da idade, ocorrem distúrbios nos nervos entéricos, levando a diminuição da motilidade do TGI e aumento do tempo de retenção das fezes, combinado com o baixo consumo de fibras, sedentarismo e consumo de determinados fármacos, tudo pode contribuir para o quadro de constipação intestinal (CONCEIÇÃO *et al.*,2016).

Os estudos de Ferreira e Tinôco (2015), mostraram que as bactérias bífidas podem modular a constipação, diminuindo o trânsito intestinal da população estudada que tinha consumido leite fermentado contendo *Bifidobacterium animalis* DN 173-010, nas doses de 125 ou 250g/dia, com duração de duas semanas, em 200 voluntários (50 a 75 anos). Ainda que tivesse ocorrido resultado positivo, mudanças na microbiota intestinal com a idade, alteram a motilidade e a produção dos AGCC pelas bactérias bífidas, que atuam na normalização do trânsito intestinal. As bactérias bífidas de idosos comparadas com as de adultos jovens, apresentaram menor capacidade de aderência ao muco intestinal. Nesse contexto, a redução das *Bifidobacterium* spp. é observada na terceira idade.

4.6.3 Efeitos na saúde óssea

Doença crônica caracterizada por comprometer a resistência óssea e a qualidade mineral óssea, influenciando a riscos de fratura, é denominada de osteoporose. Muito comum na terceira idade, com prevalência, no Brasil, de 33% entre as mulheres. Os probióticos, prebióticos e simbióticos, potencializam a capacidade de absorção do cálcio, pois estimulam as bactérias bífidas, estimuladas pelos prebióticos, aumentando os ácidos láctico e acético, mantendo o pH mais ácido e assim, facilitando a solubilização do cálcio e sua difusão passiva. Da mesma forma, o consumo desses alimentos tendem a diminuir problemas relacionados com a saúde óssea, pois com a idade a capacidade de absorção do cálcio é reduzida . A partir do consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos a produção dos AGCC atuam na absorção do cálcio, devido a sua biodisponibilidade através da transferência do intestino delgado para o grosso e aumentando a quantidade de água para o local, facilitando a solubilização e absorção deste mineral. Estudos envolvendo adolescentes (de 15 a 18 anos), consumindo diariamente 16,8g de FOS, constatou aumento de 11% na absorção de cálcio, sem excessos na excreção de urina (VAN SER HUEVEL, 1999 apud FERREIRA; TINÔCO,

2015). A adição de farinha da batata *yacon* (fonte de FOS) e de *Bifidobacterium longum* spp. ao consumo alimentar, resultou em aumento na concentração de cálcio no fêmur de animais. (RODRIGUES, 2011 apud FERREIRA; TINÔCO, 2015).

Segundo Conceição *et al.* (2016), o processo de envelhecimento favorece a osteoporose e prejudica a absorção do cálcio devido ao quadro de hipocloridria. Com o consumo de prebióticos e simbióticos a capacidade de absorção de cálcio é aumentada promovendo maior benefício ao hospedeiro. O Quadro 3 identifica os principais mecanismos da capacidade de absorção do cálcio em idosos.

Quadro 3-Principais mecanismos de absorção do cálcio em idosos:

Aumento da solubilidade do cálcio devido à maior produção dos AGCC
Aumento da superfície de contato devido à maior proliferação celular estimulada pelo ácido butírico
Aumento da expressão de proteínas transportadoras de cálcio nas células dos enterócitos
O cálcio é liberado no organismo devido ao aumento da degradação do ácido fítico
Efeito potencializado dos fitoestrógenos, melhorando a biodisponibilidade das isoflavonas

FONTE: Adaptada de CONCEIÇÃO *et al.*, 2016.

4.6.4 Efeitos nas deficiências nutricionais

Com o processo de envelhecimento, a má absorção de nutrientes é muito comum na população idosa, além do uso de medicamentos e outras alterações inerentes à idade, que de forma geral, ajudam a contribuir para o desenvolvimento da desnutrição nos idosos, facilitando a ocorrência de danos intestinais, influenciando a funcionalidade do sistema imune e reduzindo a absorção de nutrientes aumentando a prevalência de doenças infecciosas intestinais. Desta forma, a quantidade de bactérias instaladas no intestino delgado é aumentada e elas passam a alimentarem-se dos nutrientes que serviriam ao hospedeiro, contribuindo para o desenvolvimento da desnutrição nos idosos. Entretanto, alguns microrganismos podem contribuir para reduzir esse risco de desnutrição, já que elas influenciam o funcionamento das vias metabólicas e possuem a capacidade de aumentar o fornecimento de nutrientes e energia para o organismo, através da síntese dos AGCC, que podem influenciar em até 10% do total da energia fornecida diariamente ao hospedeiro. Desta forma, o consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos poderão ser capazes de promoverem melhorias no estado nutricional desta população idosa (CONCEIÇÃO *et al.*, 2016).

4.6.5 Outros efeitos

O consumo de probióticos, prebióticos e simbióticos, proporcionam ao hospedeiro menores chances de ocorrerem infecções intestinais, pois o consumo desses alimentos é capaz ainda de diminuir a quantidade de bactérias do tipo *Clostridium* XI, *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Enterococcus faecium* e *Campylobacter*, as quais são responsáveis por causar diarreia e infecção intestinal (CONCEIÇÃO *et al.*, 2016). Há também variáveis avaliadas em idosos com hipercolesterolemia, onde o aumento das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e a redução do colesterol total e suas frações lipídicas, são as geralmente moduladas, com o uso de probióticos e prebióticos (FERREIRA; TINOCO, 2015).

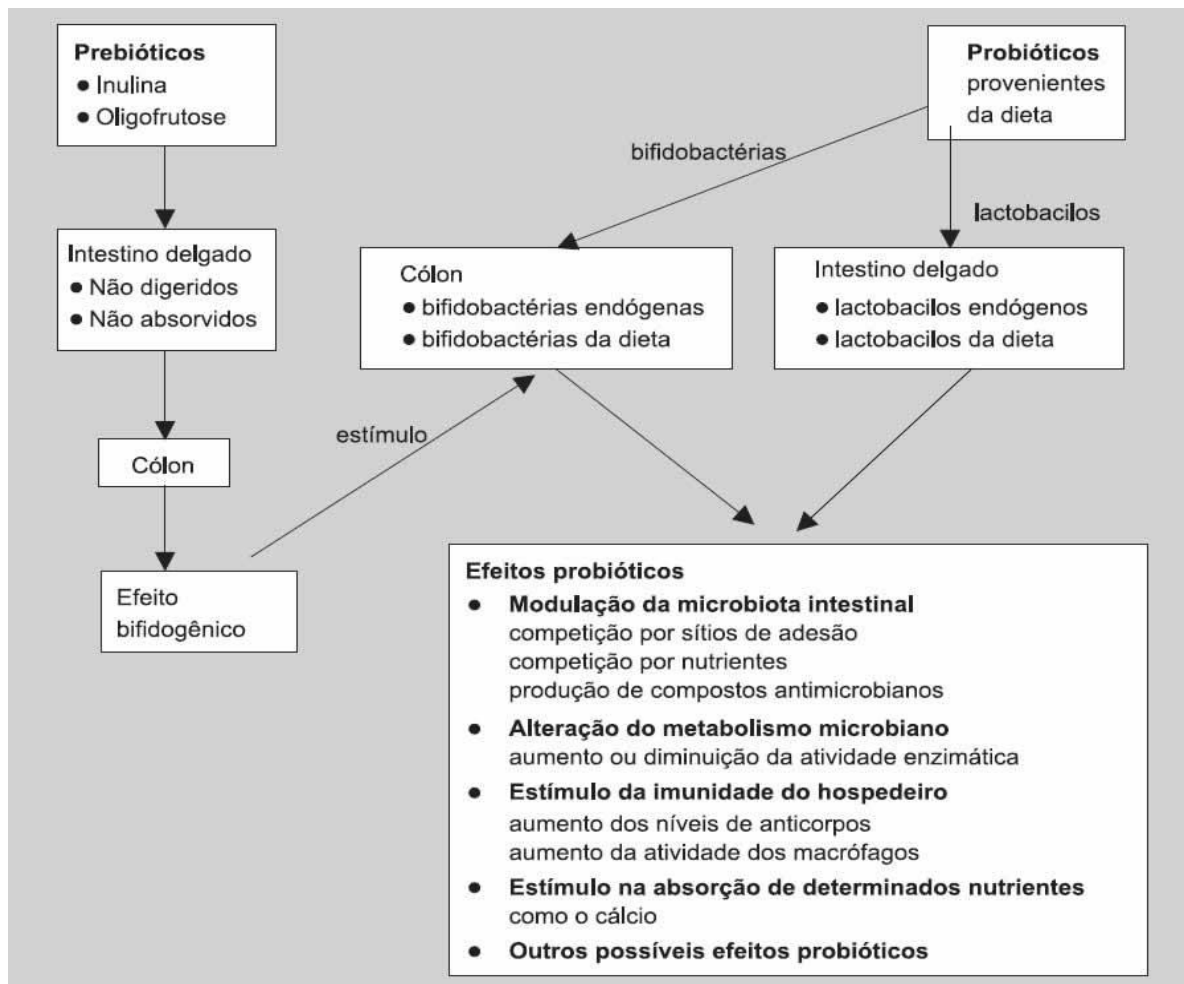
4.7 Mecanismo de ação

Os probióticos são consumidos de diversas maneiras, incluindo produtos lácteos, suplementos alimentares e alimentos funcionais com alegações específicas de saúde. No entanto, o mecanismo subjacente de ação ainda não está claro e a eficácia da administração de probióticos é bastante diferente dependendo do tipo de cepas e da quantidade de doses. Os estudos sugerem que os probióticos vivos ou seus metabólitos poderiam interagir com diversas células imunes (células apresentadoras de antígenos-APC e células T) e conferir a elas funções imunorreguladoras. Através dessa interação, os probióticos podem contribuir para a manutenção da homeostase imunológica, equilibrando respostas imunes pró-inflamatórias e anti-inflamatórias (KANG; IM, 2015).

Os mecanismos pelos quais os probióticos exercem seus efeitos ainda são incertos, mas eles são considerados multifatoriais, incluindo a inibição química de bactérias patogênicas ou estimulação da resposta imune (CANDORE *et al.*, 2008).

Sendo os prebióticos o alimento e/ou ingrediente não digerível que afeta benéficamente o hospedeiro, haverá um estímulo seletivo para o crescimento e atividade dos microrganismos já estabelecidos no cólon, e assim, melhorando a saúde do hospedeiro (FAO/WHO, 2006). A Figura 5 apresenta o mecanismo de ação dos probióticos.

Figura 5-Mecanismo de ação dos probióticos e os prebióticos como fatores bifidogênicos



Fonte: SAAD, 2006.

Os estudos de Roediger e Marucci, (2018), sugerem que a ação da microbiota intestinal esteja associada à sua modulação, além de melhorar a função barreira do intestino, evitando a permeabilidade intestinal. Sendo assim, os probióticos possuem capacidade de atuação a partir de 3 formas: I-Supressão da quantidade de células viáveis ao sintetizar metabólitos com atividade antimicrobiana pelo mesmo sítio de absorção; II-Modificação do metabolismo dos microrganismos (aumento ou redução das atividades enzimáticas); III-Estimula a imunidade do hospedeiro, promovendo o aumento da síntese de anticorpos e dos macrófagos. Os mecanismo de ação dos prebióticos, parecem que atuam modulando a resposta imunológica, por serem alimentos/ingredientes não digeríveis estimulam o crescimento de bactérias intestinais.

5 CONCLUSÃO

À medida que envelhecemos, o desequilíbrio intestinal é instalado na microbiota, aumentando a proliferação das bactérias patogênicas em relação às bactérias saudáveis e usar alimentos que modulem a composição da microbiota intestinal de forma positiva, como probióticos, prebióticos e simbióticos podem contribuir para compensar os devidos desequilíbrios. Consequentemente, haverá uma redução da hospitalização, uso de medicamentos e, certamente, despesas com a saúde.

Os estudos apontam evidências promissoras relacionadas ao consumo dos probióticos na modulação da microbiota intestinal na imunossenescência, favorecendo o seu equilíbrio, além de contribuírem para o controle de várias doenças, interferindo positivamente na qualidade de vida dessa população. No entanto, há fatores que podem interferir nas diferentes características dos idosos como : idade, ambiente que vivem, composição inicial da microbiota, estado nutricional, dieta, uso de fármacos. Desta forma, a composição, a diversidade e a via de administração da alimentação influenciam na composição e na diversidade da comunidade microbiana intestinal que, consequentemente, afetam o estado de saúde dos idosos (CONCEIÇÃO *et al.*,2016).

Diante de evidências apresentadas sobre a funcionalidade e seus benefícios atribuídos à ingestão de culturas probióticas, as que mais se destacam são: efeitos no sistema imunológico; na constipação intestinal; na saúde óssea; nas deficiências nutricionais, e ainda, contribuindo na diminuição de infecções intestinais (redução de bactérias do tipo *Clostridium difficile*) e melhoras no quadro da hipercolesterolemia. Sendo assim, constitui uma alternativa dietética com grande potencial para promover o aumento no bem-estar e na qualidade de vida da terceira idade.

O desequilíbrio da microbiota intestinal no processo de envelhecimento, parece traduzir uma fragilidade comprometedora sobre o estado inflamatório, pois normalizar a microbiota intestinal pode ser relevante na promoção da saúde e qualidade de vida dos idosos.

Procurar conhecer os mecanismos que regulam o envelhecimento pode permitir a aplicabilidade de estratégias para enfrentar e/ou retardar este processo, com a finalidade de promover a longevidade com qualidade de vida. Neste contexto, se faz necessário compreender e tentar desenvolver novas estratégias para suprimir a imunossenescência melhorando a saúde do idoso.

Portanto, com base em toda a literatura bibliográfica referenciada, os probióticos, prebióticos e simbióticos parecem demonstrar eficácia na modulação da microbiota intestinal estando relacionada diretamente com a administração da dose adequada,

assim como o tipo de cepa ou estirpe e o tempo de uso, favorecendo, de maneira geral, o equilíbrio do ecossistema intestinal, promovendo mais saúde a população idosa. Entretanto, há ainda lacunas que necessitam de novos estudos e pesquisas para verificar possíveis efeitos colaterais, além de estabelecer doses máximas para o consumo, a fim de beneficiar a saúde dos idosos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A.; LICHTMAN, A.; PILLAI, S. **Imunologia básica** funções e distúrbios do sistema imunológico. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 336 p.

AGONDI, R. C.; RIZZO, L. V.; KALIL, J.; BARROS, M. T. Imunossenescência. **Rev. bras. alerg. imunopatol.** v. 35; n.5; p.169-176; 2012.

AKATSU, H.; IWABUCHI, N.; XIAO, J.Z.; MATSUYAMA, Z.; KURIHARA, R.; OKUDA, K. Clinical effects of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 on immune function and intestinal microbiota in elderly patients receiving enteral tube feeding. **J Parenter Enteral Nutr.** 2012; 20(10):1-10.

ANTUNES, A. E. C.; SILVA, E. R. A.; MARASCA, E. T. G.; MORENO, I.; LERAYER, A. L. S. Probiotics: health promoting agents. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.* **J. Brazilian Soc. Food Nutr.**, São Paulo, SP, v. 32, n. 3, p. 103-122, dez. 2007.

AURELI, P.; CAPURSO, L.; CASTELLAZZI, A.M.; CLERICI M.; GIOVANNINI M.; MORELLI, L. Probiotics and health: an evidence-based review. **Pharmacol Res.** 2011;63:366-76.

BEDANI, R.; ROSSI, E.A. Microbiota intestinal e probióticos: Implicações sobre o câncer de cólon. **J Port Gastreenterol.**, Lisboa 2009v. 16,n. 1,p. 19-28, 2009 .

BIAGI, E.; CANDELA, M.; TURRONI, S.; GARAGNANI, P.;FRANCESCHI, C.; BRIGIDI, P. **Ageing and gut microbes**: perspectives for health maintenance and longevity. Elsevier, 2013; v.69; p-11-20.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). **Resolução RDC nº 2, de 7 de janeiro de 2002. Regulamento técnico de substâncias bioativas e probióticos isolados com alegação de propriedades funcional e ou de saúde.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério da Saúde, Brasília, 2002. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_02_2002_COMP.pdf/68a25113-35e2-4327-a75f-ae22e714ca7c. Acesso em: 21 mar.2018.

CANDORE, G.; BALISTRERI, C.R.; ROMANO, G.; GRIMALDI, M. P.; LIO, D.; LISTI, F.; SCOLA, L.; VASTO, S.; CARUSO, C.. Immunosenescence and Anti-Immunosenescence Therapies: The Case of Probiotics. **Rejuvenation Research**, Italy, v.11, n. 2, p.425-432, 2008.

CONCEIÇÃO, L.; REIS, S.; FERNANDES, D. Microbiota intestinal em idosos. In: DUARTE, M.; REZENDE, F.; SOUZA, E. **Abordagem nutricional no envelhecimento.** Rubio, 2016. cap.8.

COQUEIRO, A.Y.; RAIZEL, R.; BONVINI, A.; TIRAPEGUI, J.; ROGERO, M. M. Probiotics for inflammatory bowel diseases: a promising adjuvant treatment .**International Journal of Food Science and Nutrition**, 2018.

CRITTENDEN, R.G. Prebiotics. In: TANNOCK, G.W. **Probiotics: a critical review.** Norfolk: Horizon Scientific Press, 1999. p.141-156

FERREIRA, C.; TINÔCO, A. Prebióticos e probióticos para idosos. In: TINÔCO, A.; ROSA, C. **Saúde do idoso** epidemiologia, aspectos nutricionais e processos do envelhecimento. 1. ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. cap. 41.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS, WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria**. Córdoba, 2006. 34p. Disponível em: <ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/probioreport_en.pdf>. Acesso em: 31 maio 2018.

FOOD INGREDIENTS BRASIL. **Probióticos, prebióticos e simbióticos**. São Paulo, n. 17, p. 58-65, 2011. Disponível em: http://revista-fi.com.br/upload_arquivos/201606/2016060596087001465308998.pdf Acesso em: 04 jun. 2018

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo populacional**-www.ibge.org, 2010. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/18469-expectativa-de-vida-do-brasileiro-sobe-para-75-8-anos> Acesso em 18 set. 2018

KANG, H. Ji; IM, S. H. Probiotics as na Immune Modulator . **J Nutr Sci Vitaminol**, n. 61, p.103-105, 2015.

KINROOS, J; NICHOLSON , JK. Dietary and social modulation of gut microbiota in the elderly. **Nature Reviews Gastroenterol Hepatol**. v. 9, n.4, p.563, 2012.

LEE, Y.K.; NOMOTO, K.; SALMINEN, S.; GORBACH, S.L. **Handbook of probiotics**. New York: Wiley, 1999. 211p.

LOUZADA, E. R. **Efeito da suplementação de uma substância simbiótica sobre a permeabilidade intestinal, a inflamação sistêmica, a cognição e sintomas depressivos em idosos da comunidade**. .2017.67 f. Dissertação (Tese)-Programa Interunidades em Nutrição Humana Aplicada, da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

MAKINO, H.; KUSHIRO, A.; ISHIKAWA E.; KUBOTA, H.; GAWAD, A.; SAKAI T.; OISHI, K.; MARTIN, R.; AMOR, K.; KNOL J.; TANAKA, R. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has na impacto n the early development of vaginally delivered infant's microbiota. **Public Library of Science**, 8(11), 2014.

MARTÍNEZ, G. P.; BAUERL, C.; COLLADO, M.C. Understanding gut microbiota in elderly's health will enable intervention through probiotics. **Wageningen Academic Publisher**, v.5, n.3, p. 235-246, 2014.

MELLO A.M; PARONI G.; DARAGJATI J.; PILOTTO . **Gastrointestinal microbiota and their contribution to healthy aging**. KARGER, v.34, n.3, p.194-201, 2016.

MOTA, S.; PORTO, D.; FREITAS, M.; NOGUEIRA, J.. Imunossenescência: alterações imunológicas do idoso. **Rev Bras Med**. 2010; v.67, n 6 , p.183-188.

OGRA, P. L. **Ageing and its possible impacto on mucosal imune responses**. ed.2. New York: ELSEVIER, 2010. v.9 p.101-106.

PAIXÃO, L. A.; CASTRO, F. F. S. A colonização da microbiota intestinal e sua influência na saúde do hospedeiro. **Universitas: Ciências da Saúde**, Brasília, v.14,n.1,p.85-96, jan/jun.2016

PEREIRA, Â.; COELHO, F.; SILVA, C.; PEREIRA, F.; VIDIGAL, F.; TINÔCO, A. Imunossenescência. In: TINÔCO, A.; ROSA, C.. **Saúde do idoso** epidemiologia, aspectos nutricionais e processos do envelhecimento. 1. ed. Rio de Janeiro : Rubio, 2015. cap. 7.

PEREIRA, L. S.; OLIVEIRA, L. R.; SANTOS, M. T.; BARBI, T.; CALIL, A.M. Benefícios da utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos em adultos e idosos. **Revista de Geriatria & Gerontologia**, v.8, n.1, ISSN 1981-8289, jan-mar 2014.

QUILICI, F. A. Manipulation of the intestinal microbiota: the medicine revolution of the 21st century. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo , v. 54, n. 2, p. 83-84, jun 2017 .

RAMIREZ, A. V. G. A importância da microbiota no organismo humano e sua relação com a obesidade. **International Journal of Nutrology**, [S.l.], v. 10, n. 4, p. 153-160, jan. 2018.

REIS, P.; SILVA, A.; COSTA, J.; TINÔCO, Ê.; LOPES, R; TINÔCO, A. As grandes transições(transformações e/ou mudanças) e seus impactos. In: TINÔCO, A.; ROSA, C. **Saúde do idoso** epidemiologia, aspectos nutricionais e processos do envelhecimento. 1 ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. cap. 1.

ROEDIGER, M.; MARUCCI, M. F. In: OLIVEIRA, A.; SILVA, F.. **Dietoterapia** nas doenças do adulto. 1.ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2018. cap. 75.

RODRIGUES, F.C. **Avaliação da farinha de yacon (*smallanthus sonchifolius*) na modulação das propriedades biomecânicas e na retenção de minerais nos ossos de ratos Wister** (tese). Viçosa:UFV; 2011.

ROGERO, M.; BONVINI, A., COQUEIRO, A. Y. Recomendações de probióticos. In: PHILIPPI, S. T.; AQUINO, R. C. **Recomendações nutricionais** nos estágios de vida e nas doenças crônicas não transmissíveis. 1 ed. São Paulo: Manoele, 2017. cap. 7.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** São Paulo, v.42, n.1, p.1-16, 2006 .

SANCHO, R. A. S.; PASTORE, G. M. Alimentos Funcionais: a revolução silenciosa na alimentação. **Revista Processos Químicos**. Goiânia; v.10, n.19, 2016.

SOUZA, E.; DUARTE, M. Epidemiologia e processo biológico do envelhecimento. In: DUARTE, Maria; REZENDE, Fabiane; SOUZA, Eliana. **Abordagem nutricional no envelhecimento** . Rubio, 2016. cap.1.

TIIHONEN, K.; OUWEHAND, A.; RAUTONEN, N. **Human intestinal microbiota and healthy ageing**. v.9; ed.2; p.107-116. ELSEVIER, 2010.

VAN DER HEUVEL, E.; MUYS, T.; VAN DOKKUN, W.; SHAASFSMA, G. Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. **Am J Clin Nutr.** 1999, 69:544-8.