Repositório Institucional UNESP

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 28/08/2028.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Câmpus de Araraquara

ELIANE VALE DA SILVA

USO DA TERAPIA PROBIÓTICA PERSONALIZADA PARA REDUÇÃO DO RISCO DE COLITE QUIMICAMENTE INDUZIDA

Araraquara
2026

ELIANE VALE DA SILVA

USO DA TERAPIA PROBIÓTICA PERSONALIZADA PARA REDUÇÃO DO RISCO DE COLITE QUIMICAMENTE INDUZIDA

Tese de Doutorado apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP) ao Programa de Pós de Graduação em Alimentos, Nutrição e Engenharia dos Alimentos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Câmpus de Araraquara, para obtenção do título de Doutor em Alimentos, Nutrição.e Engenharia de Alimentos

Área de Concentração: Alimentos e Nutrição.

Orientadora: Prof. Dra. Daniela Cardoso Umbelino Cavallini.

Araraquara
2026

S586u

Silva, Eliane vale da
Uso da terapia probiótica personalizada para redução do risco de colite quimicamente induzida / Eliane vale da Silva. – Araraquara, 2026
88 p. : tabs., fotos

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara
Orientadora: Daniela Cardoso Umbelino Cavallini

1. Probióticos. 2. Terapia Personalizada. 3. Microbiota intestinal. 4. Colite Ulcerativa. 5. Consórcios bacterianos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

Esta pesquisa apresenta potencial para contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas personalizadas voltadas ao controle de doenças inflamatórias intestinais, por meio da modulação da microbiota intestinal. Os resultados poderão ampliar o conhecimento sobre a utilização de consórcios bacterianos selecionados de acordo com características individuais da microbiota, auxiliando na identificação de abordagens mais específicas e potencialmente eficazes para o controle da inflamação intestinal. Além disso, o estudo poderá subsidiar futuras pesquisas direcionadas ao desenvolvimento de terapias probióticas personalizadas, considerando a variabilidade individual na resposta aos tratamentos.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This research has the potential to contribute to the development of personalized therapeutic strategies for the management of inflammatory bowel diseases through the modulation of the intestinal microbiota. The findings may expand current knowledge regarding the use of bacterial consortia selected according to individual microbiota characteristics, supporting the identification of more targeted and potentially effective approaches for controlling intestinal inflammation. Furthermore, this study may provide a foundation for future research aimed at developing personalized probiotic therapies, taking into account individual variability in treatment responses.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Araraquara

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Uso da terapia probiótica personalizada para redução do risco de colite quimicamente induzida

AUTORA: ELIANE VALE DA SILVA
ORIENTADORA: DANIELA CARDOSO UMBELINO CAVALLINI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Alimentos e Nutrição, área: Alimentos e Nutrição pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. DANIELA CARDOSO UMBELINO CAVALLINI (Participaçao Virtual)
Departamento de Análises Clínicas / UNESP / Câmpus de Araraquara - FCF

Dra. MARIANA MARCHI SANTONI BIASIOLI (Participaçao Virtual)
Departamento de Ciências Biológicas / UNESP / Câmpus de Araraquara - FCF

Profa. Dra. RENATA PIRES DE ASSIS (Participaçao Virtual)
Universidade Paulista (UNIP) - Campus Araraquara

Prof. Dr. LUIS CARLOS SPOLIDORIO (Participaçao Virtual)
Departamento de Fisiologia e Patologia / UNESP / Câmpus de Araraquara - FOAr

Araraquara, 28 de agosto de 2026.

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão de bolsa de pesquisa.

À FAPESP, pelo apoio financeiro, concedido por meio do Processo nº 2019/13942, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

A Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP – Universidade Estadual Paulista.

A todo o Departamento de Alimentos, Nutrição e Engenharia de Alimentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unesp - Câmpus de Araraquara e Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - Câmpus de São José do Rio Preto, pelas possibilidades e orientações.

Ao Laboratório Multiusuário de Sequenciamento em Larga Escala e Expressão Gênica – LMSeq Depto de Biotecnologia Agropecuária e Ambiental da UNESP de Jaboticabal e a assistente de suporte acadêmico Dra. Camila Cesario Fernandes Sartini por todo apoio prestado.

Ao Laboratório Multiusuário de Análises Biomoleculares da Unesp Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Câmpus de Araraquara e a técnica Mariana Marchi Santoni Biasioli por todo apoio prestado.

A Profa. Dra. Daniela Cardoso Umbelino Cavallini, pela paciência, orientação e todo suporte durante todo o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

Agradecimentos Pessoais

Primeiramente agradeço a Deus, pela direção, pela força e coragem durante esta caminhada sem ele tenho certeza que nada disso seria possível.

Agradeço a minha família em especial minha mãe, minha sogra, minha irmã Ana Paula e meu marido Rafael, por todo apoio e incentivo durante o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço ao meu filho, Theo, meu maior presente, que chegou durante esta jornada e transformou para sempre a minha forma de enxergar a vida. Com ele, aprendi diariamente o verdadeiro significado de ser mãe, de ressignificar prioridades e de seguir em frente com resiliência, perseverança e amor. Sua chegada me fez rever caminhos, descobrir em mim forças que eu ainda não conhecia e compreender que algumas das maiores transformações acontecem justamente quando a vida nos convida a recomeçar de uma nova forma. A ele, dedico não apenas esta conquista, mas também a pessoa que me tornei ao longo dela.

Agradeço a todos os professores que fizeram parte deste processo de trabalho e aprendizado.

Agradeço a todos meus companheiros de laboratório Maria Jara, Jaqueline, Amanda, Sthefany e Luana pelo companheirismo e que direta e indiretamente me auxiliaram de alguma forma.

Agradeço aos meus amigos Abra Eli, Aline, Ozélia e Amanda que me acompanharam durante essa jornada e fizeram dos dias mais leves.

Agradeço aos técnicos do laboratório de Probióticos Josiane, Adriano e Roseli, pelos cafezinhos da tarde, auxílio e orientação durante o tempo passados juntos.

Agradeço aos pais e seus filhos por aceitarem participar desse trabalho e torná-lo possível.

¨Não fui eu que ordenei a você? Seja forte e corajoso! Não se apavore nem desanime, pois o Senhor, o seu Deus, estará com você por onde você andar. ¨

Josué 1:9

Resumo

A microbiota intestinal (MI) desempenha um papel importante na modulação do sistema imunológico e está envolvida no desenvolvimento de diversas doenças inflamatórias. Os probióticos são utilizados para modular essa comunidade, porém a variabilidade de seus efeitos entre diferentes indivíduos indica que abordagens personalizadas podem potencializar os resultados benéficos. Este estudo avaliou os efeitos da terapia personalizada com bactérias potencialmente probióticas na colite induzida por dextran sulfato de sódio (DSS). Foram utilizados camundongos machos C57BL/6J, livres de patógenos específicos (n=5). As cepas (*Lacticaseibacillus paracasei, Lacticaseibacillus rhamnosus, Leuconostoc lactis, Enterococcus faecium, Enterococcus hirae, Enterococcus faecalis, Weissella confusa)* foram isoladas previamente de voluntários saudáveis e preservadas em um banco de células microbianas. Os animais receberam um coquetel de antibióticos para a depleção da microbiota intestinal e, posteriormente, foram recolonizados com a microbiota intestinal dos doadores das cepas (Doador 1 e Doador 2). Após a indução da colite, os animais receberam tratamento personalizado com cepas isoladas do respectivo doador, um probiótico comercial ou um consórcio de cepas obtidas de diferentes doadores. Foram avaliados o peso corporal, o índice de atividade da doença, as concentrações de citocinas, as alterações histológicas do cólon e a composição da microbiota fecal. Para os camundongos do Doador 1, a administração de um consórcio personalizado composto por cinco espécies bacterianas resultou na atenuação dos sintomas de colite e na redução da lesão histológica. Em contraste, para os camundongos do Doador 2, que recebeu tratamento com apenas duas espécies bacterianas, os efeitos terapêuticos não foram observados. Os tratamentos modificaram a estrutura e a diversidade da microbiota intestinal, mas não reduziram de forma consistente os marcadores inflamatórios em comparação ao grupo colite. De modo geral, o tratamento personalizado atenuou inicialmente os sinais de colite de maneira dependente do doador, indicando que sua eficácia depende da microbiota receptora e da composição do consórcio de cepas administrado.

Palavras-chave: probióticos; terapia personalizada; microbiota; colite ulcerativa.

ABSTRACT

The intestinal microbiota (IM) plays an important role in modulating the immune system and is involved in the development of several inflammatory diseases. Probiotics are used to modulate this microbial community; however, the variability in their effects among individuals suggests that personalized approaches may enhance their beneficial outcomes. This study evaluated the effects of personalized therapy using potentially probiotic bacteria on dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis. Specific pathogen-free male C57BL/6J mice (n = 5) were used. The bacterial strains (*Lacticaseibacillus paracasei, Lacticaseibacillus rhamnosus, Leuconostoc lactis, Enterococcus faecium, Enterococcus hirae, Enterococcus faecalis*, and *Weissella confusa*) had previously been isolated from healthy volunteers and preserved in a microbial cell bank. The animals received an antibiotic cocktail to deplete the intestinal microbiota and were subsequently recolonized with the intestinal microbiota of the corresponding strain donors (Donor 1 and Donor 2). Following colitis induction, the animals received personalized treatment with bacterial strains isolated from their respective donors, a commercial probiotic, or a consortium of strains obtained from different donors. Body weight, disease activity index, cytokine concentrations, colonic histological alterations, and fecal microbiota composition were evaluated. In mice recolonized with the microbiota from Donor 1, administration of a personalized consortium comprising five bacterial species attenuated colitis symptoms and reduced histological damage. In contrast, in mice recolonized with the microbiota from Donor 2, which received treatment with only two bacterial species, no therapeutic benefits were observed. The treatments altered the structure and diversity of the intestinal microbiota but did not consistently reduce inflammatory markers compared with the untreated colitis group. Overall, personalized treatment initially attenuated the clinical signs of colitis in a donor-dependent manner, suggesting that its efficacy depends on the recipient microbiota and the composition of the administered bacterial consortium.

Keywords: probiotics; personalized therapy; gut microbiota; ulcerative colitis.

Lista de Figuras

Figura 1. Design Experimental 44
Figura 2. Body weight change and disease activity index (DAI) during 3% DSS-induced colitis 49
Figura 3. Colon weight-to-length ratio and representative macroscopic images of the colons from the experimental animals 51
Figura 4. Total histopathological score of the colon in experimental animals 52
Figura 5. Representative colon histology and histopathological scores of experimental animals. 53
Figura 6. Colonic tissue cytokine concentrations in mice colonized with the microbiota of Donors 1 and 2. 54
Figura 7. Relative abundance of bacterial phyla and genera in animals recolonized with FMT from Donnor 1 55
Figura 8. Relative abundance of bacterial phyla and genera in animals recolonized with FMT from Donnor 2. 56
Figura 9.β-diversity and α-diversity analysis before and after fecal microbiota transplantation (FMT) from Donor 1 57
Figura 10. β-diversity and α-diversity analysis before and after fecal microbiota transplantation (FMT) from Donor 2 58
Figura 11.β-Diversity and α-diversity analyses after colitis induction and treatment administration in animals recolonized with fecal microbiota transplantation from Donor 1. 59
Figura 12 . β-Diversity and α-diversity analyses after colitis induction and treatment administration in animals recolonized with fecal microbiota transplantation from Donor 2. 61

Lista de Tabelas

Tabela 1. Bacterial strain pools used in the personalized treatment 42
Tabela 2. Bacterial strain pools used in the mixed-strain treatment. 43
Tabela 3. Disease Activity Index (DAI) scoring system. 45

Sumário

1.Introdução.....15
2.Precision Bacterial Consortia for the Treatment of DSS-Induced Coliti.....38
1. Introduction.....39
2. Materials and Methods.....41
2.1 Animals.....41
2.2 Treatments.....42
2.3 Preparation of the Bacterial Strains.....42
2.4 Experimental Protocol.....44
2.5 Disease Activity Index.....46
2.6 Histological Evaluation.....47
2.7 Determination of Cytokines.....47
2.8 Determination of Fecal Microbiota Composition.....47
2.8.1 Gut Microbiota Sequencing.....47
2.8.2 Bioinformatic Analysis.....48
2.9 Statistical Analysis.....49
3. Results.....49
3.1 Body weight and DAI in mice with DSS-induced colitis.....49
3.2 Colon Weight-to-Length Ratio.....51
3.3 Histological changes in the colon.....52
3.4 Cytokine Determination.....55
3.5 Determination of fecal microbiota composition.....56
3.5.1 Fecal Microbiota Transplantation (FMT).....56
3.5.2 Colitis Induction and Treatment Administration.....59
4. Discussion.....62
5. Conclusion.....62
Referências.....74

1. Introdução

A compreensão do papel dos microrganismos na fisiologia humana avançou nas últimas décadas, evidenciando que o ser humano funciona como um sistema integrado composto por células humanas e comunidades microbianas. Essas comunidades, juntamente com seu conteúdo genético, denominado microbioma, distribuem-se por diferentes sítios anatômicos do corpo humano, incluindo o trato gastrointestinal, a pele, a cavidade oral, o sistema respiratório e o sistema urogenital (Ruan *et al*., 2020; The Integrative HMP (iHMP) Research Network Consortium, 2014; Turnbaugh *et al*., 2007). Estudos recentes indicam que o número de células microbianas presentes no corpo humano é semelhante ao número de células humanas, com uma proporção estimada de aproximadamente 1,3 célula bacteriana para cada célula humana, considerando também células anucleadas, como as hemácias. Esses achados reforçam a relevância quantitativa e funcional do microbioma para a fisiologia do organismo humano (Sender; Fuchs; Milo, 2016).

Essa comunidade microbiana diversa e dinâmica é constituída por bactérias, vírus, fungos, parasitas e Archaea, além de seu material genético e metabólitos. O estabelecimento dessas comunidades ocorre desde o nascimento, com importante contribuição dos mecanismos de transmissão vertical entre mãe e filho, durante os primeiros momentos de vida, através do parto (Ferretti *et al.*, 2018). Entre as principais funções desempenhadas pelo microbioma destacam-se o metabolismo de nutrientes, o desenvolvimento e a modulação do sistema imunológico, bem como a influência sobre respostas neurocomportamentais. Dessa forma, o microbioma exerce papel fundamental na manutenção da homeostase e no desenvolvimento de diversas doenças (Aggarwal *et al*., 2023; Joos *et al.*, 2025).

Dentre os diferentes sítios de colonização do organismo humano, o trato gastrointestinal (TGI) destaca-se como o principal reservatório microbiano, abrigando uma comunidade altamente complexa e dinâmica, composta predominantemente por bactérias. Análises de sequenciamento de DNA realizadas em um estudo de coorte revelaram que as bactérias representam aproximadamente 99% do material genético microbiano no intestino dos indivíduos avaliados (Qin *et al*., 2010).

Esses microrganismos ocupam diferentes nichos ecológicos ao longo do lúmen intestinal e das superfícies das mucosas, estabelecendo complexas redes de interação bioquímica entre si e com o hospedeiro. Essas interações contribuem para a estruturação e estabilidade da microbiota intestinal, promovendo a diversidade microbiana e influenciando a colonização, a sobrevivência e a atividade metabólica das diferentes espécies. Entre os principais mecanismos destacam-se as relações simbióticas e comensais, nas quais os microrganismos podem obter benefícios mútuos ou favorecer outras espécies sem prejuízo aparente. A alimentação cruzada (*cross-feeding*), caracterizada pela utilização de metabólitos produzidos por outros microrganismos, também desempenha papel fundamental na manutenção da comunidade microbiana (Culp; Goodman, 2023). Além disso, processos de competição por nutrientes e espaço, antagonismo por meio da produção de compostos inibitórios e sistemas de comunicação celular, como o *quorum sensing*, contribuem para a estruturação e estabilidade desse ecossistema complexo (Liang; Yang; Fu, 2026).

A composição e a distribuição dessa comunidade microbiana variam ao longo do TGI em resposta às diferentes condições fisiológicas presentes em cada segmento do intestino. Ao longo do TGI, observa-se uma distribuição heterogênea da microbiota, influenciada por fatores como pH, disponibilidade de oxigênio, composição dos nutrientes, concentração de ácidos biliares, velocidade do trânsito intestinal, características da mucosa e fatores imunológicos locais. Essas condições determinam a distribuição e a abundância dos diferentes grupos microbianos, incluindo bactérias aeróbias e anaeróbias, sendo as últimas predominantes na microbiota intestinal (Ruan *et al*., 2020).

As regiões proximais do trato gastrointestinal, como a cavidade oral e o estômago, apresentam menor densidade microbiana em decorrência de condições menos favoráveis à colonização, incluindo maior acidez, enzimas proteolíticas e maior disponibilidade de oxigênio. Ao longo do intestino delgado, observa-se um aumento gradual da carga microbiana, especialmente no íleo, onde as condições mais favoráveis permitem maior estabelecimento de microrganismos. Entretanto, a microbiota presente nessa região é composta predominantemente por microrganismos anaeróbios facultativos e permanece relativamente limitada quando comparada às porções mais distais do trato gastrointestinal. Essa característica é atribuída ao rápido trânsito intestinal, à ação das enzimas digestivas e à presença de sais biliares, que participam

dos processos de digestão e absorção de nutrientes e exercem efeito inibitório sobre a multiplicação de diversos microrganismos (Ruan *et al*., 2020).

Em contraste, o intestino grosso, particularmente o cólon, abriga a maior parte da microbiota intestinal, com populações que podem atingir valores da ordem entre 10^{11} à 10^{12} UFC/mL de células microbianas (Yang *et al.*, 2025). Esse ambiente caracteriza-se por pH levemente ácido a neutro e baixa tensão de oxigênio, favorecendo a multiplicação de microrganismos anaeróbios estritos e facultativos (Gomaa, 2020; Liang; Yang; Fu, 2026; Ruan *et al*., 2020). Dessa forma, o cólon constitui o principal nicho ecológico da microbiota intestinal, que desempenha um papel central na fermentação de substratos não digeríveis, na produção de metabólitos bioativos, na modulação da resposta imunológica e na manutenção da integridade da barreira intestinal, contribuindo de maneira fundamental para a homeostase do hospedeiro (Liang; Yang; Fu, 2026).

A microbiota intestinal humana apresenta caráter dinâmico, sofrendo alterações ao longo do desenvolvimento do indivíduo, passando por um processo de intensa colonização inicial, seguido por estabilização e redução progressiva da diversidade durante o envelhecimento. Nos primeiros anos ocorre intensa colonização e rápida sucessão microbiana, influenciada principalmente pelo tipo de parto, alimentação e ambiente. Embora existam evidências de uma possível exposição microbiana intrauterina, a hipótese ainda melhor aceita é que essa colonização ocorra a partir dos primeiros momentos de vida. Durante a infância, ocorre um aumento gradual da diversidade microbiana e, quando a criança atinge de três a cinco anos de idade, a microbiota adquire um perfil que se assemelha ao dos adultos (Moore; Townsend, 2019; Walter; Hornef, 2021).

Entre os fatores que influenciam diretamente a colonização inicial da microbiota intestinal, destaca-se a via de nascimento. Os padrões de colonização microbiana em recém-nascidos por cesariana diferem significativamente daqueles observados em crianças nascidas por parto vaginal. Estudos têm demonstrado que o nascimento por cesariana está associado a um maior risco de desenvolvimento de doenças em fases posteriores da vida, incluindo asma, diabetes mellitus tipo 1, obesidade e doença celíaca, quando comparado ao parto vaginal (Adlercreutz *et al.*, 2015; Black et al., 2015; Kuhle; Tong; Woolcott, 2015; Schoultz *et al*., 2025a).

Ao influenciar a composição inicial da microbiota, o modo de nascimento exerce papel fundamental no desenvolvimento do sistema imunológico e na maturação da barreira intestinal durante os primeiros meses de vida. A colonização microbiana precoce contribui para o desenvolvimento imunológico do hospedeiro, estimulando mecanismos envolvidos na tolerância a patógenos, no equilíbrio entre respostas pró e anti-inflamatórias e no fortalecimento da integridade epitelial intestinal (Pantazi *et al.*, 2023a; Rutayisire *et al*., 2016).

Alterações nos padrões iniciais de colonização, frequentemente caracterizadas por menor diversidade microbiana e diferenças na abundância de grupos bacterianos específicos, podem comprometer a interação adequada entre a microbiota e o hospedeiro (Pantazi *et al.*, 2023a; Rutayisire *et al*., 2016). Acredita-se que essas diferenças estejam relacionadas à ausência de contato direto do recém-nascido com a microbiota vaginal e intestinal materna durante o nascimento (Rutayisire *et al*., 2016). Dessa forma, crianças nascidas por cesariana são expostas predominantemente a microrganismos provenientes da pele materna, do ambiente hospitalar e de outras fontes ambientais, diferindo da transmissão vertical característica do parto vaginal. Estudos que avaliaram a diversidade e a abundância microbiana nos primeiros meses de vida observaram menor presença dos filos Actinomycetota e Bacteroidota além de maior abundância relativa de Bacillota, em bebês nascidos por cesariana. Em contrapartida, recém-nascidos por parto vaginal apresentam colonização inicial mais abundante por bactérias dos gêneros *Lactobacillus* spp*.*, *Bifidobacterium* spp*.* e *Bacteroides* spp*.*, microrganismos associados principalmente à microbiota vaginal e intestinal materna. Por outro lado, em bebês nascidos por cesariana, observa-se maior abundância de gêneros bacterianos como *Haemophilus* spp., *Veillonella* spp., *Klebsiella* spp. e membros da família *Clostridiaceae*, frequentemente relacionados ao ambiente hospitalar, à pele e às mucosas (Rutayisire *et al*., 2016; Shao *et al*., 2019; Zhang *et al*., 2021).

Assim, o parto cesáreo tende a reduzir a exposição precoce a microrganismos anaeróbios considerados benéficos, como *Bifidobacterium* spp. e *Bacteroides* spp., favorecendo a colonização por bactérias associadas ao ambiente hospitalar. Embora essas alterações tendam a ser atenuadas ao longo dos primeiros anos de vida, especialmente em crianças amamentadas, evidências demonstram que esse padrão de colonização precoce pode ocasionar uma maior suscetibilidade a distúrbios imunológicos e metabólicos em fases posteriores da vida (Inchingolo *et al*., 2024b).

Após a colonização inicial do trato gastrointestinal, ocasionada pela via de parto, a composição da microbiota intestinal continua sendo moldada por diversos fatores ambientais e nutricionais, dentre os quais a amamentação desempenha importante papel (Samarra *et al*., 2025; Xu; Wan, 2025).

A microbiota do leite materno é composta predominantemente por bactérias pertencentes aos filos Bacillota e Pseudomonadota, sendo os gêneros *Streptococcus* spp*., Staphylococcus* spp*, Micrococcus* spp*., Lactococcus* spp*., Lactobacillus* spp*. e Bifidobacterium* spp. frequentemente descritos como os mais abundantes (Dombrowska-Pali *et al*., 2024; Fitzstevens *et al*., 2017). Além da transferência direta de microrganismos, o leite humano fornece nutrientes essenciais para o crescimento e desenvolvimento do lactente, incluindo macronutrientes (proteínas, carboidratos e lipídios), micronutrientes (vitaminas e minerais) e diversos compostos bioativos, como imunoglobulinas, lactoferrina, lisozima e fatores imunomoduladores (Xu; Wan, 2025). Entre esses componentes bioativos, destacam-se os oligossacarídeos do leite humano, considerados importantes prebióticos naturais. Esses compostos não são digeridos pelo hospedeiro e atuam seletivamente estimulando a multiplicação e a atividade metabólica de microrganismos benéficos, especialmente bactérias dos gêneros *Bifidobacterium* spp*.* e *Lactobacillus* spp*.*, contribuindo para o estabelecimento de uma microbiota intestinal mais estável e funcional (Dombrowska-Pali *et al*., 2024; Lordan *et al*., 2024; Xu; Wan, 2025)l.

Estudos demonstram que bebês alimentados exclusivamente com leite materno apresentam, em geral, maior abundância de bactérias dos gêneros *Bifidobacterium* spp*.* e *Lactobacillus* spp*.*, enquanto que os alimentados com fórmulas infantis tendem a apresentar menor abundância desses microrganismos e maior presença de espécies potencialmente oportunistas, como *Clostridioides difficile* (Inchingolo *et al*., 2024a; Ma *et al*., 2020). Acredita-se que essas diferenças na composição microbiana estão associadas à transferência de bactérias pelo leite materno e à ação seletiva dos oligossacarídeos, que favorecem a colonização por microrganismos benéficos e influenciam a estrutura da microbiota intestinal durante o primeiro ano de vida (Lordan *et al*., 2024; Xu; Wan, 2025). Além disso, a amamentação, e a sua ação modulatória na microbiota, tem sido associada à redução do risco de doenças diarreicas e inflamatórias e de infecções respiratórias (Davis *et al*., 2022; Dombrowska-Pali *et al*., 2024).

Embora a colonização inicial represente uma etapa crítica para a formação da microbiota intestinal, sua composição permanece dinâmica ao longo da vida, sendo influenciada por fatores genéticos, nutricionais, fisiológicos e ambientais. A partir desse processo inicial de colonização, a microbiota intestinal continua sendo modulada por diferentes fatores ao longo da vida, resultando em uma comunidade microbiana complexa, metabolicamente ativa e diretamente relacionada à saúde do hospedeiro.(Korpela *et al*., 2021; Schoultz *et al*., 2025b).

Em indivíduos adultos saudáveis, a microbiota intestinal é composta predominantemente por bactérias pertencentes aos filos Bacillota e Bacteroidota, que representam mais de 90% da comunidade bacteriana intestinal. Em menor proporção, também estão presentes microrganismos dos filos Actinomycetota, Pseudomonadota e Verrucomicrobiota. Entre os gêneros mais frequentemente encontrados destacam-se *Bacteroides* spp., *Faecalibacterium* spp., *Ruminococcus* spp., *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp. e *Bifidobacterium* spp. (Alali; Shori, 2026; Gomaa, 2020; Khan *et al*., 2021). Embora esses grupos bacterianos estejam distribuídos ao longo de todo o trato gastrointestinal, sua abundância relativa varia de acordo com as características fisiológicas de cada segmento intestinal. No intestino delgado, predominam gêneros bacterianos como *Streptococcus* spp, *Veillonella* spp., *Lactobacillus* spp., *Enterococcus* spp. e *Clostridium* spp., adaptados às condições de maior disponibilidade de nutrientes e ao trânsito intestinal acelerado. Em contraste, o intestino grosso abriga a maior densidade e diversidade microbiana do organismo, sendo caracterizado pela predominância de gêneros anaeróbios estritos como *Bacteroide* spp. *Prevotella* spp. , *Ruminococcus* spp., *Faecalibacterium* spp., *Eubacterium* spp. e *Roseburia* spp., importantes para a fermentação de carboidratos complexos e produção de ácidos graxos de cadeia curta (Yersin; Vonaesch, 2024).

A microbiota intestinal desempenha diversas funções essenciais para a manutenção da homeostase do hospedeiro durante a vida. Entre elas, destaca-se o efeito de resistência à colonização, no qual os microrganismos comensais ocupam nichos ecológicos no trato gastrointestinal e competem por nutrientes e sítios de adesão, dificultando o estabelecimento e a proliferação de microrganismos potencialmente patogênicos. Além disso, diversas espécies são capazes de produzir substâncias antimicrobianas que contribuem para a proteção do ambiente intestinal (Caballero-Flores; Pickard; Núñez, 2023; Chen *et al*., 2024). A microbiota intestinal também exerce

papel fundamental na digestão e no metabolismo de compostos não digeríveis pelo hospedeiro. A fermentação anaeróbica de fibras alimentares e outros carboidratos complexos resulta na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), principalmente acetato, propionato e butirato. Esses metabólitos constituem importante fonte de energia para os colonócitos, além de contribuírem para a manutenção da integridade da barreira intestinal, regulação da permeabilidade epitelial e modulação da resposta imunológica (Morrison; Preston, 2016; Parada Venegas *et al.*, 2019). Além dos AGCC, a microbiota participa da produção de diversos metabólitos bioativos derivados da fermentação e degradação de nutrientes, incluindo aminas, fenóis, indóis e ácido fenilacético, que atuam na regulação de processos metabólicos e imunológicos do hospedeiro (Krautkramer; Fan; Bäckhed, 2021). Os microrganismos intestinais também estão envolvidos no metabolismo lipídico, influenciando a síntese e a transformação de ácidos biliares, colesterol e ácidos graxos conjugados (Fan; Pedersen, 2021a; Wahlström *et al.*, 2016). Adicionalmente, contribuem para a síntese de vitaminas essenciais, como biotina, tiamina, riboflavina, niacina, ácido pantotênico, cobalamina, vitamina K e outras vitaminas do complexo B (Tarracchini *et al*., 2025).

Em conjunto, essas atividades demonstram que a microbiota intestinal participa ativamente da manutenção do equilíbrio fisiológico do organismo, influenciando processos metabólicos, imunológicos e estruturais essenciais para a saúde do hospedeiro. Dessa forma, alterações na composição, diversidade ou atividade funcional dessa comunidade microbiana podem comprometer a homeostase intestinal e favorecer o desenvolvimento de diferentes doenças, caracterizando um estado conhecido como disbiose intestinal (Van Hul *et al.*, 2024).

A disbiose intestinal é definida como uma alteração na composição, diversidade e função metabólica da microbiota intestinal, resultando na perda da homeostase entre os microrganismos e o hospedeiro (Wei *et al.*, 2021; Winter; Bäumler, 2023). No entanto, a definição de um perfil universal de microbiota saudável permanece desafiadora devido à elevada variabilidade interpessoal observada na composição microbiana. Fatores como dieta, uso de antibióticos, infecções, estresse, envelhecimento, genética e exposições ambientais podem modificar a estrutura e a função da microbiota intestinal, sem necessariamente resultar em um estado patológico. Ainda assim, alterações persistentes nesses fatores podem favorecer a redução da diversidade microbiana, a

perda de microrganismos benéficos e a expansão de espécies oportunistas associadas a processos inflamatórios (Safarchi *et al.*, 2025).

Como consequência dessas alterações, podem ocorrer modificações funcionais importantes, incluindo redução da produção de metabólitos benéficos, como os AGCC, alterações no metabolismo dos ácidos biliares, comprometimento da integridade da barreira intestinal e aumento da permeabilidade intestinal. Essas alterações contribuem para a ativação de respostas inflamatórias e imunológicas, estando associadas ao desenvolvimento de diversas condições metabólicas, inflamatórias e imunomediadas (Degruttola *et al*., 2016; Hays; Pfaffinger; Ryznar, 2024).

Diante da dificuldade em estabelecer um perfil universal de microbiota saudável, diferentes abordagens têm sido propostas para relacionar padrões específicos da microbiota intestinal a estados de saúde. Entre elas, destaca-se a utilização de assinaturas do microbioma intestinal, definidas a partir de características taxonômicas, funcionais e metabólicas da comunidade microbiana. Com base na composição da microbiota intestinal. Arumugam *et al*., (2011) identificaram três agrupamentos microbianos, denominados enterótipos, caracterizados principalmente pela predominância dos gêneros *Bacteroides* spp*.* (enterótipo 1), *Prevotella* spp. (enterótipo 2) e *Ruminococcus* spp. *(*enterótipo 3). Estudos subsequentes empregaram diferentes métodos de classificação, com resultados heterogêneos sobre os enterótipos da microbiota intestinal em humanos, os estudos demonstraram maior complexidade nesses padrões, indicando a existência de subtipos e de gradientes contínuos de composição microbiana, em vez de categorias estritamente delimitadas (Bah *et al*., 2025; Costea *et al*., 2017).

Em estudos posteriores, particularmente aqueles baseados em análises quantitativas da composição da microbiota, foi identificado maior heterogeneidade dentro do agrupamento associado a *Bacteroides* spp*.,* permitindo sua subdivisão em perfis denominados Bacteroides spp. 1 (Bact1) e *Bacteroides* spp. 2 (Bact2), além dos perfis associados a *Prevotella* spp*.* e *Ruminococcus* spp. (Vandeputte *et al*., 2017, 2021; Vieira-Silva *et al*., 2019). O perfil Bact2 foi caracterizado por apresentar maior abundância relativa de Bacteroides, menor abundância de Faecalibacterium e menor carga e riqueza microbianas, sendo encontrado com maior frequência em diferentes condições inflamatórias (Tito *et al*., 2024; Vieira-Silva *et al*., 2019, 2020).

Recentemente, Frioux *et al*., (2023) propuseram uma abordagem alternativa à classificação rígida dos indivíduos em enterótipos, denominada enteroassinaturas (*enterosignatures*). Nesse modelo, a microbiota intestinal é descrita como uma combinação de diferentes assinaturas microbianas, sendo identificadas cinco principais configurações, predominantemente associadas aos gêneros *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Bifidobacterium* spp. e *Escherichia* spp., além de uma assinatura associada ao filo Bacillota. A coexistência dessas diferentes assinaturas em proporções variadas permite representar de forma contínua as variações na composição da microbiota intestinal, em vez de restringir os indivíduos a categorias discretas. Essa abordagem também possibilitou a identificar configurações microbianas atípicas associadas a condições adversas de saúde ou à presença de microrganismos potencialmente patogênicos.

Além das alterações taxonômicas, a disbiose também pode ser caracterizada por assinaturas metabólicas específicas. Nesse contexto, destacam-se os chamados *succintypes*, definidos pela predominância do metabólito succinato no ambiente intestinal. O aumento das concentrações de succinato tem sido associado à inflamação intestinal e às doenças inflamatórias intestinais (DII), demonstrando que alterações metabólicas da microbiota podem atuar como importantes biomarcadores de doença (Connors; Dawe; Van Limbergen, 2018; Fernández-Veledo; Vendrell, 2019). Outros marcadores metabólicos relacionados à disbiose incluem níveis elevados de trimetilamina N-óxido, associados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, e alterações na produção de AGCC, especialmente do butirato, cuja redução está relacionada ao comprometimento da barreira intestinal e ao aumento da inflamação intestinal (Du *et al*., 2024; Jarmukhanov *et al*., 2024).

Diversos microrganismos específicos também têm sido descritos como potenciais marcadores de estados disbióticos. Entre os principais exemplos destacam-se *Fusobacterium* spp., frequentemente associado ao câncer colorretal, e cepas de *Escherichia coli* portadoras da ilha genômica *pks*, responsável pela biossíntese da genotoxina colibactina, capaz de induzir danos ao DNA das células do hospedeiro e contribuir para a carcinogênese colorretal (Incognito *et al*., 2025; Pleguezuelos-Manzano *et al*., 2020). Além disso, estados de disbiose podem favorecer o aumento de microrganismos com maior tolerância ao oxigênio e potencial pró-inflamatório, bem como alterações na integridade da barreira intestinal que facilitam a translocação microbiana

para sítios extraintestinais, contribuindo para manifestações sistêmicas associadas à disbiose (Christovich; Luo, 2022).

Dessa forma, a disbiose intestinal deve ser compreendida como uma alteração multifatorial e dinâmica do ecossistema intestinal, caracterizada por mudanças na composição, diversidade e funcionalidade da microbiota *(Hou et al*., 2022). A identificação de assinaturas taxonômicas, funcionais e metabólicas associadas à saúde e à doença tem ampliado a compreensão da fisiopatologia das doenças relacionadas ao microbioma, além de fornecer bases para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas à modulação personalizada da microbiota intestinal (Frioux *et al*., 2023; Zhang *et al*., 2024).

Nesse contexto, a relação entre a disbiose intestinal e as DII tem sido amplamente investigada, uma vez que alterações na composição e na atividade funcional da microbiota podem comprometer a homeostase intestinal e contribuir para o desenvolvimento e a progressão dessas enfermidades. As DII constituem um grupo de doenças inflamatórias crônicas do trato gastrointestinal, representadas principalmente pela Doença de Crohn (DC) e pela Colite Ulcerativa (CU), ambas caracterizadas por episódios recorrentes de inflamação intestinal associados a uma resposta imune desregulada e alterações da microbiota intestinal (Kobayashi *et al*., 2020; Nagao-Kitamoto *et al*., 2016; Verna; Lucak, 2010; Yang; Gao; Liu, 2025).

A incidência e a prevalência das DII têm aumentado de forma expressiva nas últimas décadas, especialmente em países industrializados. Estima-se que aproximadamente 1,4 milhão de indivíduos nos Estados Unidos e mais de 2 milhões na Europa convivam com essas doenças. Além disso, observa-se um crescimento contínuo dos casos em países anteriormente considerados de baixa incidência, sugerindo importante influência de fatores ambientais e do estilo de vida ocidental. Entre a população pediátrica, Canadá e países escandinavos apresentam algumas das maiores taxas de incidência registradas, com destaque para o aumento anual observado em crianças menores de cinco anos de idade (Attauabi *et al*., 2022; Kobayashi *et al*., 2020; Peyrin-Biroulet *et al*., 2010).

Embora possam surgir em qualquer fase da vida, as DII frequentemente se manifestam durante a infância, adolescência ou início da idade adulta (Borowitz, 2023; Langholz, 2010). Além do impacto na qualidade de vida dos pacientes, essas doenças

estão associadas a complicações graves, incluindo estenoses, fístulas, perfuração intestinal e aumento do risco de desenvolvimento de câncer colorretal, contribuindo para elevada morbidade a longo prazo (Shinagawa *et al*., 2026).

A DC e a CU compartilham características imunopatológicas comuns, porém diferem quanto à localização, extensão e profundidade do processo inflamatório. A DC caracteriza-se por um processo inflamatório crônico que pode acometer qualquer segmento do trato gastrointestinal, desde a cavidade oral até o ânus, especificamente entre íleo terminal e cólon. A inflamação possui distribuição descontínua, com áreas de tecido acometido intercaladas por segmentos preservados, e caráter transmural, envolvendo todas as camadas da parede intestinal. Em decorrência dessas características, complicações como estenoses, fístulas, abscessos e doença perianal são frequentes. Histopatologicamente, a presença de granulomas não caseosos representa um dos achados mais característicos da doença, embora sua ocorrência não seja observada em todos os pacientes (Selby, 2000). Em contraste, a CU restringe-se ao cólon, iniciando-se tipicamente no reto e progredindo de forma contínua em direção aos segmentos proximais do cólon. Diferentemente da DC, a inflamação na CU permanece predominantemente confinada à mucosa e submucosa intestinal, promovendo erosão e ulceração da superfície epitelial. Essas alterações comprometem a integridade da barreira intestinal, ocasionando sangramento retal, aumento da permeabilidade epitelial e desregulação dos mecanismos imunológicos responsáveis pela manutenção da homeostase intestinal (Yang; Gao; Liu, 2025).

A CU é caracterizada como uma inflamação crônica e recorrente, alternando entre períodos de atividade inflamatória e remissão. Nos estágios iniciais da doença, predominam a inflamação localizada e ulceração da mucosa intestinal, acompanhadas por sintomas como dor abdominal, diarreia, sangramento retal, anemia e fadiga. Com a progressão da doença, observam-se períodos de recidiva e remissão, frequentemente associados a alterações na expressão de mucinas, infiltração de células inflamatórias e agravamento das lesões epiteliais. Em estágios mais avançados apresentam erosões extensas e ulcerações profundas que resulta em sangramento persistente e produção excessiva de muco, demandando tratamento contínuo para prevenção de recorrências. Em casos graves, complicações como estenose, perfuração intestinal e dilatação acentuada do cólon, associada a inflamação intensa e sinais sistêmicos de toxicidade, podem ocorrer. A inflamação crônica e persistente também está associada ao aumento

do risco de desenvolvimento de câncer colorretal, considerado uma das complicações mais severas da doença. Estima-se que pacientes com colite ulcerosa tem o risco aproximadamente 2,4 vezes maior de ter câncer colorretal do que indivíduos saudáveis, e até 2040, haverá mais de 3,2 milhões de novos casos de câncer colorretal no mundo (Xi; Xu, 2021).

A patogênese da CU é multifatorial e resulta da interação complexa entre fatores genéticos, ambientais, imunológicos e microbianos. Entre esses fatores, a microbiota intestinal desempenha papel central na iniciação e perpetuação do processo inflamatório. Pacientes com CU apresentam redução significativa da diversidade microbiana, acompanhada por alterações funcionais importantes, incluindo diminuição da produção dos AGCC, especialmente do butirato. Esse metabólito exerce funções essenciais na manutenção da integridade epitelial, no fornecimento de energia aos colonócitos e na modulação das respostas imunológicas locais (Kobayashi *et al*., 2020; Lavelle; Sokol, 2020).

As alterações microbianas são acompanhadas por comprometimento da barreira mucosa intestinal. A mucina 2 (MUC2), principal glicoproteína produzida pelas células caliciformes e componente fundamental da camada de muco colônica, apresenta síntese reduzida em indivíduos acometidos pela doença. O afinamento dessa barreira protetora favorece o contato direto entre a microbiota luminal e o epitélio intestinal, desencadeando ativação exacerbada do sistema imune da mucosa. Paralelamente, observa-se aumento da apoptose epitelial e desregulação de proteínas associadas às junções oclusivas, incluindo claudinas, ocludinas e zonulinas, resultando em aumento da permeabilidade intestinal. Esse fenômeno, frequentemente denominado "*leaky gut*", facilita a translocação de antígenos bacterianos e componentes microbianos para a lâmina própria, intensificando a ativação imunológica local (Górecka et al., 2024; Luettig *et al.*, 2015; Van der Post *et al*., 2019; Wang; Huang; Ma, 2025).

A resposta imune inata desempenha papel fundamental nesse processo, em que a exposição contínua aos componentes microbianos promove ativação de células dendríticas, macrófagos e outras células apresentadoras de antígenos, desencadeando a produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas responsáveis pelo recrutamento de leucócitos para o tecido inflamado. Entre as células da imunidade inata, os neutrófilos constituem uma das primeiras populações celulares recrutadas para os locais de inflamação, atuando de forma decisiva na contenção microbiana e na modulação da

resposta inflamatória subsequente. Uma vez ativados, liberam espécies reativas de oxigênio, enzimas proteolíticas e armadilhas extracelulares de neutrófilos (*Neutrophil extracellular traps* - NETs), mecanismos que contribuem para o controle microbiano, mas que também promovem dano tecidual adicional e amplificação da resposta inflamatória (Dinallo et al., 2019; Yu *et al*., 2026).

Os macrófagos constituem outro componente essencial da resposta inflamatória intestinal. Dependendo dos estímulos recebidos no microambiente intestinal, essas células podem diferenciar-se em fenótipos funcionalmente distintos. Os macrófagos M1, classicamente ativados, produzem elevadas quantidades de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-12 e IL-23, contribuindo para a eliminação de microrganismos e amplificação da inflamação. Em contrapartida, os macrófagos M2 apresentam perfil predominantemente anti-inflamatório, produzindo mediadores como IL-10 e TGF-β, que participam da resolução da inflamação, reparação tecidual e restauração da homeostase intestinal. O desequilíbrio entre essas populações tem sido associado à persistência da inflamação crônica observada na CU (Kobayashi *et al.*, 2020; Neurath, 2014; Zhang *et al.*, 2023).

Além da imunidade inata, a resposta imune adaptativa participa ativamente da fisiopatologia da doença. A ativação de linfócitos T auxiliares promove produção elevada de citocinas inflamatórias que perpetuam o dano tecidual. Evidências recentes demonstram que a citocina IL-36γ, produzida por células epiteliais intestinais, exerce papel importante na progressão da doença ao inibir células T reguladoras (Treg), estimular a diferenciação de células TH9 produtoras de IL-9 e favorecer vias relacionadas à fibrogênese. Adicionalmente, a IL-13 produzida por células natural killer e outras populações linfoides contribui para o aumento da permeabilidade epitelial e agravamento da disfunção da barreira intestinal (Kobayashi *et al*., 2020).

Outro componente relevante da fisiopatologia da CU é o estresse oxidativo. O recrutamento contínuo de células inflamatórias promove geração excessiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, resultando em danos oxidativos às proteínas, lipídios e ácidos nucleicos das células epiteliais. Esse ambiente oxidativo favorece a persistência do processo inflamatório, intensificando a lesão tecidual e dificultando a regeneração da mucosa intestinal. Mais recentemente, estudos têm demonstrado que alterações no metabolismo dos ácidos graxos também desempenham papel importante na progressão da doença (Bhattacharyya *et al*., 2014). O metabolismo dos ácidos graxos influencia

diretamente a diferenciação, ativação e função de diversas populações imunológicas, incluindo neutrófilos, macrófagos e linfócitos T. Evidências sugerem que genes relacionados ao metabolismo lipídico encontram-se diferencialmente expressos em tecidos colônicos inflamados, estando associados ao recrutamento de neutrófilos, ativação de células T e amplificação das respostas inflamatórias (Huo; Wang, 2023). Dessa forma, a interação entre disbiose intestinal, comprometimento da barreira epitelial, desregulação imunológica e alterações metabólicas estabelece um ciclo contínuo de inflamação e dano tecidual que caracteriza a fisiopatologia da colite ulcerativa.

Atualmente, o tratamento da CU tem como principais objetivos controlar a inflamação intestinal, induzir e manter a remissão clínica, promover a cicatrização da mucosa e prevenir complicações associadas à progressão da doença. A escolha da estratégia terapêutica depende da extensão e gravidade da doença, além das características individuais do paciente. De modo geral, o manejo inclui aminossalicilatos, corticosteroides, imunomoduladores, agentes biológicos e, mais recentemente, pequenas moléculas, como inibidores da Janus quinase (enzimas envolvidas na sinalização inflamatória) e moduladores do receptor de esfingosina-1-fosfato, que atuam predominantemente sobre diferentes vias da resposta inflamatória e imunológica (Choon *et al*., 2025; Kobayashi *et al.*, 2020; Sebastian *et al.*, 2024).

Os aminossalicilatos, especialmente a mesalazina (5-ASA), constituem a primeira linha de tratamento para pacientes com doença leve a moderada. Esses fármacos exercem ação anti-inflamatória local na mucosa intestinal por meio da inibição da síntese de mediadores pró-inflamatórios e da modulação de vias de sinalização envolvidas na resposta imune (Iacucci; De Silva; Ghosh, 2010). Em pacientes com atividade inflamatória mais intensa, os corticosteroides são frequentemente empregados para indução rápida da remissão devido à sua potente atividade imunossupressora. Entretanto, seu uso prolongado é limitado pela ocorrência de efeitos adversos significativos, incluindo alterações metabólicas, osteoporose, hipertensão arterial e aumento da susceptibilidade a infecções (Sebastian *et al*., 2024).

Nos casos em que a resposta aos tratamentos convencionais é insuficiente ou quando há dependência de corticosteroides, podem ser utilizados imunomoduladores, como azatioprina e 6-mercaptopurina. Esses agentes atuam reduzindo a proliferação e ativação de células imunológicas envolvidas na resposta inflamatória crônica, sendo frequentemente empregados como terapia de manutenção. Contudo, sua utilização

requer monitoramento rigoroso devido ao risco de mielossupressão, hepatotoxicidade e outras complicações associadas à imunossupressão prolongada (Kelly *et al*., 2021; Kobayashi *et al*., 2020; Rubin *et al*., 2019; Sebastian *et al*., 2024).

Apesar dos avanços terapêuticos, a CU permanece uma doença crônica sem cura definitiva, e parte dos pacientes apresenta resposta insuficiente, perda secundária de resposta ou necessidade de intervenção cirúrgica ao longo da evolução da doença. Além disso, algumas terapias estão associadas a eventos adversos, riscos relacionados à imunossupressão e elevados custos de tratamento, reforçando a necessidade de estratégias terapêuticas complementares e mais individualizadas(Jairath *et al*., 2022; Wang *et al*., 2024).

Nesse contexto, tem aumentado o interesse por abordagens direcionadas não apenas ao controle da resposta inflamatória, mas também à modulação do ecossistema intestinal. Alterações na composição, diversidade e atividade funcional da microbiota podem persistir mesmo durante períodos de remissão clínica, sugerindo que a recuperação clínica nem sempre é acompanhada pela completa restauração da homeostase microbiana (Pisani *et al*., 2022). Assim, estratégias capazes de modular a microbiota intestinal têm sido investigadas como abordagens complementares no manejo da colite ulcerativa, incluindo intervenções dietéticas, transplante de microbiota fecal, probióticos e outras terapias microbianas direcionadas.

O crescente reconhecimento da participação da microbiota intestinal na fisiopatologia da CU tem impulsionado a investigação de estratégias terapêuticas complementares capazes de atuar diretamente sobre esse ecossistema. Abordagens como probióticos, prebióticos, simbióticos e transplante de microbiota fecal (TMF) têm despertado interesse crescente devido ao seu potencial de modular a composição microbiana, fortalecer a barreira intestinal e regular a resposta imunológica do hospedeiro. Essas estratégias representam uma perspectiva promissora para o desenvolvimento de terapias mais personalizadas, capazes de atuar sobre as consequências inflamatórias da doença e sobre alguns de seus mecanismos subjacentes.

As intervenções dietéticas, incluindo a administração de microrganismos probióticos e substâncias prebióticas, são muito utilizadas para restabelecer ou modificar

a microbiota intestinal de pacientes acometidos por diferentes doenças inflamatórias (Boulangé *et al.*, 2016; Celiberto *et al*., 2018b).

Os prebióticos são substratos não digeríveis seletivamente utilizados pela microbiota intestinal, promovendo benefícios à saúde do hospedeiro (Gibson *et al*., 2017). Entre os mais estudados destacam-se a inulina, os frutooligossacarídeos (FOS), os galactooligossacarídeos (GOS) e os amidos resistentes. Sua fermentação pela microbiota intestinal pode favorecer o crescimento de microrganismos benéficos e aumentar a produçãos dos AGCC. contribuindo para a manutenção da integridade da barreira intestinal e para a modulação da resposta inflamatória (Flint *et al*., 2012; Guo *et al*., 2024; Holscher, 2017). Em modelos animais de colite, diferentes prebióticos, incluindo FOS e amidos resistentes, têm demonstrado potencial para modular a composição da microbiota, aumentar a produção de AGCC, preservar a barreira epitelial e reduzir mediadores inflamatórios (Liao et al., 2021; Wang *et al*., 2024; Yang *et al*., 2023). Entretanto, apesar dos resultados experimentais promissores, as evidências clínicas ainda são heterogêneas, limitando conclusões sobre sua eficácia como estratégia terapêutica isolada na CU.

Apesar da capacidade dos prebióticos em favorecer o crescimento de microrganismos benéficos já presentes no intestino, indivíduos com CU frequentemente apresentam redução significativa de bactérias com potencial anti-inflamatório. Nesse cenário, a administração de probióticos está entre as principais estratégias utilizadas para modular a composição da microbiota intestinal e do sistema imune, contribuindo para a restauração da integridade da barreira intestinal. Os probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefício à saúde do hospedeiro (Hill *et al*., 2014a). Os microrganismos probióticos mais estudados e utilizados em alimentos funcionais e suplementos alimentares incluem espécies do gênero *Bifidobacterium*, como *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium animalis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve* e *Bifidobacterium longum*, além de bactérias anteriormente classificadas no gênero *Lactobacillus*, e atualmente distribuídas em diferentes gêneros, incluindo *Lactobacillus acidophilus*, *Lacticaseibacillus casei*, *Limosilactobacillus fermentum*, *Ligilactobacillus salivarius*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lacticaseibacillus paracasei*, *Lactiplantibacillus plantarum* e *Lacticaseibacillus rhamnosus*. (Guarner *et al*., 2024; Health Canada, 2009; Sanders *et al*., 2019).

Os probióticos exercem seus efeitos benéficos por diferentes mecanismos de ação, que podem variar desde propriedades amplamente compartilhadas pela maioria dos microrganismos probióticos até efeitos específicos de determinadas espécies ou cepas. Entre os efeitos mais amplamente observados destacam-se, a produção de AGCC, a regulação do trânsito intestinal, a restauração da microbiota intestinal após episódios de disbiose, o aumento da renovação dos enterócitos e a exclusão competitiva de patógenos por competição por nutrientes e sítios de adesão (Javanshir *et al*., 2021; La Fata; Weber; Mohajeri, 2018).

Em nível de espécie, os probióticos podem desempenhar funções metabólicas mais especializadas, incluindo a síntese de vitaminas, especialmente vitaminas do complexo B e vitamina K, o metabolismo dos sais biliares, a produção de enzimas digestivas, o antagonismo direto contra microrganismos potencialmente patogênicos por meio da produção de substâncias antimicrobianas e o fortalecimento da barreira intestinal através do aumento da expressão de proteínas de junção oclusiva. Além disso, determinadas espécies probióticas são capazes de neutralizar compostos potencialmente carcinogênicos presentes no lúmen intestinal (Guo *et al*., 2024; Hill *et al*., 2014a; La Fata; Weber; Mohajeri, 2018; Tarracchini *et al.*, 2025).

Alguns efeitos benéficos atribuídos aos probióticos são específicos de determinadas cepas e não podem ser generalizados para um gênero ou espécie, reforçando a importância da caracterização individual dos microrganismos empregados em intervenções terapêuticas. Esses efeitos incluem a modulação da resposta imunológica, a produção de metabólitos bioativos específicos, a influência sobre o sistema endócrino e a comunicação ao longo do eixo intestino-cérebro, resultando em potenciais efeitos neurológicos (Cryan *et al*., 2019; Hill *et al*., 2014a; Sanders *et al*., 2019).

Diversos estudos experimentais e clínicos têm demonstrado o potencial terapêutico dos probióticos na CU. Em modelos murinos de colite induzida por DSS, *Bifidobacterium longum* CCFM1206 promoveu a restauração da microbiota intestinal e reduziu a inflamação por meio da ativação da via antioxidante Nrf2 e da inibição da sinalização mediada por NF-κB (Wu *et al*., 2023). De forma semelhante, *Lacticaseibacillus rhamnosus* Hao9 atenuou a perda de peso, reduziu os escores de atividade da doença e favoreceu o crescimento de bactérias associadas à homeostase intestinal (Han *et al*., 2022). Além disso, a administração da espécies de *Enterococcus*

faecium (Cepa R026) demonstrou capacidade de restaurar a integridade da barreira intestinal, reduzir a inflamação da mucosa e aumentar a abundância de microrganismos benéficos, incluindo os gêneros *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. e *Butyricicoccus* spp. (He; Ni; Zhao, 2021).

Em um ensaio clínico randomizado envolvendo crianças com colite ulcerativa distal ativa, a administração retal de *Limosilactobacillus reuteri* ATCC 55730, associada ao tratamento convencional, promoveu melhora clínica, endoscópica e histológica em comparação ao placebo, além de reduzir marcadores inflamatórios (Oliva *et al*., 2012).

As evidências clínicas corroboram com os resultados observados em modelos experimentais. Hegazy, 2010 demonstrou que a suplementação com um preparado de cepas probióticas comercial (Lacteol Fort), composta por *Lactobacillus delbrueckii* e *Limosilactobacillus fermentum* reduziu a atividade da via inflamatória NF-κB e os níveis de mediadores pró-inflamatórios em pacientes com colite ulcerativa. Entre as formulações multicepas, destaca-se o VSL#3®, composto por oito cepas dos gêneros *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. e *Streptococcus* spp., cuja ingestão diária durante um período de oito semanas resultou em melhora significativa dos índices de atividade clínica e redução do sangramento retal, quando administrado como terapia adjuvante ao tratamento convencional em pacientes com CU leve a moderada (Tursi *et al*., 2010).

Entretanto, os efeitos de cepas probióticas comerciais ou provenientes de bancos de células, muitas vezes são inconsistentes e contraditórios (Do; Baird; Kockler, 2010; McFarland, 2021; Shen; Zuo; Mao, 2014). Entre as explicações plausíveis para essas observações estão o fenômeno de resiliência da MI, que dificulta a incorporação de novos microrganismos à microbiota nativa, e a capacidade do probiótico estimular de forma individualizada a microbiota, a expressão de proteínas e de outros metabólitos (Kolmeder *et al*., 2016).

Outra estratégia terapêutica que tem despertado crescente interesse na modulação da microbiota intestinal é o transplante de microbiota fecal (TMF), também denominado bacterioterapia fecal. Essa abordagem consiste na transferência de material fecal proveniente de um doador saudável para o trato gastrointestinal de um indivíduo receptor acometido por doenças associadas à disbiose intestinal, com o objetivo de restaurar a composição, a diversidade e as funções metabólicas da microbiota. A

administração pode ser realizada por diferentes vias, incluindo o trato gastrointestinal superior ou inferior, dependendo do protocolo empregado (Smits *et al*., 2013; Xu, 2015).

O TMF tem demonstrado resultados expressivos, especialmente no tratamento de infecções recorrentes por *Clostridioides difficile*, para as quais taxas de eficácia superiores a 90% têm sido consistentemente relatadas (Imdad *et al*., 2017). O êxito observado nessa condição fortaleceu a hipótese de que a modulação da microbiota intestinal pode influenciar diretamente a progressão de doenças associadas à disbiose. Como consequência, o TMF passou a ser investigado como uma alternativa terapêutica para a CU, uma vez que alterações na composição e na funcionalidade da microbiota intestinal constituem uma das principais características da doença (El Hage Chehade *et al*., 2023).

Em pacientes com CU ativa sob tratamento medicamentoso convencional, estudos clínicos demonstraram que o TMF pode promover benefícios clínicos relevantes. Em um ensaio clínico randomizado, aproximadamente 24% dos pacientes que receberam o transplante atingiram remissão clínica na sétima semana de tratamento. Além disso, foram observadas melhorias sintomáticas entre os indivíduos que alcançaram remissão, e as análises histológicas evidenciaram ausência de inflamação ativa nas biópsias colônicas (Moayyedi *et al.,* 2015*)*. Resultados semelhantes foram relatados por (Costello *et al*., 2019), em um estudo multicêntrico, randomizado e duplo-cego envolvendo pacientes com CU leve a moderadamente ativa. Nesse trabalho, a administração de microbiota fecal proveniente de múltiplos doadores, preparada sob condições anaeróbicas, induziu remissão clínica e endoscópica em 32% dos pacientes após oito semanas de tratamento, em comparação com apenas 9% dos indivíduos que receberam transplante autólogo. Adicionalmente, parte dos pacientes respondedores manteve a remissão durante o acompanhamento de 12 meses, sugerindo potencial benefício a longo prazo.

Os mecanismos associados à eficácia do TMF na CU envolve a transferência bem-sucedida de microrganismos anaeróbios obrigatórios, o aumento da diversidade microbiana e a restauração de importantes funções metabólicas da microbiota intestinal. Evidências indicam que protocolos utilizando material fecal proveniente de múltiplos doadores, administrado de forma repetida, processado sob condições anaeróbicas e aplicado diretamente no trato gastrointestinal inferior tendem a apresentar resultados mais consistentes. Apesar dos resultados promissores, a aplicação clínica do TMF ainda

enfrenta importantes desafios. Entre as principais limitações destacam-se a ausência de padronização dos protocolos de seleção de doadores, preparo e armazenamento do material fecal, bem como a heterogeneidade das vias e frequências de administração. Além disso, permanecem incertezas relacionadas à durabilidade dos efeitos terapêuticos, à necessidade de tratamentos de manutenção e à identificação dos fatores determinantes da resposta clínica (Liu; Wu, 2026). Ainda, questões relacionadas à segurança representam um importante desafio para sua aplicação clínica. Embora os procedimentos de triagem de doadores sejam rigorosos, existe a possibilidade de transmissão de microrganismos potencialmente patogênicos e genes de resistência a antimicrobianos presentes na microbiota do doador. Cabe destacar também as diferenças individuais na composição da microbiota intestinal, no perfil imunológico e nos fatores genéticos do hospedeiro, que podem influenciar significativamente a capacidade de colonização dos microrganismos transplantados e, consequentemente, a eficácia terapêutica (McNulty *et al*., 2011; Pamer, 2014; Rohlke; Surawicz; Stollman, 2010).

As limitações associadas ao TMF têm impulsionado o desenvolvimento de abordagens mais seguras, padronizadas e previsíveis para a modulação da microbiota intestinal. Entre elas destacam-se os consórcios microbianos definidos e as estratégias de medicina personalizada baseadas na seleção direcionada de microrganismos com propriedades terapêuticas específicas. Diferentemente do TMF, essas abordagens permitem maior controle sobre a composição microbiana administrada, reduzindo riscos associados à transferência de material biológico complexo e possibilitando a adaptação do tratamento às características individuais do paciente. Como consequência, estudos recentes têm concentrado esforços na identificação e seleção de cepas probióticas, visando o desenvolvimento de terapias microbiológicas personalizadas para a colite ulcerativa, capazes de promover benefícios clínicos de forma mais direcionada, segura e reprodutível (Celiberto *et al*., 2018a; Van Der Lelie *et al*., 2021)

Nesse contexto, a utilização de microrganismos naturalmente presentes no trato gastrointestinal humano para modular a microbiota tem se destacado como uma estratégia promissora, uma vez que essas cepas já se encontram adaptadas ao ambiente intestinal e às interações ecológicas estabelecidas nesse nicho. Dessa forma, apresentam maior potencial de colonização e persistência na comunidade microbiana intestinal, além de serem capazes de exercer funções benéficas específicas relacionadas à manutenção da homeostase intestinal e à modulação da resposta imune

(Celiberto *et al.*, 2018a; Kort, 2014; Suvorov *et al.*, 2018). Considerando essas evidências, o grupo do Laboratório de Pesquisa em Probióticos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP – Araraquara propôs o desenvolvimento de uma abordagem baseada na terapia probiótica personalizada, utilizando cepas isoladas da microbiota intestinal humana, com o objetivo de restaurar o equilíbrio microbiano intestinal, reverter estados de disbiose e atenuar manifestações associadas a doenças inflamatórias intestinais, incluindo a CU. O tratamento personalizado prevê o isolamento de cepas potencialmente benéficas das fezes do indivíduo saudável e o seu armazenamento em um banco de células (banco de microbiota), para serem utilizadas, posteriormente, como adjuvante no tratamento de doenças relacionadas à disbiose, que venham a se desenvolver no próprio indivíduo doador das cepas. O primeiro estudo utilizando essa abordagem foi conduzido entre 2014 e 2018 (Processo FAPESP 2014/15129-1) em colaboração com a *University of Bristish Columbia* (UBC – Vancouver, Canadá) e utilizou a terapia personalizada para o tratamento de colite induzida por DSS em modelo animal. Os resultados evidenciaram que o tratamento personalizado foi eficaz em reduzir os sintomas da colite durante o período de indução da doença, resultou em menor alteração histológica no cólon e melhora no perfil de citocinas (aumento de IL-10 e TGF- β e redução de IL-1β e IL-6 (Celiberto *et al*., 2018a).

A terapia personalizada com bactérias potencialmente probióticas ainda é pouco explorada e, após ampla revisão da literatura, foram encontrados poucos trabalhos que se aproximam da presente proposta. O primeiro, conhecido como *Triplo A*, propõe a coleta de material biológico de indivíduo portador de uma doença e o cultivo dessa amostra em condições que estimulariam a multiplicação de bactérias benéficas (*Lactobacillus* spp.) em detrimento às patogênicas. Esses microrganismos seriam congelados ou liofilizados e poderiam ser utilizados para produzir medicamentos para o tratamento de doenças, como vaginose bacteriana (Kort, 2014). Entretanto, essa abordagem permaneceu em nível conceitual, sem resultados experimentais ou clínicos publicados.

Em outro estudo, Nakatsuji *et al*., (2017) isolaram da pele de indivíduos saudáveis e portadores de dermatite atópica, cepas de *Staphylococcus epidermidis* ou *Staphylococcus hominis* produtoras de substâncias antimicrobianas contra *Staphylococcus aureus*. As cepas selecionadas foram utilizadas para formular um creme para o tratamento da dermatite e os resultados foram positivos em relação à formulação

controle (sem os microrganismos). De forma semelhante, (Suvorov *et al*., 2018) investigaram o potencial terapêutico de probióticos personalizados, denominados autoprobióticos, em um modelo experimental de disbiose induzida por antibióticos. Os resultados demonstraram que a administração das cepas autólogas promoveu recuperação mais rápida da microbiota intestinal quando comparada aos animais que não receberam tratamento.

Embora ainda sejam escassos os estudos envolvendo terapias personalizadas com bactérias potencialmente probióticas, os avanços recentes nas tecnologias de caracterização do microbioma têm impulsionado o desenvolvimento de estratégias de medicina de precisão baseadas na microbiota intestinal. Nesse contexto, tem crescido o interesse pela utilização de cepas bacterianas selecionadas de acordo com características específicas do hospedeiro e de sua comunidade microbiana, incluindo os chamados probióticos de nova geração (Next-Generation Probiotics – NGPs), que são selecionados com base em propriedades funcionais específicas potencialmente benéficas ao hospedeiro (Abouelela; Helmy, 2024; Hua *et al*., 2025). Essas abordagens buscam superar algumas das limitações associadas aos probióticos convencionais por meio da utilização de microrganismos com propriedades funcionais direcionadas e potencial terapêutico mais previsível, aproximando-se do conceito de terapia microbiológica personalizada.

Acreditamos que a principal diferença entre estes trabalhos e o realizado pelo nosso grupo de pesquisa seja o fato de propormos a coleta de microrganismos e o estabelecimento do “banco de microbiota” antes do desenvolvimento da doença, garantindo assim, a restauração da microbiota comensal saudável do paciente. Essa abordagem possibilitaria a utilização futura de cepas isoladas previamente já adaptadas ao hospedeiro, favorecendo a restauração da microbiota intestinal por meio da reintrodução de microrganismos naturalmente presentes em sua comunidade microbiana. Por tratar-se de uma abordagem terapêutica nova, consideramos que a continuação do estudo será importante para determinar o real efeito da terapia personalizada com probióticos e confirmar os resultados obtidos no tratamento da colite, utilizando modelo que simula a microbiota humana.

Nesse cenário, a primeira infância surge como um período particularmente relevante para a obtenção dessas cepas, uma vez que corresponde a uma fase de estabelecimento da microbiota intestinal e antecede, na maioria dos casos, o surgimento

de doenças crônicas relacionadas ao desequilíbrio microbiano (Borrego-Ruiz; Borrego, 2025; Pantazi *et al*., 2023b).

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da terapia personalizada com bactérias benéficas, potencialmente probióticas, em um modelo experimental de colite induzida por DSS, utilizando camundongos previamente recolonizados com microbiota humana. Especificamente, buscou-se confirmar o efeito terapêutico da abordagem personalizada, utilizando um protocolo experimental baseado na depleção da microbiota indígena dos animais com antibioticoterapia, seguida da recolonização com microbiota fecal humana e do tratamento com cepas probióticas isoladas dos respectivos doadores. A progressão da doença foi avaliada por meio da análise de parâmetros clínicos, histológicos, inflamatórios e da composição da microbiota intestinal. Ainda, a eficácia da terapia personalizada desenvolvida pelo grupo foi comparada com a de cepas probióticas comerciais amplamente utilizadas na prática clínica.

Referências

ABOUELELA, Mohamed E.; HELMY, Yosra A. Next-Generation Probiotics as Novel Therapeutics for Improving Human Health: Current Trends and Future Perspectives. **Microorganisms**, v. 12, n. 3, p. 430, 20 fev. 2024.

ADLERCREUTZ, Emma H. et al. Perinatal risk factors increase the risk of being affected by both type 1 diabetes and coeliac disease. **Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics**, v. 104, n. 2, 2015.

AGGARWAL, Nikhil et al. Microbiome and Human Health: Current Understanding, Engineering, and Enabling Technologies. **Chemical Reviews**, v. 123, n. 1, 2023.

AHMAD, Waqar et al. Lacticaseibacillusparacasei BNCC345679 revolutionizes DSS-induced colitis and modulates gut microbiota. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, 27 mar. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1343891. Acesso em: 27 out. 2026.

ALALI, Muneerah Abdullah; SHORI, Amal Bakr. Understanding the human gut microbiome: from composition to disease association. **Frontiers in Microbiomes**, v. 5, 22 abr. 2026.

AMORIM, N.; MCGOVERN, E.; RAPOSO, A. et al. Refining a Protocol for Faecal Microbiota Engraftment in Animal Models After Successful Antibiotic-Induced Gut Decontamination. **Frontiers in Medicine**, v. 9. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fmed.2022.770017. Acesso em: 27 out. 2026.

ARUMUGAM, Manimozhiyan et al. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**, v. 473, n. 7346, p. 174–180, 12 maio 2011.

ATTAUABI, Mohamed et al. Inflammatory Bowel Diseases Affect the Phenotype and Disease Course of Coexisting Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Systematic Review With Meta-Analysis. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 28, n. 11, p. 1756–1765, 2 nov. 2022.

BAH, Yi Rou et al. Bacteroides- and Prevotella-enriched gut microbial clusters associate with metabolic risks. **Gut Pathogens**, v. 17, n. 1, p. 55, 21 jul. 2025.

BERRY, D.; KUZYK, O.; RAUCH, I. et al. Intestinal Microbiota Signatures Associated with Inflammation History in Mice Experiencing Recurring Colitis. **Frontiers in Microbiology**, v. 6. 2015. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01408. Acesso em: 27 out. 2026.

BHATTACHARYYA, Asima et al. Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. **Physiological Reviews**, v. 94, n. 2, p. 329–354, abr. 2014.

BLACK, Mairead et al. Planned cesarean delivery at term and adverse outcomes in childhood health. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 314, n. 21, 2015.

BOROWITZ, Stephen M. The epidemiology of inflammatory bowel disease: Clues to pathogenesis? **Frontiers in Pediatrics**, v. 10, p. 1103713, 17 jan. 2023.

BORREGO-RUIZ, Alejandro; BORREGO, Juan J. Early-life gut microbiome development and its potential long-term impact on health outcomes. **Microbiome Research Reports**, v. 4, n. 2, 17 abr. 2025.

BOULANGÉ, Claire L. et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. **Genome Medicine**, v. 8, n. 1, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2. Acesso em: 27 out. 2026.

CABALLERO-FLORES, Gustavo; PICKARD, Joseph M.; NÚÑEZ, Gabriel. Microbiota-mediated colonization resistance: mechanisms and regulation. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 6, p. 347–360, 20 jun. 2023.

CALLAHAN, Ben J. et al. Bioconductor Workflow for Microbiome Data Analysis: from raw reads to community analyses. **F1000Research**, v. 5, p. 1492, 2 nov. 2016. Disponível em: https://doi.org/10.12688/f1000research.8986.2. Acesso em: 27 out. 2026.

CAO, R.; WU, X.; GUO, H. et al. Naringin Exhibited Therapeutic Effects against DSS-Induced Mice Ulcerative Colitis in Intestinal Barrier–Dependent Manner. **Molecules**, v. 26, p. 6604. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.3390/molecules26216604. Acesso em: 27 out. 2026.

CELIBERTO, Larissa et al. Isolation and Characterization of Potentially Probiotic Bacterial Strains from Mice: Proof of Concept for Personalized Probiotics. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1684, 5 nov. 2018a. Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu10111684. Acesso em: 27 out. 2026.

CELIBERTO, Larissa S. et al. Inflammatory bowel disease and immunonutrition: novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. **Immunology**, v. 155, n. 1, 2018b.

CHASSAING, Benoit et al. Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. **Current Protocols in Immunology**, n. SUPPL.104, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1002/0471142735.im1525s104. Acesso em: 27 out. 2026.

CHEN, Yiding et al. The microbiota: a crucial mediator in gut homeostasis and colonization resistance. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, 6 ago. 2024.

CHOI, Eun-Ju et al. Enterococcus faecalis EF-2001 protects DNBS-induced inflammatory bowel disease in mice model. **PLOS ONE**, v. 14, n. 2, p. e0210854, 28 fev. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210854. Acesso em: 27 out. 2026.

CHOON, Xin Yi et al. The Current Sphingosine 1 Phosphate Receptor Modulators in the Management of Ulcerative Colitis. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 10, p. 3475, 15 maio 2025.

CHRISTOVICH, Anna; LUO, Xin M. Gut Microbiota, Leaky Gut, and Autoimmune Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 27 jun. 2022.

CHUNG, I.-Che et al. Pretreatment with a Heat-Killed Probiotic Modulates the NLRP3 Inflammasome and Attenuates Colitis-Associated Colorectal Cancer in Mice. **Nutrients**, v. 11, n. 3, p. 516, 28 fev. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu11030516. Acesso em: 27 out. 2026.

CONNORS, Jessica; DAWE, Nick; VAN LIMBERGEN, Johan. The Role of Succinate in the Regulation of Intestinal Inflammation. **Nutrients**, v. 11, n. 1, p. 25, 22 dez. 2018.

COSTEA, Paul I. et al. Enterotypes in the landscape of gut microbial community composition. **Nature Microbiology**, v. 3, n. 1, p. 8–16, 18 dez. 2017.

COSTELLO, Samuel P. et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis. **JAMA**, v. 321, n. 2, p. 156, 15 jan. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1001/jama.2018.20046. Acesso em: 27 out. 2026.

CRYAN, John F. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 4, p. 1877–2013, 1 out. 2019.

CULP, Elizabeth J.; GOODMAN, Andrew L. Cross-feeding in the gut microbiome: Ecology and mechanisms. **Cell Host & Microbe**, v. 31, n. 4, p. 485–499, abr. 2023.

DAI, Cong et al. VSL#3 probiotics exerts the anti-inflammatory activity via PI3k/Akt and NF-κB pathway in rat model of DSS-induced colitis. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 374, n. 1–2, 2013. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11010-012-1488-3. Acesso em: 27 out. 2026.

DAI, Juanjuan et al. Human-derived bacterial strains mitigate colitis via modulating gut microbiota and repairing intestinal barrier function in mice. **BMC Microbiology**, v. 24, n. 1, p. 96, 23 mar. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12866-024-03216-5. Acesso em: 27 out. 2026.

DAVIS, Erin C. et al. Gut microbiome and breast-feeding: Implications for early immune development. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 150, n. 3, 2022.

DEGRUTTOLA, Arianna K. et al. Current understanding of dysbiosis in disease in human and animal models. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 22, n. 5, 2016.

DINALLO, Vincenzo et al. Neutrophil Extracellular Traps Sustain Inflammatory Signals in Ulcerative Colitis. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 13, n. 6, p. 772–784, 27 maio 2019.

DO, Vi T.; BAIRD, Brian G.; KOCKLER, Denise R. Probiotics for Maintaining Remission of Ulcerative Colitis in Adults. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 44, n. 3, p. 565–571, 2 mar. 2010.

DOMBROWSKA-PALI, Agnieszka et al. Human Milk Microbiome-A Review of Scientific Reports. **Nutrients**, v. 16, n. 10, 2024.

DU, Yuhang et al. The Role of Short Chain Fatty Acids in Inflammation and Body Health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 13, p. 7379, 5 jul. 2024.

EL HAGE CHEHADE, Nabil et al. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Double-Blind Randomized Controlled Trials. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 29, n. 5, p. 808–817, 2 maio 2023.

ERBEN, Ulrike et al. A guide to histomorphological evaluation of intestinal inflammation in mouse models. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v. 7, n. 8, 2014.

FAN, Xueni et al. Enterococcus hirae QT4713 alleviated DSS-induced colitis by modulating gut microbiota and tryptophan metabolism in mice. **Food Science and Human Wellness**, v. 15, n. 4, p. 9250677, abr. 2026. Disponível em: https://doi.org/10.26599/FSHW.2025.9250677. Acesso em: 27 out. 2026.

FAN, Yong; PEDERSEN, Oluf. Gut microbiota in human metabolic health and disease. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 55–71, 4 jan. 2021.

FERNÁNDEZ-VELEDO, Sonia; VENDRELL, Joan. Gut microbiota-derived succinate: Friend or foe in human metabolic diseases? **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 20, n. 4, p. 439–447, 25 dez. 2019.

FERRETTI, Pamela et al. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome. **Cell Host and Microbe**, v. 24, n. 1, 2018.

FITZSTEVENS, John L. et al. Systematic review of the human milk microbiota. **Nutrition in Clinical Practice**, v. 32, n. 3, 2017.

FLINT, Harry J. et al. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. **Gut Microbes**, v. 3, n. 4, p. 289–306, 14 jul. 2012.

FRIOUX, Clémence et al. Enterosignatures define common bacterial guilds in the human gut microbiome. **Cell Host & Microbe**, v. 31, n. 7, p. 1111- 1125.e6, jul. 2023.

GALLO, Antonella et al. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: An uptodate. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 32, p. 7186–7202, 2016. Disponível em: https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i32.7186. Acesso em: 27 out. 2026.

GAUDIER, Estelle et al. The VSL# 3 probiotic mixture modifies microflora but does not heal chronic dextran-sodium sulfate-induced colitis or reinforce the mucus barrier in mice. **Journal of Nutrition**, v. 135, n. 12, 2005. Disponível em: https://doi.org/10.1093/jn/135.12.2753. Acesso em: 27 out. 2026.

GIBSON, Glenn R. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 14, n. 8, p. 491–502, ago. 2017.

GOMAA, Eman Zakaria. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. **Antonie van Leeuwenhoek, International Journal of General and Molecular Microbiology**, v. 113, n. 12, 2020.

GÓRECKA, Aleksandra et al. Biochemical Modulators of Tight Junctions (TJs): Occludin, Claudin-2 and Zonulin as Biomarkers of Intestinal Barrier Leakage in the Diagnosis and Assessment of Inflammatory Bowel Disease Progression. **Molecules**, v. 29, n. 19, p. 4577, 26 set. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.3390/molecules29194577. Acesso em: 27 out. 2026.

GU, WEI; ZHANG, LIJUAN; HAN, TAO; HUANG, HONG; CHEN, J.. Dynamic Changes in Gut Microbiome of Ulcerative Colitis: Initial Study from Animal Model. **Journal of Inflammation Research**, v. 15, p. 2631–2647. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.2147/JIR.S358817. Acesso em: 27 out. 2026.

GUARNER, Francisco et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 58, n. 6, p. 533–553, jul. 2024.

GUO, Jing et al. The development of probiotics and prebiotics therapy to ulcerative colitis: a therapy that has gained considerable momentum. **Cell Communication and Signaling**, v. 22, n. 1, p. 268, 14 maio 2024. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12964-024-01611-z. Acesso em: 27 out. 2026.

GUO, Weiling et al. Protective Effects of a Novel Probiotic Bifidobacterium pseudolongum on the Intestinal Barrier of Colitis Mice via Modulating the Pparγ/STAT3 Pathway and Intestinal Microbiota. **Foods**, v. 11, n. 11, p. 1551, 25 maio 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3390/foods11111551. Acesso em: 27 out. 2026.

HAMILTON, Matthew J. et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent Clostridium difficile infection. **American Journal of Gastroenterology**, v. 107, n. 5, 2012. Disponível em: https://doi.org/10.1038/ajg.2011.482. Acesso em: 27 out. 2026.

HAN, Mei et al. Protective effects of Lacticaseibacillus rhamnosus Hao9 on dextran sulphate sodium-induced ulcerative colitis in mice. **Journal of Applied Microbiology**, v. 133, n. 3, p. 2039–2049, 1 set. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jam.15665. Acesso em: 27 out. 2026.

HAYS, Kallie E.; PFAFFINGER, Jacob M.; RYZNAR, Rebecca. The interplay between gut microbiota, short-chain fatty acids, and implications for host health and disease. **Gut Microbes**, v. 16, n. 1, 31 dez. 2024.

HE, Wei; NI, Weijie; ZHAO, Junning. Enterococcus faecium Alleviates Gut Barrier Injury in C57BL/6 Mice with Dextran Sulfate Sodium-Induced Ulcerative Colitis. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2021, p. 1–9, 25 nov. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2021/2683465. Acesso em: 27 out. 2026.

HEALTH CANADA. Accepted Claims about the Nature of Probiotic Microorganisms in Food. **CFIA Guide to Food labelling and advertising (Guide)**, 2009.

HEGAZY, Sahar K. Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF-κB activation in ulcerative colitis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 16, n. 33, p. 4145, 2010. Disponível em: https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i33.4145. Acesso em: 27 out. 2026.

HILL, Colin et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, n. 8, p. 506–514, 10 ago. 2014b. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66. Acesso em: 27 out. 2026.

HOLSCHER, Hannah D. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. **Gut Microbes**, v. 8, n. 2, p. 172–184, 4 mar. 2017.

HOU, Kaijian et al. Microbiota in health and diseases. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 7, n. 1, p. 135, 23 abr. 2022.

HUA, Ziyan et al. Next-generation probiotics: innovations in safety assessments. **Current Opinion in Food Science**, v. 61, p. 101238, fev. 2025.

HUO, Aijing; WANG, Fengmei. Biomarkers of ulcerative colitis disease activity CXCL1, CYP2R1, LPCAT1, and NEU4 and their relationship to immune infiltrates. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 12126, 26 jul. 2023.

IACUCCI, Marietta; DE SILVA, Shanika; GHOSH, Subrata. Mesalazine in Inflammatory Bowel Disease: A Trendy Topic Once Again? **Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 24, n. 2, p. 127–133, 21 jan. 2010.

IMDAD, Aamer et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 23 ago. 2017.

INCHINGOLO, Francesco et al. Difference in the Intestinal Microbiota between Breastfeed Infants and Infants Fed with Artificial Milk: A Systematic Review. **Pathogens**, v. 13, n. 7, 2024a.

INCHINGOLO, Francesco et al. The Impact of Cesarean Section Delivery on Intestinal Microbiota: Mechanisms, Consequences, and Perspectives—A Systematic Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 2, p. 1055, 15 jan. 2024b.

INCOGNITO, Dalila et al. Fusobacterium Nucleatum in Colorectal Cancer: Relationship Among Immune Modulation, Potential Biomarkers and Therapeutic Implications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 19, p. 9710, 6 out. 2025.

JAIRATH, Vipul et al. Evaluating cost per remission and cost of serious adverse events of advanced therapies for ulcerative colitis. **BMC Gastroenterology**, v. 22, n. 1, p. 501, 6 dez. 2022.

JANG, Se-Eun; MIN, Sung-Won. Amelioration of colitis in mice by Leuconostoc lactis EJ-1 by M1 to M2 macrophage polarization. **Microbiology and Immunology**, v. 64, n. 2, p. 133–142, 15 fev. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1111/1348-0421.12752. Acesso em: 27 out. 2026.

JARMUKHANOV, Zharkyn et al. The association between the gut microbiota metabolite trimethylamine N-oxide and heart failure. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, 26 set. 2024.

JAVANSHIR, Nahid et al. Evaluation of the Function of Probiotics, Emphasizing the Role of their Binding to the Intestinal Epithelium in the Stability and their Effects on the

Immune System. **Biological Procedures Online**, v. 23, n. 1, p. 23, 1 dez. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12575-021-00160-w. Acesso em: 27 out. 2026.

JIA, D.-J.-C.; WANG, Q.-W.; HU, Y.-Y. et al. Lactobacillus johnsonii alleviates colitis by TLR1/2-STAT3 mediated CD206 + macrophages IL-10 activation. **Gut Microbes**, v. 14. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2145843. Acesso em: 27 out. 2026.

JOOS, Raphaela et al. Examining the healthy human microbiome concept. **Nature Reviews Microbiology**, v. 23, n. 3, 2025.

JU, T.; KONG, J.Y.; STOTHARD, P. et al. Defining the role of Parasutterella , a previously uncharacterized member of the core gut microbiota. **The ISME Journal**, v. 13, p. 1520–1534. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41396-019-0364-5. Acesso em: 27 out. 2026.

KELLY, Colleen R. et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Highly Effective in Real-World Practice: Initial Results From the FMT National Registry. **Gastroenterology**, v. 160, n. 1, 2021.

KERS, J.G.; SACCENTI, E.. The Power of Microbiome Studies: Some Considerations on Which Alpha and Beta Metrics to Use and How to Report Results. **Frontiers in Microbiology**, v. 12. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.796025. Acesso em: 27 out. 2026.

KHAN, Israr et al. Mechanism of the Gut Microbiota Colonization Resistance and Enteric Pathogen Infection. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 11, 2021.

KIM, Sou Hyun et al. Inflammatory responses of C57BL/6NKorl mice to dextran sulfate sodium-induced colitis: comparison between three C57BL/6 N sub-strains. **Laboratory Animal Research**, v. 37, n. 1, p. 8, 28 dez. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s42826-021-00084-2. Acesso em: 27 out. 2026.

KOBAYASHI, T.; SIEGMUND, B.; LE BERRE, C. et al. Ulcerative colitis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, p. 74. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41572-020-0205-x. Acesso em: 27 out. 2026.

KOBAYASHI, Taku et al. Ulcerative colitis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 74, 10 set. 2020.

KOLMEDER, Carolin A. et al. Faecal Metaproteomic Analysis Reveals a Personalized and Stable Functional Microbiome and Limited Effects of a Probiotic Intervention in Adults. **PLOS ONE**, v. 11, n. 4, p. e0153294, 12 abr. 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153294. Acesso em: 27 out. 2026.

KORPELA, Katri et al. Gut microbiota develop towards an adult profile in a sex-specific manner during puberty. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 23297, 2 dez. 2021.

KORT, Remco. Personalized therapy with probiotics from the host by TripleA. **Trends in Biotechnology**, v. 32, n. 6, p. 291–293, jun. 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2014.04.002. Acesso em: 27 out. 2026.

KRAUTKRAMER, Kimberly A.; FAN, Jing; BÄCKHED, Fredrik. Gut microbial metabolites as multi-kingdom intermediates. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 2, p. 77–94, 23 fev. 2021.

KUHLE, S.; TONG, O. S.; WOOLCOTT, C. G. Association between caesarean section and childhood obesity: A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, v. 16, n. 4, 2015.

LA FATA, Giorgio; WEBER, Peter; MOHAJERI, M. Hasan. Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation. **Probiotics and Antimicrobial Proteins**, v. 10, n. 1, p. 11–21, 31 mar. 2018.

LAHIRI, Dibyajit et al. Production and purification of bacteriocin from Leuconostoc lactis SM 2 strain. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 30, 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101845. Acesso em: 27 out. 2026.

LANGHOLZ, Ebbe. Current trends in inflammatory bowel disease: The natural history. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 3, n. 2, 2010.

LAVELLE, Aonghus; SOKOL, Harry. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 17, n. 4, p. 223–237, 19 abr. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41575-019-0258-z. Acesso em: 27 out. 2026.

LE ROY, T.; DEBÉDAT, J.; MARQUET, F. et al. Comparative Evaluation of Microbiota Engraftment Following Fecal Microbiota Transfer in Mice Models: Age, Kinetic and Microbial Status Matter. **Frontiers in Microbiology**, v. 9. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03289. Acesso em: 27 out. 2026.

LI, M.; WU, Y.; HU, Y. et al. Initial gut microbiota structure affects sensitivity to DSS-induced colitis in a mouse model. **Science China Life Sciences**, v. 61, p. 762–769. 2018. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s11427-017-9097-0. Acesso em: 27 out. 2026.

LIANG, Lanfan; YANG, Ziyi; FU, Xiangsheng. Ecology of the gut microbiota and colonization resistance: mechanisms and therapeutic implications. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 102, n. 1, 2026.

LIAO, Minjing et al. Fructooligosaccharide supplementation alleviated the pathological immune response and prevented the impairment of intestinal barrier in DSS-induced acute colitis mice. **Food & Function**, v. 12, n. 20, p. 9844–9854, 2021.

LIMA, A. Oliveira et al. **Métodos de Laboratório Aplicados à Clínica - Técnica e Interpretação**. Rio de janeiro: Guanabara-Koogan, 1992.

LIN, X.; XU, M.; LAN, R. et al. Gut commensal Alistipes shahii improves experimental colitis in mice with reduced intestinal epithelial damage and cytokine secretion. **mSystems** 10 . 2025. Disponível em: https://doi.org/10.1128/msystems.01607-24. Acesso em: 27 out. 2026.

LIU, Jinghong; WU, Xiaojuan. Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: evidence, mechanisms, and practice considerations. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 19, 5 mar. 2026.

LIU, Q.; JIAN, W.; WANG, L. et al. Alleviation of DSS-induced colitis in mice by a new-isolated Lactobacillus acidophilus C4. **Frontiers in Microbiology**, v. 14. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1137701. Acesso em: 27 out. 2026.

LORDAN, Cathy et al. Linking human milk oligosaccharide metabolism and early life gut microbiota: bifidobacteria and beyond. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 88, n. 1, 2024.

LUETTIG, J. et al. Claudin-2 as a mediator of leaky gut barrier during intestinal inflammation. **Tissue Barriers**, v. 3, n. 1–2, p. e977176, 3 abr. 2015.

MA, Jingran et al. Comparison of gut microbiota in exclusively breast-fed and formula-fed babies: a study of 91 term infants. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, 2020.

MALDONADO-GÓMEZ, María X. et al. Stable Engraftment of Bifidobacterium longum AH1206 in the Human Gut Depends on Individualized Features of the Resident Microbiome. **Cell Host & Microbe**, v. 20, n. 4, p. 515–526, out. 2016. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.09.001. Acesso em: 27 out. 2026.

MCFARLAND, Lynne V. Efficacy of Single-Strain Probiotics Versus Multi-Strain Mixtures: Systematic Review of Strain and Disease Specificity. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 66, n. 3, p. 694–704, 9 mar. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s10620-020-06244-z. Acesso em: 27 out. 2026.

MCNULTY, Nathan P. et al. The impact of a consortium of fermented milk strains on the gut microbiome of gnotobiotic mice and monozygotic twins. **Science Translational Medicine**, v. 3, n. 106, 2011. Disponível em: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002701. Acesso em: 27 out. 2026.

MILETI, Erika et al. Comparison of the Immunomodulatory Properties of Three Probiotic Strains of Lactobacilli Using Complex Culture Systems: Prediction for In Vivo Efficacy. **PLoS ONE**, v. 4, n. 9, p. e7056, 16 set. 2009. Disponível em: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007056. Acesso em: 27 out. 2026.

MOAYYEDI, Paul et al. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. **Gastroenterology**, v. 149, n. 1, p. 102- 109.e6, jul. 2015. Disponível em: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.001. Acesso em: 27 out. 2026.

MOENS, Frédéric et al. A four-strain probiotic exerts positive immunomodulatory effects by enhancing colonic butyrate production in vitro. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 555, p. 1–10, jan. 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.11.020. Acesso em: 27 out. 2026.

MOORE, Rebecca E.; TOWNSEND, Steven D. Temporal development of the infant gut microbiome. **Open Biology**, v. 9, n. 9, 2019.

MORRISON, Douglas J.; PRESTON, Tom. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. **Gut Microbes**, v. 7, n. 3, p. 189–200, 3 maio 2016.

MURTHY, S. N. S. et al. Treatment of dextran sulfate sodium-induced murine colitis by intracolonic cyclosporin. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 38, n. 9, 1993. Disponível em: https://doi.org/10.1007/BF01303184. Acesso em: 27 out. 2026.

NAGAO-KITAMOTO, Hiroko et al. Functional Characterization of Inflammatory Bowel Disease-Associated Gut Dysbiosis in Gnotobiotic Mice. **CMGH**, v. 2, n. 4, 2016.

NAKATSUJI, Teruaki et al. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. **Science Translational Medicine**, v. 9, n. 378, p. eaah4680, 22 fev. 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah4680. Acesso em: 27 out. 2026.

NEURATH, Markus F. Cytokines in inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 14, n. 5, 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nri3661. Acesso em: 27 out. 2026.

NIU, M.-M.; GUO, H.-X.; CAI, J.-W. et al. Bifidobacterium breve Alleviates DSS-Induced Colitis in Mice by Maintaining the Mucosal and Epithelial Barriers and Modulating Gut Microbes. **Nutrients**, v. 14, p. 3671. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu14183671. Acesso em: 27 out. 2026.

OLIVA, S. et al. Randomised clinical trial: the effectiveness of Lactobacillus reuteri ATCC 55730 rectal enema in children with active distal ulcerative colitis. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 35, n. 3, p. 327–334, fev. 2012.

OÑATE, F.P.; CHAMIGNON, C.; BURZ, S.D. et al. Adlercreutzia equolifaciens Is an Anti-Inflammatory Commensal Bacterium with Decreased Abundance in Gut Microbiota of Patients with Metabolic Liver Disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, p. 12232. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms241512232. Acesso em: 27 out. 2026.

PALUMBO, Vincenzo Davide et al. The long-term effects of probiotics in the therapy of ulcerative colitis: A clinical study. **Biomedical Papers**, v. 160, n. 3, p. 372–377, 20 set. 2016. Disponível em: https://doi.org/10.5507/bp.2016.044. Acesso em: 27 out. 2026.

PAMER, E. G. Fecal microbiota transplantation: effectiveness, complexities, and lingering concerns. **Mucosal Immunology**, v. 7, n. 2, p. 210–214, 8 mar. 2014.

PAMER, E.G.. Fecal microbiota transplantation: effectiveness, complexities, and lingering concerns. **Mucosal Immunology**, v. 7, p. 210–214. 2014. Disponível em: https://doi.org/10.1038/mi.2013.117. Acesso em: 27 out. 2026.

PANTAZI, Alexandru Cosmin et al. Development of Gut Microbiota in the First 1000 Days after Birth and Potential Interventions. **Nutrients**, v. 15, n. 16, 2023a.

PANTAZI, Alexandru Cosmin et al. Development of Gut Microbiota in the First 1000 Days after Birth and Potential Interventions. **Nutrients**, v. 15, n. 16, p. 3647, 20 ago. 2023b.

PARADA VENEGAS, Daniela et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 11 mar. 2019.

PARKER, B.J.; WEARSCH, P.A.; VELOO, A.C.M. et al. The Genus Alistipes: Gut Bacteria With Emerging Implications to Inflammation, Cancer, and Mental Health. **Frontiers in Immunology**, v. 11. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00906. Acesso em: 27 out. 2026.

PEYRIN-BIROULET, Laurent et al. Disability in inflammatory bowel diseases: Developing ICF core sets for patients with inflammatory bowel diseases based on the international classification of functioning, disability, and health. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 16, n. 1, p. 15–22, jan. 2010.

PISANI, Anthea et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota in Patients with Inflammatory Bowel Disease during Remission. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 3, 29 jun. 2022.

PLEGUEZUELOS-MANZANO, Cayetano et al. Mutational signature in colorectal cancer caused by genotoxic pks+ E. coli. **Nature**, v. 580, n. 7802, p. 269–273, 9 abr. 2020.

QIN, Junjie et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**, v. 464, n. 7285, p. 59–65, 4 mar. 2010.

ROHLKE, Faith; SURAWICZ, Christina M.; STOLLMAN, Neil. Fecal Flora Reconstitution for recurrent clostridium difficile infection: Results and methodology. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 44, n. 8, 2010.

ROY, Supriya; DHANESHWAR, Suneela. Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. **World Journal of Gastroenterology**, v. 29, n. 14, p. 2078–2100, 14 abr. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i14.2078. Acesso em: 27 out. 2026.

RUAN, Wenly et al. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 65, n. 3, 2020.

RUBIN, David T. et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. **American Journal of Gastroenterology**, v. 114, n. 3, p. 384–413, 27 mar. 2019.

RUTAYISIRE, Erigene et al. The mode of delivery affects the diversity and colonization pattern of the gut microbiota during the first year of infants' life: A systematic review. **BMC Gastroenterology**, v. 16, n. 1, 2016.

SAFARCHI, Azadeh et al. Understanding dysbiosis and resilience in the human gut microbiome: biomarkers, interventions, and challenges. **Frontiers in Microbiology**, v. 16, 4 mar. 2025.

SAMARRA, Anna et al. Breastfeeding and early Bifidobacterium-driven microbial colonization shape the infant gut resistome. **Nature Communications**, v. 16, n. 1, 2025.

SANDERS, Mary Ellen et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. **Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 10, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3. Acesso em: 27 out. 2026.

SCHOULTZ, Ida et al. Gut microbiota development across the lifespan: Disease links and health-promoting interventions. **Journal of Internal Medicine**, v. 297, n. 6, 2025a.

SCHOULTZ, Ida et al. Gut microbiota development across the lifespan: Disease links and health-promoting interventions. **Journal of Internal Medicine**, v. 297, n. 6, p. 560–583, jun. 2025b.

SEBASTIAN, Sneha Annie et al. Current Pharmacologic Options and Emerging Therapeutic Approaches for the Management of Ulcerative Colitis: A Narrative Review. **Spartan Medical Research Journal**, v. 9, n. 3, 9 set. 2024.

SELBY, W. Pathogenesis and therapeutic aspects of Crohn's disease. **Veterinary Microbiology**, v. 77, n. 3–4, p. 505–511, 20 dez. 2000.

SENDER, Ron; FUCHS, Shai; MILO, Ron. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. **PLOS Biology**, v. 14, n. 8, p. e1002533, 19 ago. 2016.

SHAHINI, Arshia; SHAHINI, Ali. Role of interleukin-6-mediated inflammation in the pathogenesis of inflammatory bowel disease: focus on the available therapeutic approaches and gut microbiome. **Journal of Cell Communication and Signaling**, v. 17, p. 55–74. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s12079-022-00695-x. Acesso em: 27 out. 2026.

SHAO, Yan et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. **Nature**, v. 574, n. 7776, 2019.

SHEN, Jun; ZUO, Zhi-Xiang; MAO, Ai-Ping. Effect of Probiotics on Inducing Remission and Maintaining Therapy in Ulcerative Colitis, Crohn's Disease, and Pouchitis. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 20, n. 1, p. 21–35, jan. 2014.

SHINAGAWA, Takahide et al. Statistics and epidemiology of inflammatory bowel disease-associated colorectal neoplasia. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 4, p. 569–578, abr. 2026.

SILVA, Eliane vale da. **Otimização da Seleção de Cepas Potencialmente Probióticas para Terapia Personalizada**. [S.l.]: Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", 2021.

SMITS, Loek P. et al. Therapeutic Potential of Fecal Microbiota Transplantation. **Gastroenterology**, v. 145, n. 5, p. 946–953, nov. 2013.

STALEY, C.; KAISER, T.; BEURA, L.K. et al. Stable engraftment of human microbiota into mice with a single oral gavage following antibiotic conditioning. **Microbiome**, v. 5, p. 87. 2017. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s40168-017-0306-2. Acesso em: 27 out. 2026.

SUJAYA, I. Nengah et al. Weissella confusa F213 ameliorated inflammation and maintained intestinal mucosa integrity in chemically induced colitis rats. **BMC Research Notes**, v. 16, n. 1, p. 178, 22 ago. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s13104-023-06456-2. Acesso em: 27 out. 2026.

SUVOROV, Alexander et al. Autoprobiotics as an approach for restoration of personalised microbiota. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. SEP, 2018. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01869. Acesso em: 27 out. 2026.

TAN, H.; HUANG, L.; WANG, J. et al. Parasutterella excrementihominis exacerbates experimental colitis and colitis-associated colorectal cancer via pathogenic NETosis activation. **Gut**, v. 75, p. 920–936. 2026. Disponível em: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2025-335887. Acesso em: 27 out. 2026.

TANG, Huijing et al. Weissella confusa alleviates experimental colitis in mice by regulating inflammatory pathways and gut microbiota. **Frontiers in Microbiology**, v. 16, p. 1574548, 28 abr. 2025. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1574548. Acesso em: 27 out. 2026.

TARRACCHINI, Chiara et al. Approaches to dissect the vitamin biosynthetic network of the gut microbiota. **Microbiome Research Reports**, v. 4, n. 3, 16 out. 2025.

THE INTEGRATIVE HMP (IHMP) RESEARCH NETWORK CONSORTIUM. The integrative human microbiome project: Dynamic analysis of microbiome-host omics profiles during periods of human health and disease corresponding author. **Cell Host and Microbe**, v. 16, n. 3, 2014.

TIRELLE, Pauline et al. Comparison of different modes of antibiotic delivery on gut microbiota depletion efficiency and body composition in mouse. **BMC Microbiology**, v. 20, n. 1, p. 340, 11 dez. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12866-020-02018-9. Acesso em: 27 out. 2026.

TITO, Raúl Y. et al. Microbiome confounders and quantitative profiling challengepredicted microbial targets in colorectal cancer development. **Nature Medicine**, v. 30, n. 5, p. 1339–1348, maio 2024.

TURNBAUGH, Peter J. et al. The human microbiome project: exploring the microbial part of ourselves in a changing world. **Nature**, v. 449, n. 7164, 2007.

TURSI, Antonio et al. Treatment of Relapsing Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis With the Probiotic VSL#3 as Adjunctive to a Standard Pharmaceutical Treatment: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. **American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 10, p. 2218–2227, out. 2010.

VAN DER LELIE, Daniel et al. Rationally designed bacterial consortia to treat chronic immune-mediated colitis and restore intestinal homeostasis. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 3105, 28 maio 2021.

VAN DER POST, Sjoerd et al. Structural weakening of the colonic mucus barrier is an early event in ulcerative colitis pathogenesis. **Gut**, v. 68, n. 12, p. 2142–2151, dez. 2019.

VAN HUL, Matthias et al. What defines a healthy gut microbiome? **Gut**, v. 73, n. 11, p. 1893–1908, nov. 2024.

VANDEPUTTE, Doris et al. Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load. **Nature**, v. 551, n. 7681, p. 507–511, nov. 2017.

VANDEPUTTE, Doris et al. Temporal variability in quantitative human gut microbiome profiles and implications for clinical research. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 6740, 18 nov. 2021.

VERNA, Elizabeth C.; LUCAK, Susan. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 3, n. 5, p. 307–319, 20 set. 2010.

VERSTOCKT, Bram et al. IL-12 and IL-23 pathway inhibition in inflammatory bowel disease. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 20, n. 7, p. 433–446, 17 jul. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41575-023-00768-1. Acesso em: 27 out. 2026.

VIEIRA-SILVA, Sara et al. Quantitative microbiome profiling disentangles inflammation- and bile duct obstruction-associated microbiota alterations across PSC/IBD diagnoses. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 11, p. 1826–1831, 17 jun. 2019.

VIEIRA-SILVA, Sara et al. Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis. **Nature**, v. 581, n. 7808, p. 310–315, 21 maio 2020.

WAHLSTRÖM, Annika et al. Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. **Cell Metabolism**, v. 24, n. 1, p. 41–50, jul. 2016.

WALTER, Jens; HORNEF, Mathias W. A philosophical perspective on the prenatal in utero microbiome debate. **Microbiome**, v. 9, n. 1, 2021.

WANG, Haogeng; HUANG, Taixi; MA, Yuxia. Mechanisms and therapeutic strategies of macrophages and neutrophils inducing ulcerative colitis progression. **Frontiers in Immunology**, v. 16, 29 ago. 2025.

WANG, Yanbo et al. Combination of probiotics with different functions alleviate DSS-induced colitis by regulating intestinal microbiota, IL-10, and barrier function. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, n. 1, p. 335–349, 22 jan. 2020. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00253-019-10259-6. Acesso em: 27 out. 2026.

WANG, Zhihao et al. Resistant Starch from Purple Sweet Potatoes Alleviates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis through Modulating the Homeostasis of the Gut Microbiota. **Foods**, v. 13, n. 7, p. 1028, 27 mar. 2024.

WEI, Shaodong et al. Determining Gut Microbial Dysbiosis: a Review of Applied Indexes for Assessment of Intestinal Microbiota Imbalances. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 87, n. 11, 11 maio 2021.

WINTER, Sebastian E.; BÄUMLER, Andreas J. Gut dysbiosis: Ecological causes and causative effects on human disease. **Proceedings of the National Academy of**

Sciences, v. 120, n. 50, 12 dez. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1073/pnas.2316579120. Acesso em: 27 out. 2026.

WU, Jiaying et al. Bifidobacterium longum CCFM1206 Promotes the Biotransformation of Glucoraphanin to Sulforaphane That Contributes to Amelioration of Dextran-Sulfate-Sodium-Induced Colitis in Mice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 71, n. 2, p. 1100–1112, 18 jan. 2023.

WU, Yuqing et al. Probiotics (Lactobacillus plantarum HNU082) Supplementation Relieves Ulcerative Colitis by Affecting Intestinal Barrier Functions, Immunity-Related Gene Expression, Gut Microbiota, and Metabolic Pathways in Mice. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 6, 21 dez. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1128/spectrum.01651-22. Acesso em: 27 out. 2026.

XI, Yue; XU, Pengfei. Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. **Translational Oncology**, v. 14, n. 10, p. 101174, out. 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101174. Acesso em: 27 out. 2026.

XU, Dongqing; WAN, Fengyi. Breastfeeding and infant gut microbiota: influence of bioactive components. **Gut Microbes**, v. 17, n. 1, 2025.

XU, Limin et al. Probiotic Consortia and Their Metabolites Ameliorate the Symptoms of Inflammatory Bowel Diseases in a Colitis Mouse Model. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 4, 31 ago. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1128/spectrum.00657-22. Acesso em: 27 out. 2026.

XU, Meng-Que. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 1, p. 102, 2015.

YANG, Ke et al. Distribution of gut microbiota across intestinal segments and their impact on human physiological and pathological processes. **Cell & Bioscience**, v. 15, n. 1, p. 47, 16 abr. 2025.

YANG, Lan; GAO, Han; LIU, Dacheng. Advance on establishment of pathological model of ulcerative colitis. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 12, 2025. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fvets.2025.1618260. Acesso em: 27 out. 2026.

YANG, Y.; MA, Q.; WANG, Q. et al. Mannose enhances intestinal immune barrier function and dextran sulfate sodium salt-induced colitis in mice by regulating intestinal microbiota. **Frontiers in Immunology**, v. 15. 2024. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1365457. Acesso em: 27 out. 2026.

YANG, Yifei et al. Starch from Pueraria lobata and the amylose fraction alleviates dextran sodium sulfate induced colitis in mice. **Carbohydrate Polymers**, v. 302, p. 120329, fev. 2023.

YERSIN, Simon; VONAESCH, Pascale. Small intestinal microbiota: from taxonomic composition to metabolism. **Trends in Microbiology**, v. 32, n. 10, p. 970–983, out. 2024.

YU-HSING LIN et al. Establishment of a dextran sulfate sodium-induced ulcerative disease mouse model. **International Journal of Frontiers in Life Science Research**,

v. 3, n. 1, p. 030–038, 30 ago. 2022. Disponível em: https://doi.org/10.53294/ijflsr.2022.3.1.0051. Acesso em: 27 out. 2026.

YU, Shaochen et al. Neutrophils in inflammatory bowel disease: disease-promoting versus protective functions. **Frontiers in Immunology**, v. 16, 15 jan. 2026.

ZHANG, Chenchen et al. The Effects of Delivery Mode on the Gut Microbiota and Health: State of Art. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 2021.

ZHANG, Kun et al. Macrophage polarization in inflammatory bowel disease. **Cell Communication and Signaling**, v. 21, n. 1, p. 367, 21 dez. 2023.

ZHANG, Yiran et al. Integrating multi-omics to unravel host-microbiome interactions in inflammatory bowel disease. **Cell Reports Medicine**, v. 5, n. 9, p. 101738, set. 2024.

ZHANG, Z.; YANG, Z.; JIANG, S. et al. Baseline Gut Microbiome-Dependent Responses to Probiotic Treatments for IBD in Mice. **Engineering**. 2026. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.eng.2025.02.025. Acesso em: 27 out. 2026.

ZHOU, Chunhua et al. Amelioration of Colitis by a Gut Bacterial Consortium Producing Anti-Inflammatory Secondary Bile Acids. **Microbiology Spectrum**, v. 11, n. 2, 13 abr. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.1128/spectrum.03330-22. Acesso em: 27 out. 2026.