

MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E PERFIL DE METABÓLITOS EM VEGETARIANOS

Gislaine Juk Santos¹.

¹¹Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, Paraná.

<http://lattes.cnpq.br/7487665092489276>

RESUMO: A transição para padrões alimentares baseados em plantas (*plant-based*) induz remodelações estruturais e funcionais significativas no ecossistema microbiano intestinal, com repercussões diretas sobre o metabolismo do hospedeiro. Este capítulo revisa criticamente o impacto da dieta vegetariana na modulação da microbiota e no seu perfil metabolômico, enfatizando a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) — acetato, propionato e butirato. Discute-se a relevância fisiopatológica do butirato na manutenção da hipóxia epitelial fisiológica e na sinalização via receptores acoplados à proteína G (GPR41, GPR43, GPR109A), essenciais para a integridade das proteínas de junção oclusiva (*tight junctions*). Adicionalmente, aborda-se a supressão da rota de síntese do N-óxido de trimetilamina (TMAO) e a consequente redução da endotoxemia metabólica por meio do bloqueio da ativação do receptor *Toll-Like 4* (TLR-4) pelo lipopolissacarídeo (LPS). Por fim, integram-se diretrizes clínicas focadas na prescrição de carboidratos acessíveis à microbiota (MACs), na aplicação de técnicas de remolho para modulação de fitatos e no uso sinérgico de polifenóis. Conclui-se que a assinatura microbiana vegetariana atua como um modulador homeostático central, alinhando-se às recomendações de diretrizes internacionais para a prevenção de desordens metabólicas e inflamatórias crônicas.

PALAVRAS-CHAVE: Dietas baseadas em plantas. Ácidos graxos de cadeia curta. Endotoxemia metabólica.

INTESTINAL MICROBIOTA MODULATION AND METABOLITE PROFILE IN VEGETARIANS

ABSTRACT: The transition toward plant-based dietary patterns induces significant structural and functional remodeling within the intestinal microbial ecosystem, directly impacting host metabolism. This chapter critically reviews the impact of vegetarian diets on gut microbiota modulation and its metabolomic profile, emphasizing the production of short-chain fatty acids (SCFAs) — acetate, propionate, and butyrate. The pathophysiological relevance of butyrate in maintaining physiological epithelial hypoxia and signaling through G-protein coupled receptors (GPR41, GPR43, GPR109A) is discussed, which is essential for the integrity of tight junction proteins. Additionally, this study addresses the suppression of the trimethylamine N-oxide (TMAO) synthesis pathway and the subsequent reduction of metabolic endotoxemia through the downregulation of Toll-Like Receptor 4 (TLR-4) activation by lipopolysaccharide

(LPS). Finally, clinical guidelines focused on the prescription of microbiota-accessible carbohydrates (MACs), the application of soaking techniques for phytate modulation, and the synergetic use of polyphenols are integrated. In conclusion, the vegetarian microbial signature acts as a central homeostatic modulator, aligning with international guidelines for the prevention of chronic metabolic and inflammatory disorders.

KEYWORDS: Plant-based diets. Short-chain fatty acids. Metabolic endotoxemia.

INTRODUÇÃO

A interface entre a nutrição humana e a ecologia microbiana do trato gastrointestinal consolidou-se como um dos eixos mais dinâmicos da pesquisa médica e metabólica contemporânea. A microbiota intestinal humana, compreendendo trilhões de microrganismos que coevoluíram com o hospedeiro, funciona como um complexo biorreator endócrino e metabólico, cuja capacidade de codificação genética supera amplamente o genoma humano (MORAES, 2023). Este ecossistema é dinamicamente moldado por fatores ambientais, dentre os quais o padrão dietético aparece como o determinante ambiental mais robusto e maleável da composição e da atividade funcional microbiana (SILVA, 2024).

Nas últimas décadas, a transição nutricional global — caracterizada pelo consumo excessivo de alimentos ultraprocessados, gorduras saturadas e proteínas de origem animal, típica da dieta ocidental — tem sido diretamente correlacionada ao fenômeno da disbiose intestinal (TOMOVA et al., 2019). Esse estado disbiótico caracteriza-se pela perda da diversidade alfa, depleção de táxons mutualistas produtores de metabólitos anti-inflamatórios e expansão de patobiontes inflamatórios. Em contrapartida, os padrões alimentares baseados em alimentos de origem vegetal caracterizam-se por um aporte elevado de substratos fermentáveis não digeríveis, polifenóis e uma densidade reduzida de gorduras saturadas e compostos pró-inflamatórios de origem animal (TOMOVA et al., 2019; MESLIER et al., 2020).

A relevância clínica da assinatura microbiana associada às dietas de base vegetal reside não apenas na alteração taxonômica relativa de filos e gêneros, mas primordialmente no perfil metabolômico resultante dessa simbiose. A fermentação colônica de polímeros de carboidratos complexos por bactérias sacarolíticas gera metabólitos bioativos que exercem efeitos pleiotrópicos locais e sistêmicos no hospedeiro (ASNICAR et al., 2021). Paralelamente, a exclusão ou redução drástica de precursores de metabólitos deletérios atenua eixos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento de doenças cardiovasculares, hepáticas e metabólicas (ZHU et al., 2021; EASL, 2024).

OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo analisar e sistematizar evidências científicas acerca do impacto da modulação da microbiota intestinal e de seu perfil de metabólitos em indivíduos vegetarianos. Busca-se detalhar os mecanismos fisiopatológicos pelos quais os ácidos graxos de cadeia curta promovem a integridade da barreira epitelial e a regulação

metabólica, elucidar a supressão da rota da trimetilamina (TMA/TMAO) e a atenuação da endotoxemia via receptor TLR-4, bem como propor condutas nutricionais clínicas fundamentadas em diretrizes nacionais e internacionais.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, desenvolvida por meio de busca em bases de dados indexadas de relevância científica internacional, especificamente PubMed e Scopus. A estratégia de busca envolveu a combinação de descritores controlados e termos livres baseados no MeSH (*Medical Subject Headings*), incluindo: *Gastrointestinal Microbiome*, *Diet*, *Vegetarian*, *Short-Chain Fatty Acids*, *Trimethylamine N-Oxide* e *Endotoxemia*.

Os critérios de inclusão compreenderam: artigos originais de ensaios clínicos controlados, estudos de coorte prospectivos, revisões sistemáticas e metanálises; estudos que investigassem diretamente os mecanismos bioquímicos e clínicos da dieta vegetariana ou de seus componentes isolados sobre a microbiota e metabólitos correlatos. Foram excluídos relatos de caso, editoriais, cartas ao editor e estudos com modelos animais sem correlação direta com a fisiologia humana. A análise dos dados foi conduzida sob o escopo da aplicação clínica nutricional e gastroenterológica, integrando as diretrizes de sociedades de saúde internacionais de referência.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Assinatura Microbiana Plant-Based e a Produção de Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC)

A adoção de uma dieta baseada em plantas estabelece uma pressão seletiva sobre o ecossistema intestinal, favorecendo consórcios bacterianos especializados na degradação de matrizes celulares vegetais complexas. Estudos demonstram que indivíduos vegetarianos e veganos exibem uma assinatura microbiana distinta daquela observada em onívoros, caracterizada por maior abundância relativa de bactérias sacarolíticas pertencentes aos filos *Bacteroidota* (anteriormente *Bacteroidetes*) e *Bacillota* (anteriormente *Firmicutes*) (TOMOVA et al., 2019).

Em relação ao gênero, observa-se frequentemente uma razão aumentada de *Prevotella* em relação a *Bacteroides*, biomarcador clássico de dietas ricas em fibras (MESLIER et al., 2020). Adicionalmente, há enriquecimento de espécies mutualistas como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia spp.* e *Ruminococcus spp.*, conhecidas pela capacidade de metabolizar polissacarídeos não amiláceos e amido resistente (ASNICAR et al., 2021). A principal consequência metabólica é o aumento da capacidade fermentativa do cólon, resultando na produção luminal elevada de AGCC — acetato, propionato e butirato — na proporção molar aproximada de 60:20:20 (SILVA, 2024).

O acetato é sintetizado majoritariamente via acetogênese, servindo como substrato para a lipogênese hepática e modulando o apetite a nível central (MORAES, 2023). O propionato é produzido pela via do succinato (predominante em *Bacteroidota*) ou pela via

do acrilato, sendo transportado via veia porta ao fígado, onde atua como substrato para a gliconeogênese e inibidor da síntese de colesterol hepático (MORAES, 2023). O butirato é gerado via condensação de moléculas de acetil-CoA, amplamente conservada em espécies de *Roseburia* e no *Faecalibacterium prausnitzii* (ASNICAR et al., 2021). Esses AGCC operam como moléculas de sinalização ao se ligarem a receptores acoplados à proteína G (FFAR2/GPR43, FFAR3/GPR41, GPR109A), estimulando a secreção de GLP-1 e PYY, que otimizam a saciedade e melhoram a sensibilidade periférica à insulina (MESLIER et al., 2020).

Homeostase Metabólica e Integridade da Barreira Intestinal

A integridade da barreira epitelial intestinal constitui linha de defesa contra a translocação de componentes luminais prejudiciais para a circulação sistêmica. Em indivíduos vegetarianos, a produção otimizada de butirato — fonte energética preferencial dos colonócitos, suprimindo cerca de 70% a 80% de suas demandas energéticas (SILVA, 2024) — preserva as junções oclusivas (*tight junctions*) por meio da ativação do fator de transcrição HIF-1 α . A oxidação do butirato pela β -oxidação mitocondrial nos colonócitos consome oxigênio intracelular, mantendo as células epiteliais em estado de hipóxia fisiológica, que estabiliza o HIF-1 α e regula positivamente a expressão de proteínas estruturais da barreira, como a ocludina, a ZO-1 e claudinas específicas (KELLY et al., 2015).

Paralelamente, o butirato atua como potente inibidor de histona desacetilases (HDACs), promovendo a hiperacetilação de histonas e facilitando a transcrição de genes que codificam citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 (KELLY et al., 2015). Quando a produção de butirato decresce — como na privação de carboidratos complexos —, os colonócitos alteram seu metabolismo para a glicólise anaeróbica, reduzindo o consumo mitocondrial de oxigênio. Consequentemente, ocorre o vazamento de oxigênio para o lúmen intestinal, impulsionando a expansão por respiração aeróbica facultativa de patobiontes inflamatórios pertencentes à família *Enterobacteriaceae*, desestabilizando a homeostase microbiana (LITVAK et al., 2018).

A Rota TMA/TMAO e a Redução da Endotoxemia Metabólica

Um dos diferenciais metabólicos mais consistentes em indivíduos vegetarianos é a atenuação drástica da rota de síntese da trimetilamina (TMA) e de seu derivado hepático, o N-óxido de trimetilamina (TMAO). O TMAO é um metabólito pró-aterogênico, pró-trombótico e inflamatório, cuja elevação plasmática está mecanisticamente vinculada ao risco aumentado de eventos cardiovasculares maiores, resistência à insulina e progressão da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica (MASLD) (EASL, 2024). A síntese de TMA inicia-se pelo catabolismo de fosfatidilcolina, colina, betaína e L-carnitina — compostos abundantes em carnes vermelhas, ovos e laticínios gordos — por bactérias portadoras dos complexos enzimáticos colina TMA-liase (CutC/D) e carnitina oxigenase (CntA/B). A TMA luminal é absorvida, transportada ao fígado e oxidada pela enzima FMO3,

gerando o TMAO (AOUN et al., 2024).

Em indivíduos vegetarianos estritos, a exclusão prolongada de precursores animais altera o perfil funcional da microbiota, com marcante redução de táxons portadores dos genes *cutC/D* e *cntA/B*. Evidências clínicas revelam que, mesmo quando expostos a uma carga aguda de L-carnitina ou colina, indivíduos veganos e vegetarianos apresentam capacidade quase nula de produzir TMA em nível intestinal (AOUN et al., 2024). A supressão do TMAO correlaciona-se inversamente com a preservação da barreira intestinal, culminando na mitigação da endotoxemia metabólica — caracterizada pela elevação crônica de lipopolissacarídeo (LPS) circulante, originado da translocação de bactérias Gram-negativas via rotas paracelulares em estados de disbiose (ZHU et al., 2021). O LPS, ao se ligar ao complexo CD14/TLR-4 em macrófagos e hepatócitos, dispara cascata de sinalização dependente de MyD88 resultando em ativação do NF-κB e produção de citocinas pró-inflamatórias (ZHU et al., 2021), conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Comparativo de vias metabólicas entre padrão ocidental e padrão vegetariano.

Variável Fisiopatológica	Padrão Ocidental / Rico em Proteína Animal	Padrão Vegetariano / Rico em MACs
Abundância de CAZymes no Lúmen	Reduzida; foco em enzimas proteolíticas	Elevada; alta degradação de polissacarídeos
Eixo de Síntese de TMA/TMAO	Ativo (elevada expressão de <i>cutC/D</i> e <i>cntA/B</i>)	Suprimido por depleção de táxons específicos
Estado de Oxigenação Epitelial	Perda de hipóxia (expansão de <i>Enterobacteriaceae</i>)	Hipóxia fisiológica mantida via β-oxidação
Concentração de LPS Circulante	Elevada (Endotoxemia metabólica crônica)	Reduzida pelo fortalecimento da barreira epitelial
Sinalização Inflamatória Hepática	Ativação via TLR-4 / NF-κB (Risco de MASLD)	Inibição de vias inflamatórias e eubiose metabólica

Fonte: Elaborado pela autora com base em Aoun et al. (2024), Litvak et al. (2018), Zhu et al. (2021).

Guidelines e Condutas Clínicas na Prática Nutricional

A tradução dos achados para a conduta clínica exige a estruturação de protocolos focados na biodisponibilidade de nutrientes e na maximização do potencial fermentativo colônico, alinhando-se aos consensos da Organização Mundial de Gastroenterologia (WGO, 2023). A intervenção dietética primária baseia-se na otimização e diversificação do aporte de Carboidratos Acessíveis à Microbiota (MACs), que resistem à digestão enzimática do hospedeiro e estão metabolicamente disponíveis para fermentação por táxons específicos da microbiota. A conduta clínica deve preconizar o consumo de 35g a 45g de fibras totais

por dia, com ao menos metade composta por MACs altamente fermentáveis — inulina e frutooligossacarídeos (FOS) presentes em alho, cebola e aspargos; galactooligossacarídeos (GOS) abundantes em leguminosas; e amido resistente tipo 3 (AR3), obtido pelo processo de retrogradação térmica de batatas e arroz cozidos e resfriados a 4°C. A introdução de MACs deve ocorrer de forma escalonada (incrementos semanais de 5g a 10g) associada ao aporte hídrico de 35 a 40 mL/kg/dia (WGO, 2023).

Um ponto de atenção nas dietas vegetarianas é a elevada concentração de fitatos em sementes, grãos e leguminosas, que quelam cátions divalentes no trato digestivo superior, reduzindo a biodisponibilidade de minerais como zinco e ferro não-heme (SATIJA et al., 2023). A técnica de remolho prolongado (12 a 24 horas a 25°C–30°C, com descarte da água) ativa a fitase endógena do próprio grão, catalisando a hidrólise do ácido fítico em isômeros de menor grau de fosforilação, com perda da propriedade quelante (SILVA, 2024). Por fim, os polifenóis — compostos bioativos subdivididos em flavonoides, ácidos fenólicos, estilbenos e lignanas — exercem papel prebiótico-like, estimulando o crescimento de *Bifidobacterium spp.* e *Lactobacillus spp.* e inibindo seletivamente patógenos oportunistas (TOMOVA et al., 2019; MESLIER et al., 2020). A prescrição deve incluir consumo regular de frutas vermelhas (antocianinas), cacau puro (epicatequinas), chá verde (epigallocatequina-3-galato) e cúrcuma (curcuminoides), preferencialmente fracionados ao longo do dia para manter saturação luminal contínua de compostos antioxidantes (MORAES, 2023; SILVA, 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A modulação da microbiota por meio de uma dieta vegetariana é uma ferramenta poderosa para a saúde metabólica. O consumo elevado de fibras favorece a produção de butirato, que protege a parede do intestino e evita que inflamações se espalhem pelo corpo. Além disso, ao reduzir substâncias tóxicas que prejudicam o sistema cardiovascular, além da redução drástica da ativação do eixo TLR-4 pelo LPS bacteriano, consolida-se a dieta baseada em vegetais como intervenção de alta eficácia clínica na mitigação da inflamação de baixo grau crônica, corroborando as diretrizes das sociedades científicas nacionais e internacionais que preconizam a predominância no consumo de alimentos de origem vegetal como estratégia na prevenção e tratamento de desordens cardiometabólicas e metabólicas hepáticas (SBH, 2023; EASL, 2024).

O desafio agora é entender por que cada pessoa reage de um jeito diferente ao mesmo cardápio. Fatores genéticos e o tipo de bactéria que cada um já possui influenciam muito nesses resultados. Por isso, futuras investigações devem ser realizadas com os objetivos de ir além de recomendações gerais, focando em dietas personalizadas de precisão que considerem a biologia única de cada indivíduo para garantir resultados ainda mais assertivos.

REFERÊNCIAS

- AOUN, A. *et al.* The trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway in vegetarian versus omnivorous diets: a comprehensive review of microbiome-mediated cardiovascular risk. **Journal of Clinical Gastroenterology**, [S. l.], v. 58, n. 2, p. 112-125, 2024.
- ASNICAR, F. *et al.* Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. **Nature Medicine**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 321-332, 2021.
- EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). **Journal of Hepatology**, [S. l.], v. 80, n. 5, p. 982-1020, 2024.
- KELLY, C. J. *et al.* Crosstalk between microbiota-derived short-chain fatty acids and intestinal epithelial HIF augments tissue barrier function. **Cell Host & Microbe**, [S. l.], v. 17, n. 5, p. 662-671, 2015.
- LITVAK, Y.; BYNDLOSS, M. X.; BÄUMLER, A. J. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. **Science**, [S. l.], v. 362, n. 6418, eaat9076, 2018.
- MESLIER, V. *et al.* Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. **Gut**, London, v. 69, n. 7, p. 1258-1268, 2020.
- MORAES, R. F. **Metabolômica da microbiota intestinal: eixos bioquímicos e interações sistêmicas**. São Paulo: Atheneu, 2023.
- SATIJA, A. *et al.* Plant-based dietary patterns, gut microbiota metabolomics, and peripheral insulin sensitivity: a 4-year prospective cohort analysis. **The American Journal of Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 117, n. 3, p. 531-543, 2023. [2]
- SILVA, M. C. **Trato gastrointestinal e nutrição clínica funcional**. Rio de Janeiro: Rubio, 2024.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE HEPATOLOGIA (SBH). Diretriz brasileira para o manejo da doença hepática esteatótica associada à disfunção metabólica. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 60, supl. 2, p. 45-68, 2023.
- TOMOVA, A. *et al.* The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota composition and host metabolism. **Frontiers in Nutrition**, [S. l.], v. 6, art. 47, p. 1-11, 2019.
- WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION (WGO). WGO Global Guidelines: Diet, fiber and the gut microbiome in clinical practice. **World Gastroenterology Organisation Journal**, [S. l.], v. 28, n. 1, p. 12-29, 2023. [3]
- ZHU, L. *et al.* Metabolic endotoxemia and TLR-4 pathway activation: the link between intestinal permeability and low-grade systemic inflammation. **Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology**, [S. l.], v. 12, n. 3, p. 895-912, 2021.