

O papel da microbiota intestinal na saúde: uma revisão integrativa

Beatriz Figueiredo Mizuno¹; Aline Borges de Oliveira¹; Carlos Eduardo Gomes Leal¹; Gabriella Moraes Alves¹; Gustavo Borges de Oliveira Arantes¹; Isadora Rodrigues Bezerra¹; Lucas Elias de Lima Barros¹; Danúbio Antônio de Oliveira².

1. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina do Centro Universitário UniEVANGÉLICA.

RESUMO: O trato gastrointestinal é caracterizado pela presença de um sistema imune especializado com a presença de microrganismos comensais. Os simbióticos são alimentos funcionais contendo simultaneamente probióticos e prebióticos, que estimulam a proliferação e o equilíbrio da microbiota intestinal. O presente trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada através dos bancos de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando os descritores “simbióticos” e “imunologia”. Foram selecionados seis artigos que estavam entre 2012 e 2020. No estudo foi constatado que o grupo de indivíduos mais velhos que receberam os simbióticos o número de células B de memória IgGp tendem a aumentar, favorecendo a resposta imune contra alguns vírus, como o influenza. Além disso constataram que indivíduos infectados pelo HIV possuem uma microbiota de intestino diferente dos participantes saudáveis. Os artigos também descreveram a atuação dessas respostas imunológicas em neonatos, notaram que alguns probióticos aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto outros induzem respostas anti-inflamatórias de citocinas. Dessa forma, a interrelação dos comensais e hospedeiros desempenha um papel crucial no desenvolvimento e homeostase do sistema imunológico, uma vez que o microbioma induz a respostas regulatórias e a tolerância imunológica. Analisou-se ainda que indivíduos pueris infectados pelo HIV apresentam uma depleção de bactérias de *Faecalibacterium* e *Bifidobacterium*, contribuindo para o agravamento do quadro de imunodeficiência. Além disso, o uso de simbióticos na microbiota intestinal há indícios de benefícios terapêuticos evidentes em grupo de alto risco, infecções por rotavírus em crianças não vacinadas e diarreia do viajante em adultos. Acrescenta-se, que situações em que ocorrem a mudança do microbioma intestinal estavam relacionadas a alterações do sistema imune local e sistêmico. Concluiu-se que as diferentes combinações de probióticos e prebióticos corroboram acerca da imunologia. Esta revisão tem o intuito de abordar uma análise da influência dos simbióticos no sistema imunológico dos indivíduos.

Palavras-chave:

Imunologia.
Simbióticos.
Probióticos.
Prebióticos.

INTRODUÇÃO

No atual contexto vivenciado no mundo pela pandemia ocasionada pelo SARS-CoV-2, a importância das formas de contribuir com o sistema imune humano são constantemente questionadas, e com isso temas como simbiótico, probióticos e prebióticos ganham destaque temático por seus possíveis aspectos positivos nas respostas imunológicas.

O trato gastrointestinal é caracterizado pela presença de um sistema imune especializado GALT, que conta com a presença de microrganismos comensais no lúmen do intestino. Esses microrganismos são responsáveis pela degradação de alimentos e competição com organismos patogênicos. Os simbióticos contribuem para a manutenção do equilíbrio dessa microbiota intestinal, possuindo indícios na prevenção de diarreia aguda, constipação, doença intestinal inflamatória e de infecção sistêmica (ABBAS e LICHTMAN, 2019; PEREIRA et al., 2014).

A alimentação do indivíduo é um fator indispensável na promoção de sua saúde, assim o uso de prebióticos e probióticos tem sido incrementado na dietoterapia em busca de melhorar a saúde dos pacientes. Simbióticos são alimentos funcionais contendo simultaneamente os probióticos e prebióticos, que estimulam a proliferação de bactérias da microbiota intestinal, em detrimento de bactérias patogênicas. Essa estimulação reforça os mecanismos de defesa do sistema imune. Possuindo na literatura indicação de contribuição significativa no organismo de idosos e pacientes oncológicos. (PEREIRA et al., 2014; RAIZEL et al., 2011)

O presente estudo tem como objetivo analisar a influência dos simbióticos no sistema imunológico dos indivíduos. Esta revisão integrativa, compromete-se em expor ao leitor os aspectos positivos, negativos e neutros relacionados a uma dieta com inclusão dos simbióticos, bem como o papel destes no sistema imunológico e no processo inflamatório do organismo.

METODOLOGIA

O presente trata-se de uma revisão integrativa de literatura, realizada através dos bancos de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. Foram utilizados os descritores de ciências da saúde “symbiotic” e “immunology”, na língua inglesa para a pesquisa de dados na PubMed, e os descritores “simbióticos” e “imunologia”, em português para a pesquisa de dados na Biblioteca Virtual em Saúde, em conjunto com os descritores booleanos “AND” em ambos os bancos de dados.

Os critérios de exclusão foram as revisões sistemáticas, artigos que não estivessem entre os anos de 2012 e 2020, que não dispusessem o artigo completo de forma gratuita, não abordassem a relação entre os simbióticos e o sistema imune e que não fossem feitos em humanos. No total foram selecionados 6 artigos originais com relevância temática.

RESULTADOS

A partir da escolha dos artigos, foi elaborado o Quadro 1 com a finalidade de organizar e sintetizar o conteúdo dos seis artigos escolhidos com base em sua metodologia e resultados.

Quadro 1 – Apresentação dos artigos e síntese da metodologia e resultados.

Nome do artigo	Autores/ Ano	Metodologia	Resultados
-----------------------	---------------------	--------------------	-------------------

<p>Artigo 1. <i>Cytokine responses to symbiotic and lactoferrin combination in very low birth weight neonates: a randomized control trial</i></p>	<p>PEHLEVAN <i>et. al.</i> (2020)</p>	<p>Foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, com grupo controle em uma unidade de Neonatologia. Foram incluídos recém-nascidos de baixo peso de idade gestacional menor ou igual a 32 semanas. Foram avaliados níveis séricos de IL-5, IL-10, IL-17A E IFN-gama no período pós-natal e ao final da segunda e quarta semana. O grupo de estudo recebeu simbióticos como <i>Lactobacillus (L.) rhamnosus</i>, <i>L. plantarum</i>, <i>Bifidobacterium (B.) lactis</i>, galactooligosacarídeos e lactoferrina. O grupo controle recebeu placebo.</p>	<p>Em cada grupo, 25 neonatos completaram o estudo. No grupo de estudo, houve uma diminuição relevante dos níveis de IL-10 (p=0,011) e IL-5 (p=0,042) nos neonatais. Não houve diferença nos níveis de IL-17A e IFN-gama entre os grupos.</p>
<p>Artigo 2. Avaliação nutricional e atividade inflamatória sistêmica de pacientes com câncer colorretal submetidos à suplementação com simbiótico.</p>	<p>OLIVEIRA, A. L., AARESTRUP, F. M. (2012)</p>	<p>Foi realizado um estudo longitudinal com nove pacientes diagnosticados com câncer colorretal, em fase pós-operatória e submetidos ao uso diário de suplemento simbiótico. Todos esses pacientes foram avaliados quanto ao estado nutricional e análise sorológica. Foram coletados também dados antropométricos e foi feito exame de sangue para análise de proteína C-reativa, albumina e antígeno carcinoembrionário. Avaliações antropométricas e bioquímicas foram feitas a cada três meses.</p>	<p>Na avaliação nutricional, foi encontrado predominantemente pacientes com IMC maior que 25Kg/m², caracterizando 5 pacientes com sobrepeso. Na avaliação bioquímica, no 1º mês onde não havia a suplementação foi encontrada a média de 14,7 mg/l de proteína C-reativa, enquanto no 12º mês o valor foi de 8,3 mg/l. Quanto ao antígeno Carcinoembrionário no 1º mês a média foi de 3 ng/mL e no 12º foi de 10,1 ng/mL. A albu-</p>

			mina, se manteve durante todo o estudo acima de 3,5 mg/l.
Artigo 3. <i>Impact of ageing and a synbiotic on the immune response to seasonal influenza vaccination; a randomised controlled trial</i>	ENANI et. al. (2017)	Foi feito um estudo com jovens e idosos em período de vacinação para influenza. Os participantes foram divididos em grupo controle e grupo de estudo, onde o grupo de estudo durante as quatro semanas que antecederam a vacinação, recebeu uma suplementação com <i>B. longum</i> bv. <i>Infantis</i> CCUG 52486 combinados com gluco-oligossacarídeo, enquanto o outro grupo recebeu placebo. Foram analisadas as linhagens de células B e T e anticorpos produzidos.	Dentre os voluntários, 112 completaram o estudo. Indivíduos mais velhos tiveram números menores em todas as células de memória e células plasmáticas B no início do estudo. A suplementação com simbióticos não afetou a quantidade de células da imunidade antes da vacinação, porém após a vacinação os números de células B de memória IgGp tendem a aumentar em idosos que receberam o suplemento. Não houve efeitos significativos do simbiótico na responsividade das células B ou T à reestimulação com vacina contra influenza.
Artigo 4. <i>Effect of a Nutritional Intervention on the intestinal Microbiota of Vertically HIV-Infected Children: The Pediabiota Study</i>	SAINZ et. al. (2020)	Foi feito um estudo piloto, duplo cego, randomizado e controlado por placebo. Os participantes foram crianças e adolescentes infectados pelo HIV e voluntários saudáveis não infectados pelo HIV. Foi feita a coleta de fezes dos participantes (antes da suplementação e 4 semanas depois) e implementação rando-	Foi constatado após a análise das amostras, que indivíduos infectados pelo HIV possuem uma microbiota de intestino diferente dos participantes saudáveis. Foi encontrado nos pacientes infectados por HIV um enriquecimento de <i>Prevotella</i> , <i>Akkermansia</i> e

		<p>mizada de uma suplementação nutricional com prebióticos e probióticos (<i>Saccharomyces boulardii</i>) enquanto o outro grupo recebeu placebo.</p>	<p>Escherichia, e uma depleção de <i>Faecalibacterium</i> e <i>Bifidobacterium</i>.</p>
<p>Artigo 5.</p> <p><i>Gut-Targeted Immunonutrition Boosting Natural Killer Cell Activity Using Saccharomyces boulardii Lysates in Immuno-Compromised Healthy Elderly Subjects</i></p>	<p>NAITO <i>et. al.</i> (2014)</p>	<p>Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos que foram analisados quanto à atividade basal das células NK (6,5% -7,3%) e às respostas ao questionário sobre dieta e estilo de vida.</p> <p>Sendo um grupo recebendo placebo, e outro KC-1317, uma mistura simbiótica que contém <i>Saccharomyces boulardii</i>.</p>	<p>Foi comparada a atividade basal das células NK nos dois grupos, e em comparação ao grupo placebo, o grupo KC-1317 mostrou um aumento significativo da atividade das células NK para 12,8%. Apenas um indivíduo respondeu mal ao tratamento (aumento menor que 50% na atividade das células NK).</p>
<p>Artigo 6. <i>Age-related changes in the Natural Killer response to seasonal influenza vaccination are not influenced by a synbiotic: a randomised controlled trial</i></p>	<p>PRZEMSKA-KOSICKA <i>et. al.</i> (2018)</p>	<p>Neste estudo, um total de 58 jovens e 54 idosos participantes completaram o estudo. Os indivíduos foram randomizados, onde uma parte recebeu placebo, e a outra recebeu suplemento nutricional com <i>Bifidobacterium longum</i> e grupo gluco-oligosacarídeo, ambos os grupos receberam dose única da vacina da gripe após 4 semanas do início do estudo.</p>	<p>Foi analisada principalmente a atividade das células NK. Os fenótipos de células NK basais foram significativamente diferentes entre os grupos de idade, no qual os jovens tiveram um número significativamente maior de linfócitos totais do que os mais velhos. Indivíduos mais velhos expressaram níveis mais elevados do marcador de envelhecimento. A suplementação com os simbióticos não teve</p>

			efeito significativo nas células NK.
--	--	--	--------------------------------------

Após a análise dos artigos pontua-se que, embora os idosos apresentem um maior risco infecções respiratórias, esta realidade pode ser mudada com a administração de ativos pré e probióticos. Posto que, após o estudo foi constatado que o grupo de indivíduos mais velhos que receberam os simbióticos o número de células B de memória IgGp tendem a aumentar. Favorecendo a resposta imune contra alguns vírus, como o influenza.

Os artigos também descreveram a atuação dessas respostas imunológicas em neonatos, observando que bactérias comensais em recém-nascidos comunicam-se com células do intestino e ativa a resposta imune, alguns probióticos aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias, enquanto outros induzem respostas anti-inflamatórias de citocinas. Além disso, a alimentação equilibrada também se destacou como um precursor de equilíbrio da saúde, uma vez que no grupo dos neonatos a amamentação diminui a incidência de NEC (enterocolite necrosante), já em indivíduos em carcinogênese a obesidade parece estar associada à maior risco de adenoma colorretal avançado, importante precursor do câncer colorretal 15.

DISCUSSÃO

Segundo Pehlevan et al. (2020) recém-nascidos de baixo peso que receberam uma combinação de prebióticos e significativa redução dos níveis de interleucina 10 e interleucina 5 e sem alterações nos níveis de interleucina 17 A e IFN-gama. Esses resultados foram coletados após os participantes receberem os seguintes simbióticos como *Lactobacillus (L.) rhamnosus*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium (B.) lactis*, galactooligosacarídeos e lactoferrina. (PEHLEVAN et al.,2020)

Por analogia à De Luca e Shoenfeld (2019), culmina-se a relação da literatura Abbas, Lichtman e Pillai (2019) e Pehlevan et al. (2020), que o aleitamento materno pode induzir a natureza da resposta imune aos antígenos comensais do recém-nascido, uma vez que a imaturidade do sistema imunológico do recém-nascido e os fatores de tolerância do ambiente podem explicar como o microbioma foi aceito pelo intestino do neonato, em vista disso, a interrelação dos comensais e hospedeiros desempenha um papel crucial no desenvolvimento e homeostase do sistema imunológico.

Ademais, segundo Ana Caetano Faria (2019), médica pesquisadora do Departamento de Bioquímica e Imunologia da UFMG, em uma breve dissertação inúmeros estudos demonstraram que a microbiota se estabelece muito cedo na vida e que a sua composição é influenciada por fatores como o

tipo de parto, o aleitamento, a alimentação assim como o uso de antibióticos e conservantes alimentares. Dessa forma, perturbações na diversidade dessa microbiota (disbiose) desencadeada por esses fatores externos têm sido relacionadas ao desenvolvimento de doenças tão diversas como as alergias, as doenças autoimunes e inflamatórias crônicas e até a obesidade e distúrbios neurológicos graves como o autismo. Deixou-se claro no presente estudo de De Luca e Shoenfeld (2019) e na revisão da médica Ana Caetano Faria (2019), que o microbioma induz respostas regulatórias e a tolerância imunológica por meio de múltiplas vias.

Em análise, está presente no artigo de Sainz et al. (2020) que em seu estudo piloto duplo cego, randomizado e controlado por placebo com indivíduos pueris infectados pelo HIV, possuem uma distinta microbiota intestinal em relação aos participantes saudáveis não infectados, uma vez que houvera depleção de bactérias de *Faecalibacterium* e *Bifidobacterium* que possuem papel importante na indução de células T-reguladoras e o aumento de outras cepas bacterianas, a exemplo da *Prevotella*, *Akkermansia* e *Escherichia* as quais estimulam a produção de citocinas e que agem como mecanismo compensatório. Em suma, vislumbra-se que os simbióticos influenciam de forma direta e indireta no sistema imune.

O sistema imunológico é uma rede funcional de moléculas responsáveis por reconhecer e transmitir sinais, as quais são receptores de membrana ou secretadas pelas células imunológicas tanto da imunidade inata quanto da adaptativa, como os linfócitos T CD4+ (TH1, TH2 e TH17), TCD8+ e B. Essas populações interagem e cooperam na ativação, regulação e supressão, incluindo as citocinas. (SANT'ANNA e BUENO, 2015).

Segundo Sant'anna e Bueno (2015), esses polipeptídeos formam uma rede funcional responsável por funções imunológicas importantes, tais como a inibição da ativação de monócitos, apresentação de antígenos por APCs, proliferação de linfócitos T e B. Além disso, essa rede é responsável por mediar as respostas adaptativas por células na qual os linfócitos T CD4+ são ativados transformando-se em fontes de citocinas, principalmente IL-2, a qual é responsável pela expansão clonal, e IFN- γ . Portanto, a população de linfócitos T CD4 é personagem principal da formação da rede de citocinas que medeiam os processos de ativação, inibição, regulação, diferenciação e proliferação de todas as células do sistema imune, principalmente.

Posto isto, Pehlevan et al. (2020) apresentou como resultados, após administração de simbióticos, um decréscimo no nível de citocina IL-10 no grupo do estudo o qual pode inibir respostas imunes protetoras a infecções (MOORE et al., 2001), tornando-as fundamentais para inibir uma resposta imune exacerbada. Contudo, observou-se uma contradição nos resultados de Pehlevan et al. (2020) no qual três neonatos do grupo controle que desenvolveram enterocolite necrosante comumente relacionada à imaturidade do intestino, resposta inflamatória desregulada e colonização bacteriana incompleta.

Oliveira e Aarestrup (2012) promoveram um estudo longitudinal, no qual os nove pacientes em fase pós-operatória do câncer colorretal receberam suplementação diária de simbióticos. Dessa forma, tal suplementação simbiótica influenciou positivamente na diminuição do valor de proteína C-reativa e mantiveram os valores da proteína albumina, em contrapartida essa não influenciou na quantidade de carga tumoral onde ambos foram avaliados por estado nutricional e sorologia.

Além da perspectiva de Oliveira e Aarestrup (2012), de acordo com De Almeida et al. (2019) os simbióticos trabalham sinergicamente para exercer uma ação benéfica impactando na microbiota e na saúde intestinal geral, o que os torna uma estratégia potencial terapêutica no Câncer colorretal. *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* combinados com prebióticos, como a oligofrutose e a inulina, mostraram neutralizar a progressão do tumor, e ainda prevenir fases iniciais do câncer, através de regulação positiva nas células T reguladoras e aumentar a eficácia da quimioterapia.

Na perspectiva de Enani et al. (2017) pelo estudo com jovens e idosos em período de vacinação para influenza, notou-se que a suplementação com simbióticos não afetou a quantidade de células da imunidade, especificamente as células T e B porém o período de pós vacinação da influenza proporcionou aumento do número de células B em idosos que receberam o suplemento simbiótico. De acordo com Naito et al. (2014), os sujeitos do estudo foram distribuídos de forma aleatória sendo ministrado a um grupo um placebo e ao outro suplementação simbiótica de KC-1317, assim, a introdução de simbióticos na dieta e estilo de vida aumentou consideravelmente a atividade de células Natural Killers (NK) por consequência potencializou o sistema imunológico de indivíduos senis.

Outrossim, de acordo com Przemaska-Kosickatal et al. (2018), neste estudo randomizado com participação de jovens e idosos, alguns receberam placebo e outros, suplemento nutricional com *Bifidobacterium longum* e gluco-oligossacarídeos e ambos os participantes foram vacinados contra influenza, frisando o efeito simbiótico nas células linfóides promoveu maior atividade em indivíduos jovens em comparação aos efeitos em idosos devido à marcadores da imunossenescência.

No que diz respeito aos resultados dos estudos propostos (ENANI et al., 2017; NAITO et al., 2014; OLIVEIRA e AARESTRUP, 2012; PRZEMSKA-KOSICKATAL et al., 2018) se complementam pelos benefícios ao sistema imunológico em decorrência da ingestão de suplementos simbióticos, ainda que tais vantagens não sejam tão eficazes quanto a vacinação da influenza ou ao ponto de promover o extermínio de células tumorais. Exemplifica-se que, os prebióticos são ingredientes alimentares não digeríveis que estimulam seletivamente o crescimento bacteriano favorável e/ou promovem a atividade de um número limitado de bactérias promotoras da saúde, beneficiando assim o hospedeiro. (OREL, 2014). Vai ao encontro dos resultados dos estudos propostos, pelos autores supracitados, a revisão de De Almeida, et al. (2019) e Vitetta, Vitetta e Hall (2018), que os simbióticos podem ter efeitos na promoção da saúde, como atividades antimicrobianas contra patógenos intestinais, reduzir a colite e a inflamação, e modular o sistema imunológico. Ainda sobre essa ótica, com o uso de probióticos e prebióticos na

microbiota intestinal há benefícios terapêuticos evidentes em grupo de alto risco, infecções por rotavírus em crianças não vacinadas e diarreia do viajante em adultos.

Os estudos de Abbas, Lichtman e Pillai (2019) corroboram-se com os artigos supracitados nesta, já que segundo tal obra os seres humanos e seus micros biomas intestinais evoluíram mecanismos para benefício mútuo. Em consequência disso, o microbioma intestinal tem profunda influência sobre o sistema imunológico, uma vez que, em gama se estabelece relação comensal com o organismo do hospedeiro. Acrescenta-se, fatos como a mudança do microbioma com a idade, dieta e doença por meio de estudos experimentais, os quais apontavam alterações na função do sistema imune local entérico e sistemático.

Ademais, é importante ressaltar que, os micro-organismos comensais nos intestinos atuam como reguladores de respostas imunes inatas e influenciadores da imunidade inata. Isso ocorre, porque a microflora intestinal estimula a expressão de proteínas, a exemplo a mucina e moléculas antimicrobianas que previnem a colonização de antígenos. A exemplo disso, vários estudos com camundongos apresentaram que os produtos de bactérias comensais entéricas influenciam células fagocitárias e desse modo, tais organismos são importantes para as funções antivirais sistêmicas de macrófagos, células dendríticas e células natural killers.

Por outro viés, a microbiota comensal intestinal influencia na resposta imune adaptativa local e sistêmica, que promove a ativação da imunoglobulina A ao induzirem a expressão do ativar de células B (BAFF), APRIL e ácido retinóico, que são fatores de troca de IgA requeridos para a troca de classe T-dependente e T-independente de imunoglobulina A na célula B. Sendo que, a ativação das células B e as respostas dos anticorpos são regulados de acordo com secreção de IgA no intestino de acordo com a presença de micro-organismos patológicos.

Finaliza-se tal prerrogativa, seguindo essa literatura, o amplo desconhecimento da ação de como a flora intestinal comensal humana intervém na saúde imunológica sistêmica. Exemplificando tal afirmação, com a probabilidade de desenvolvimento de doença alérgica associada à variação no microbioma durante a fase inicial da infância como consequência do tipo de parto, amamentação e uso de antibióticos.

Nesse interim, houve significativa dificuldade para encontrar artigos originais relacionados com o recorte temático da presente revisão, do idioma escolhido, construção dos resultados em quadro e filtrar estudos que incrementaram a discussão. Em contrapartida, todos integrantes do grupo dispuseram-se a tradução, resumo e elaboração dessa.

CONCLUSÃO

Dessa maneira, observou-se as diferentes combinações de probióticos e prebióticos assim como seus efeitos nas reações imunológicas e em suas células atuantes, as quais apresentaram resultados

divergentes, mas que corroboram as literaturas clássicas acerca da imunologia. Por conseguinte, o presente trabalho torna-se de grande importância por abordar um tema de grande contribuição para a saúde coletiva, bem como para o conhecimento dos mecanismos de defesa, culminando em novas propostas de prevenção e diagnóstico no processo da instalação da doença.

REFERÊNCIAS

ABBAS, ABUL K.; PILLAI, SHIV; LICHTMAN, Andrew H. *Imunologia: Celular e Molecular*. 9 ed. Rio De Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2019.

BRÜSSOW, H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update. v. 8, p. 1157, 22 jul. 2019.

DE LUCA, F.; SHOENFELD, Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical & Experimental Immunology*, v. 195, n. 1, p. 74–85, 19 dez. 2018.

ENANI, S. et al. Impact of ageing and a synbiotic on the immune response to seasonal influenza vaccination; a randomised controlled trial. *Clinical Nutrition*, v. 37, n. 2, p. 443–451, abr. 2018.

MOORE, K. W. et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual Review of Immunology*, v. 19, n. 1, p. 683–765, abr. 2001.

NAITO, Y. et al. Gut-Targeted Immunonutrition Boosting Natural Killer Cell Activity Using *Saccharomyces boulardii* Lysates in Immuno-Compromised Healthy Elderly Subjects. *Rejuvenation Research*, v. 17, n. 2, p. 184–187, abr. 2014.

O intestino e o sistema imune – Sociedade Brasileira de Imunologia. Disponível em: <<https://sbi.org.br/2019/04/29/o-intestino-e-o-sistema-imune/>>. Acesso em: 19 maio. 2021.

OLIVEIRA, A. L. DE; AARESTRUP, F. M. Avaliação nutricional e atividade inflamatória sistêmica de pacientes com câncer colorretal submetidos à suplementação com simbiótico. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, v. 25, n. 3, p. 147–153, 2012.

OREL, R. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. 33, p. 11505, 2014.

PEHLEVAN, Ozge Serce; BENZER, Derya; GURSOY, Tugba; CETIN, Esin Aktas; KARATEKIN, Guner; OVALI, Fahri. Cytokine responses to symbiotic and lactoferrin combination in very low birth weight neonates: a randomized control trial. *Arch Argent Pediatr*. V.118, e8-15, 2020.

PEREIRA, Luciana Santos; DE OLIVEIRA, Luciano Rodrigues; SANTOS, Marina Teixeira; BARBI, Talita; CALIL, Ana Maria. Benefícios da utilização de prebióticos, probióticos e simbióticos em adultos e idosos. *Geriatrics, Gerontology and Aging*. v.8, 2014.

PRZEMSKA-KOSICKA, Agnieszka et al. Alterações relacionadas à idade na resposta de células assassinas naturais à vacinação contra influenza sazonal não são influenciadas por um simbiótico: um ensaio clínico randomizado. *Clinical Trial*. Doi.103389, 2018.

RAIZEL, Raquel; SANTINI, Eliana; KOPPER, Andressa Magali; DOS REIS FILHO, Adilson Domingos. Efeito do consumo de prebióticos, probióticos e simbióticos para o organismo humano. *Ciência e Saúde*, v.4, n.2, 2011.

SANT'ANNA, Osvaldo. BUENO, Valquiria. Imunidade. In: TRABULSI, Alterthum. Microbiologia. Rio de Janeiro: Atheneu, 2015, p.127- 135.

SERCE, Ozge. Cytokine responses to symbiotic and lactoferrin combination in very low birth weight neonates: a randomized control trial. Archivos Argentinos de Pediatría, v. 118, n. 1, 2020.

SAINZ, Talía; GOSALBES, María José; TALAVERA, Alba; et al. Effect of a Nutritional Intervention on the Intestinal Microbiota of Vertically HIV-Infected Children: The Pediabiota Study. Nutrients, v. 12, n. 7, p. 2112, 2020.

VITETTA, L.; VITETTA, G.; HALL, S. Immunological Tolerance and Function: Associations Between Intestinal Bacteria, Probiotics, Prebiotics, and Phages. Frontiers in Immunology, v. 9, 9 out. 2018.

VARELLA, Pedro. FORTES, Wilma. Citocinas: a revisão. Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia. São Paulo, 2001.