

**EFEITO DA ADIÇÃO DE BLUEBERRY EM DIETAS HIPERLIPÍDICAS SOBRE A
COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL: REVISÃO DE ESTUDOS PRÉ-
CLÍNICOS**

**EFFECT OF THE ADDITION OF BLUEBERRY IN HIGH FAT DIETS ON THE
COMPOSITION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA: REVIEW OF PRECLINICAL
STUDIES**

TÍTULO ABREVIADO: *BLUEBERRY* E MICROBIOTA INTESTINAL

Daniella Batista Souza Arantes¹, Daniela Canuto Fernandes Almeida^{2*}

¹ Acadêmica do curso de Nutrição da Escola de Ciências Sociais e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

² Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Docente do curso de Nutrição da Escola de Ciências Sociais e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil. *Autor correspondente. E-mail: daniela.enf@pucgoias.edu.br.

RESUMO

Cerca de 30% a 40% da composição da microbiota intestinal se altera constantemente pelo estilo de vida e mudanças na alimentação. Dietas hiperlipídicas promovem um ambiente intestinal desfavorável com aumento de *Proteobactérias*, aumento da permeabilidade intestinal e consequente aumento de lipopolissacarídeos. Assim, o presente estudo teve o objetivo de revisar as evidências científicas em ensaios pré-clínicos do efeito da adição de *blueberry* em dietas hiperlipídicas sobre a composição da microbiota intestinal. Realizou-se busca bibliográfica nas bases *Pubmed*, *Scopus* e *Web of Science*. Avaliou-se criticamente os artigos (n=11) e procedeu-se à extração dos dados, nos quais as formas estudadas de *blueberry* foram: extratos (n=5), fermentados (n= 3) ou em pó (n=3). A adição de *blueberry* em suas diferentes formas (pó, fermentado e extrato) modificou a composição da microbiota intestinal, de maneira distinta, atenuando danos decorrentes da dieta hiperlipídica. As similaridades observadas na modificação da composição da microbiota intestinal contemplam a capacidade de diminuir *Firmicutes* e aumentar *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, com destaque para o filo *Verrucomicrobia*, e seletiva abundância no gênero bacteriano *Akkermansia*/ espécie *Akkermansia muciniphila*. A adição de *blueberry* aumentou a produção de ácidos graxos de cadeia curta e ramificada, que estavam reduzidos em decorrência da dieta hiperlipídica, e foi capaz de aumentar a presença de *Roseburia*, bactéria que se mostrou eficiente para a produção de ácidos graxos de cadeia curta, além de outras como *Faecalibaculum*, *Parabacteroides*, *Lachnoclostridium*, *Clostridium Innocuum*, *Peptoclostridium*, *Streptococcus* e *Blautia*. Reforça-se a necessidade de estudos clínicos para avaliar o efeito de *blueberry* na composição da microbiota humana.

Palavras-chave: Microbiota. *Blueberry*. Polifenóis.

ABSTRACT

About 30% to 40% of the composition of the intestinal microbiota is constantly altered by lifestyle and changes on a diet. High-fat diets promote an unfavorable intestinal environment with increased *proteobacteria*, increased intestinal permeability and consequent increase in lipopolysaccharides. Thus, the present study aimed to review the scientific evidence in preclinical trials of the effect of adding blueberry to high-fat diets on the composition of the intestinal microbiota. A bibliographic search was carried out in *Pubmed*, *Scopus* and *Web of Science* databases. The articles (n=11) were critically evaluated and data were extracted, in which the forms of *blueberry* studied were: extracts (n=5), fermented (n=3) or powdered (n=3). The addition of *blueberry* in its different forms (powder, fermented and extract) modified the composition of the intestinal microbiota in a different way, attenuating damage resulting from the high-fat diet. The similarities observed in the modification of the composition of the intestinal microbiota include the ability to decrease Firmicutes and increase *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, with emphasis on the phylum *Verrucomicrobia*, and selective abundance in the bacterial genus *Akkermansia*/species *Akkermansia muciniphila*. The addition of blueberry increased the production of short and branched chain fatty acids, which were reduced as a result of the hyperlipidic diet, and was able to increase the presence of *Roseburia*, a bacterium that proved to be efficient for the production of short chain fatty acids, in addition to others such as *Faecalibaculum*, *Parabacteroides*, *Lachnoclostridium*, *Clostridium Innocuum* *Peptoclostridium*, *Streptococcus* and *Blautia*. The need for clinical studies is reinforced to evaluate the effect of blueberry on the composition of the human microbiota.

Keywords: Microbiota. Blueberry plants. Polyphenols.

INTRODUÇÃO

A microbiota constitui um ecossistema complexo, composto por inúmeras espécies de microrganismos que interagem fortemente com o hospedeiro. A interação simbiótica entre o hospedeiro e a microbiota intestinal se faz importante, sobretudo pela ação dos metabólitos produzidos, acarretando, por sua vez, benefícios à saúde do hospedeiro¹.

Sobre os microrganismos que compõem a microbiota intestinal, destacam-se cinco filos: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*. A abundância relativa e a diversidade de espécies são altamente variáveis, contudo, gêneros como os *Bacteroidetes* e *Firmicutes* anaeróbicos geralmente ocupam mais de 90% da população total da microbiota intestinal². Embora a microbiota intestinal seja dinâmica, vale ressaltar que grande parte dela é controlada por fatores genéticos e também aqueles relacionados com o tipo de parto, amamentação e alimentação³.

Sabe-se que aproximadamente ao final dos 3 primeiros anos de vida, a microbiota intestinal se torna estável e passa a ser adulta. Quando estabelecida, 60%-70% dessa composição microbiana permanece estável ao longo da vida, mas 30%-40% são possivelmente alteradas constantemente por mudanças na qualidade da dieta e alguns outros fatores, como atividade física, estilo de vida, infecções bacterianas e tratamento antibiótico ou cirúrgico. Deste modo, estudos que relacionem a microbiota intestinal com a alimentação são importantes, uma vez que a nutrição constitui um fator potencialmente modificável, atuando na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis³. Em adição, estudos pré-clínicos têm reportado o importante papel dos lipídios da dieta na modulação da microbiota intestinal. Um

estudo avaliou o efeito do consumo da dieta com banha, rica em gordura saturada, em camundongos, e observaram a redução da diversidade e da abundância de *Akkermansia muciphila*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Esse tipo de dieta também reduz a sensibilidade à insulina e aumenta a inflamação no tecido adiposo branco, por meio da ativação do receptor *Toll-like* (TLR4) pelo lipopolissacarídeo (LPS), componente estrutural da membrana externa de bactérias gram-negativas⁴. É válido acrescentar que dietas ricas em gordura podem alterar a integridade da barreira intestinal, favorecendo a translocação de LPS. Níveis elevados de LPS estão relacionados com a dislipidemia, resistência à insulina e doenças cardiovasculares⁵.

Assim, na busca por alimentos e nutrientes que modulem positivamente a microbiota intestinal, tem se observado a crescente evidência sobre a atividade dos polifenóis dietéticos na modulação da composição ou da atividade da população microbiana colônica⁶. Os polifenóis dietéticos são metabólitos secundários de plantas presentes em frutas e vegetais que podem trazer benefícios à saúde quando consumidos regularmente⁷, sendo esse grupo classificado em flavonoide, que inclui flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavanonas, antocianidinas, flavan-3-ols e diidrochalconas, ou não flavonoides⁸.

Dentre os frutos ricos em polifenóis, destaca-se o *blueberry*, fruta de qualquer espécie que seja membro de *Vaccinium* na seção taxonômica *Cyanococcus*. Apesar desse fruto ser nativo de várias partes da América do Norte, ele também é produzidos comercialmente fora de sua área nativa. O *blueberry* possui elevado teor de água em sua composição (cerca de 88%) e alto teor de alguns compostos bioativos, como os fenólicos solúveis totais (cerca de 4 g.kg⁻¹ base úmida) e antocianinas monoméricas totais (cerca de 3 g eq. cianidina kg⁻¹ base úmida). Além disso, apresenta elevada capacidade antioxidante (método DPPH, cerca de 87%), baixo teor de açúcar (17,98

e 29,73 g.kg⁻¹ para glicose e frutose, respectivamente), boa fonte de fibra alimentar, sobretudo as solúveis, e de minerais^{9,10}. Deste modo, o *blueberry* constitui uma fruta com elevado potencial nutritivo, com boa presença de fitonutrientes e compostos bioativos, sendo que sua ingestão parece estar associada a benefícios para a saúde⁹.

Assim, estudos sobre o metabolismo dos polifenóis presentes em frutos e o efeito na modulação da microbiota intestinal são fundamentais para a compreensão do papel desses compostos e seu impacto na saúde humana, uma vez que os efeitos protetores dos polifenóis também dependem de como a microbiota intestinal metaboliza esses compostos⁸. Nesse contexto, essa pesquisa teve o objetivo de revisar as evidências científicas do efeito da adição de *blueberry* em dietas hiperlipídicas sobre a composição da microbiota intestinal.

MÉTODOS

A revisão integrativa da literatura foi realizada nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science, considerando-se um recorte temporal de 15 anos. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “*blueberry and gut microbiota*”, “*human gut and blueberry*”, “*blueberry and intestinal modulation*”, “*blueberry and gut microbiota and high-fat-diet*”, “*blueberry and fecal microbiota*”, “*blueberry and microbiome*”, “*blueberry and prebiotic*” e “*blueberry and high-fat diet*”, no idioma inglês.

Além disso, as referências dos artigos recuperados nas bases também foram consultadas, a fim de se ampliar a busca. Embora tenham sido utilizadas variadas estratégias de busca, alguns estudos podem não ter sido recuperados, pois não se trata de uma revisão sistemática. Os critérios de elegibilidade estão mostrados no Quadro 1.

Quadro 1

Os artigos foram inicialmente selecionados a partir da leitura dos títulos e resumos. Em seguida, os artigos pertinentes foram lidos na íntegra para verificação dos critérios de elegibilidade e inclusão na revisão.

A extração de dados dos artigos contemplou as informações sobre o desenho experimental, métodos de avaliação e resultados principais. O resumo dos artigos foi compilado no Quadro 2.

RESULTADOS

Foram encontrados 33 estudos sobre o tema, entretanto, 22 artigos foram excluídos por terem sido conduzidos *in vitro* ou ensaios *in vivo* que não utilizaram dietas hiperlipídicas, ou foram conduzidos com modelos animais atípicos ou ainda estudos conduzidos com misturas de diferentes *berries*. Apenas 1 estudo com humanos foi encontrado nas bases, mas não foi incluído na revisão, pois não avaliou o consumo alimentar dos indivíduos, indicando ingestão excessiva de lipídios. Assim, incluiu-se na revisão 11 estudos pré-clínicos, realizados nos últimos 15 anos, que avaliaram os efeitos da adição de *blueberry* em dietas hiperlipídicas sobre a microbiota intestinal. Os estudos pré-clínicos encontrados avaliaram a adição de *blueberry* em modelos animais recebendo dietas ricas em gordura (n=8)^{11,12,13,14,15,16,17,18} ou ricas em gordura e sacarose (n= 3)^{19,20,21}, sendo que as principais espécies utilizadas foram os ratos (n= 3)^{11,12,18} e camundongos (n= 8)^{13,14,15,16,17,19,20,21}.

As principais formas de administração do *blueberry* nos estudos foram: extratos (n=5)^{15,16,17,18,21}, fermentados (n= 3)^{12,13,14} ou em pó (n=3)^{11,19,20}. A duração dos experimentos variou entre 28¹² dias (menor duração) e 24¹⁷ semanas (maior duração), sendo a maioria deles executado em 8 semanas ^{11,16,18,21}.

Quanto aos efeitos observados na microbiota intestinal, os resultados encontrados foram bastante distintos, dado ao fato de que diferentes formas, subprodutos e dosagens de *blueberry* foram administradas, conforme será discutido a seguir.

Quadro 2

Resultados observados com a adição de *blueberry* em pó em dieta hiperlipídica

Nos estudos que utilizaram a *blueberry* em pó, observou-se, quanto à abundância bacteriana e diversidade da microbiota intestinal, os seguintes resultados:

(1) *blueberry* na concentração de 10% em pó - diminuição significativa de *Firmicutes* e *Bacteroidetes* ($p < 0,001$) e aumento de *Porphyromonadaceae*, *Proteobacteria* com abundância em *Gammaproteobacteria* ($p < 0,001$) e *Fusobacteria* em *Fusobacteriaceae* ($p < 0,05$). Apesar de ter ocorrido redução de *Bacteroidetes* de forma geral, a adição de *blueberry* aumentou a abundância de *Bacilli* (classe), *Lactobacillales* (ordem) ($p < 0,001$);

(2) *blueberry* em pó rico em polifenóis (200 mg/kg) e frações fibrosas polifenólicas de *blueberry* (0,8 g/100 g): aumento na riqueza microbiana, aumento da diversidade, sem redução da abundância de patobiontes induzida pela dieta hiperlipídica e com sacarose. O pó de *blueberry* induziu seletivamente *Akkermansia muciniphila*, *Dubosiella newyorkensis* e *Angelakisella*, *Coriobacteriales_Incertae_Sedis* *D. newyorkensis*. Já as frações polifenólicas inibiram *Romboutsia*, *Ruminiclostridium* e

Oscillibacter, reduziram *Firmicutes*, assim como, houve aumento da proporção de *Verrucomicrobia* (em 2 vezes), aumento de *Actinobactérias*, aumento de 5 e 10 vezes de *Eggerthellaceae*, aumento de *Coriobacteriales_Incertae_Sedis*, predominância de *Lachnospiraceae_NK4A136* (7 a 8 vezes maior) e *Coriobacteriales_Incertae_Sedis*; (3) pó de *blueberry* liofilizado a 4% e frações polifenólicas ricas em antocianinas ou protoantocianidinas – observou-se o aumento de *Turicibacter sp. H121* apenas no grupo que recebeu o pó a 4%; no caso das frações polifenólicas ricas em antocianinas (17 mg/dia) houve aumento de *Blautia hansenii*, observou-se aumento de *Muribaculum* apenas no grupo que recebeu as frações polifenólicas ricas em protoantocianidinas (1 mg/dia). Em todos os grupos que receberam o *blueberry* em pó ou as frações polifenólicas, houve aumento de *Blautia sp. N6H1-15*.

Resultados observados com a adição de *blueberry* fermentado em dieta hiperlipídica

No que tange aos estudos que utilizaram o *blueberry* fermentado (n=3)^{12,13,14} foram observadas modificações na diversidade (n=2)^{12,14} e abundância microbiana (n=3)^{12,13,14}, tendo sido observados os seguintes resultados:

(1) fermentado probiótico com tremella (fungo) e *blueberry* suplementados em três doses diferentes em dieta hiperlipídica e com sacarose: aumento de três gêneros (*Allobaculum*, *Blautia* e *Coprococcus*), e três espécies (*S24-7*, *RF39* e *Clostridium sp.*), tendo sido observada a redução significativa de outros cinco gêneros (*Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Oscillospira*, *Prevotella* e *Proteus*). Outro resultado observado foi a redução de *Firmicutes* e o aumento de *Bacteroidetes*, *Terenicutes* e *Crostridiales*. Entretanto, o aumento de *Proteobacteria* foi ainda mais significativo, o

que fez com que a abundância de *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*, *YS2*, *Prevotella*, *Akkermansia*, fosse menor que as *Proteobacterias*;

(2) bagaço de *blueberry* fermentado: observou-se que nos dois estudos que avaliaram esta forma de administração houve abundância de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, e do gênero *Akkermansia* (n=2)^{13,14}. No estudo que avaliou o bagaço de *blueberry* fermentado por *Lactobacillus casei* houve também o aumento de *Ruminococcus* e de bactérias produtoras de butirato;

(3) suco de *blueberry* fermentado: redução de *Firmicutes*, especialmente *Oscillibacter* e *Alistipes* ($p < 0,05$) e aumento de *Lactobacillus*, *Olsenella* e *Barnesiella*, que aconteceu também com a adição do suco de *blueberry* sem fermentação.

Resultados observados com a adição de extrato de blueberry em dieta hiperlipídica

Nos estudos com extrato de *blueberry* os resultados foram diversificados e pouco concordantes, conforme apresentado a seguir:

(1) A adição de extrato de polifenóis de *blueberry* (200 mg/kg) mostrou reduzir, mais do que a dieta rica em gordura, a riqueza bacteriana, e aumentou os níveis de *Proteobacteria* e *Deferribacteres* *Bifidobacterium*, *Desulfovibrio*, *Adlercreutzia*, *Helicobacter* e *Flexispira* e diminuiu o nível de *Actinobacteria* *Adlercreutzia* e *Prevotella*.

(2) em outro estudo com extratos de *blueberry* 25 mg/kg, também foi observada uma redução significativa na diversidade- α no íleo dos animais, entretanto, o extrato em conjunto com o probiótico *Lactobacillus johnsonii* N6.2 alterou a diversidade β , e acarretou comunidades microbianas mais homogêneas.

(3) o extrato de *blueberry* rico em antocianina (200 mg/kg) foi o único que mostrou variedade microbiana ($n=1$)¹⁶, melhor relação entre *firmicutes/Bacteroidetes*, com abundância de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Roseburia*, *Faecalibaculum* e *Parabacteroides* ($p<0,05$) e a adição de 100 mg/kg melhorou a quantidade de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, aumento significativo de *Ruminiclostridium* ($p<0,01$) e redução de *Staphylococcus* ($p<0,01$);

(4) O extrato de *blueberry* com doses maiores de antocianinas (125-250mg de antocianinas/kg) mostrou aumento de *Bacteroidetes* (*Bacteroidaceae*, *Bacteroidales_S24-7_group*, *Porphyromonadaceae* e *Porphyromonadaceae*) ($p>0,05$), crescimento de *Lachnoclostridium*, *Roseburia* e *Clostridium Innocuum*, abundância relativa de *Oscillibacter* e *Ruminiclostridium*, além de reverter o aumento de *Rikenellaceae* causado pela dieta rica em gordura ($p<0,05$).

(5) Extrato polifenólico de *blueberry* selvagem (*Vaccinium angustifolium* Aiton) [17 mg/dia] acarretaram abundância relativa de *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e em menor grau, *Verrucomicrobia* e *Actinobacteria*, favorecimento de *Coriobacteriaceae S24-7*, *Verrucomicrobia* e a ordem *Clostridiales*. As frações polifenólicas de *blueberry* contendo proantocianidinas oligoméricas [<4], flavonóis e ácidos fenólicos, na dose de 53 mg/kg de peso corporal, aumentaram *Akkermansia muciniphila* em 2,5 vezes.

DISCUSSÃO

As mudanças na dieta podem explicar cerca de 57% da variação estrutural total na microbiota intestinal, enquanto que mutações genéticas respondem por não mais do que 12%, o que denota a importância da alimentação na composição da microbiota intestinal^{22,23}. Nessa perspectiva, tem sido observado que dietas

hiperlipídicas acarretam impactos importantes na microbiota intestinal, como a disbiose, disfunção da barreira intestinal, aumento da permeabilidade intestinal e liberação de metabólitos bacterianos tóxicos na circulação, contribuindo fortemente para o desenvolvimento de inflamação sistêmica de baixo grau²⁴.

Algumas frutas, por apresentarem grandes quantidades de polifenóis, têm se tornado cada vez mais atrativas como alimentos funcionais por seus potenciais efeitos benéficos à saúde humana^{25,26}, sobretudo na composição da microbiota intestinal. O *blueberry* destaca-se como uma dessas frutas, constituindo fonte abundante de compostos bioativos e apresenta em sua composição, ácidos orgânicos (hidroxicinâmicos) e ácidos hidroxibenzóicos, os flavonoides, dentre eles, os flavonóis (quercetina, miricetina e kaempferol) e flavonoides (catequina, epicatequina e galocatequina), bem como as antocianinas e proantocianidinas, que são consideradas um dos principais compostos fenólicos presentes na polpa da fruta²⁷.

Os polifenóis e seus respectivos metabólitos também têm sido investigados quanto à ação como prebiótico²⁸. Estes compostos constituem metabólitos secundários de plantas e possuem em sua estrutura química anéis aromáticos com um ou mais grupos hidroxila em sua estrutura química. Grande parte dos polifenóis presentes naturalmente nos alimentos estão conjugados a um açúcar, o que dificulta a absorção no intestino delgado e favorece, por sua vez, a passagem de forma intacta ao cólon, sendo utilizados como substratos pela microbiota intestinal^{29,30}. Nesse caso, por serem considerados candidatos a prebióticos, os polifenóis podem modificar a composição da microbiota do hospedeiro, e neutralizar a inflamação e o distúrbio metabólico causado por dietas hiperlipídicas²² associados a um aumento na abundância relativa dos Firmicutes e uma diminuição na abundância relativa dos Bacteroidetes³¹.

Interessante notar que, a partir da revisão, observou-se que os efeitos decorrentes da adição de *blueberry* nas dietas hiperlipídicas variaram conforme a forma de administração de *blueberry*. Observou-se que a adição de *blueberry* foi capaz de diminuir significativamente a abundância do filo *Firmicutes*^{11,12,14,16,17,19} que está relacionada a obesidade¹⁴, com aumento desse filo em apenas um estudo²¹, e capaz de aumentar a espécie *Bacteroides thetaiotaomicron*²⁰ do filo *Bacteroidetes*^{11,16,17,21}, bem como ocasionaram um aumento expressivo da classe *Bacilli*, especialmente da ordem *Lactobacillales* ($p < 0,001$)¹¹, porém em menor quantidade em comparação ao filo *Proteobacteria*¹⁵ em que foi observada maior abundância, mostrando proporção significativa na relação *Proteobacteria/Bacteroidetes*^{11,12}.

Vale ressaltar que em dois estudos o filo *Bacteroidetes* se mostrou reduzido^{11,12}, sendo que, nesses casos, a adição de *blueberry* não foi capaz de atenuar a disbiose, em razão da dieta hiperlipídica, marcada pela prevalência aumentada de *proteobactérias*, que estão sobremaneira relacionadas com o quadro de disbiose e, por sua vez, ao maior risco de doenças como distúrbios metabólicos e inflamação intestinal¹⁷.

No que tange a abundância, observou-se nos estudos que bactérias probióticas dos gêneros *Bifidobacterium*^{13,14,15,16} e *Lactobacillus*^{13,16} estavam presentes, além do aumento de *Roseburia*, *Faecalibaculum* e *Parabacteroides* ($p < 0,05$)¹⁶. Também foram observadas a presença de proporção relativa das espécies *Adlercreutz equali faciens*²¹, *Dubosiella newyorkensis*, *Angelakisella*¹⁹ e *Akkermansia muciniphila*.^{13,14,19,20,21}, além de aumento significativo de *Ruminiclostridium* ($p < 0,01$), gênero associado à função do eixo intestino-cérebro¹⁹ e redução de *Staphylococcus* que estão associados à inflamação intestinal¹⁶.

É válido discutir que *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*), vem se destacando por ser um simbionte intestinal colonizador da camada mucosa, considerado um candidato promissor como probiótico³². Estudos anteriores indicaram que *A. Muciniphila* poderia regular funções metabólicas e imunológicas, protegendo assim, camundongos submetidos a dietas ricas em gordura^{33,34}. Outrossim, a maior abundância de *Akkermansia*, além de prevenir distúrbios metabólicos, aumentou o consumo total de energia corporal, evitando o aumento da massa gorda em ratos obesos induzidos por dieta^{33,34,35}. Deste modo, observa-se que a adição de *blueberry* parece ter eficiência na seleção dessa bactéria pertencente à família *Verrucomicrobiaceae*, e se sobressaiu nos grupos que receberam o fruto^{14,17,19,21}, exercendo uma ação prebiótica seletiva sobre a bactéria *Akkermansia muciniphila*^{13,14,19,20,21}.

Nos estudos revisados, foi observado que a adição de *blueberry* em pó, ou fermentada (suco fresco ou bagaço) apresentou resultados eficientes no aumento do gênero *Akkermansia*, sobretudo a espécie *Akkermansia municipihila*^{19,20,21}, além de aumentar a abundância de *Bifidobacterium*^{13,14,15,16} e *Lactobacillus*^{11,13,14,16}.

É válido ressaltar que alguns estudos utilizaram uma espécie de *blueberry* selvagem (*Vaccinum augustifolium*)^{20,21} que, quando comparada a outras espécies dessa fruta, parece ter melhor efeito na microbiota intestinal por seu maior teor de antocianinas, bem como níveis maiores de fibra total, sitosterol, manganês, vitamina B6 e vitamina C^{37,38}. Do mesmo modo, o extrato polifenólico de *blueberry* selvagem [17 mg/dia] ou de suas frações polifenólicas aumentou os *Bacteroidetes Coriobacteriaceae* e *Verrucomicrobia*. Destaca-se que o aumento na abundância dessas duas últimas famílias bacterianas relacionou-se à melhora na tolerância à glicose com redução na área sob a curva (AUC) do teste oral de tolerância à glicose

(TOTG). Uma das frações polifenólicas de *blueberry* selvagem investigadas no estudo teve uma ação prebiótica seletiva sobre a bactéria *Akkermansia muciniphila*, mostrando uma proporção relativa 2,5 vezes maior da bactéria nas fezes desses camundongos, assim como o aumento na proporção de *Adlercreutz equalifaciens*, comparado a camundongos alimentados com dieta hiperlipídica e com sacarose. Estas bactérias são consideradas importantes para a degradação de polifenóis, tendo sido observada melhora na via de metabolismo do butirato²¹.

No que tange à produção de metabólitos produzidos no intestino, destacam-se os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) que são os produtos finais primários da fermentação de carboidratos não digeríveis (NDC) que se tornam disponíveis para a microbiota intestinal. Os principais produtos formados são acetato, propionato e butirato, além do lactato que também é um importante ácido orgânico produzido a partir dessa fermentação³⁹.

As dietas hiperlipídicas (HFD) reduzem significativamente o pool de AGCC (ácidos graxos de cadeia curta). Interessante notar que nos estudos com a adição de extratos de antocianinas de *blueberry* houve abundância de bactérias relacionadas com a produção de AGCC, tendo sido observado o aumento de *Peptoclostridium* ($p < 0,05$), *Lachnoclostridium*, *Roseburia* e *Clostridium Innocuum Peptoclostridium*, em nível de gênero, o que levou a uma maior produção de AGCC fecais¹⁷. Com a adição de bagaço de *blueberry* fermentado por *Lactobacillus casei*, observou-se abundância de *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Akkermansia* e aumento de bactérias produtoras de butirato em camundongos com dieta hiperlipídicas¹³. As concentrações de ácido butírico, láctico e acético aumentaram significativamente nos estudos que avaliaram o efeito da adição de *blueberry* fermentado por *Lactobacillus casei* a 4% e a 8%¹³. Com o uso da mistura de Tremella (fungo) e *blueberry* em

fermentado probiótico em dieta hiperlipídica, observou-se correlações positivas e significativas entre *Streptococcus* e *Blautia* e os cinco ácidos graxos de cadeia ramificada (ácidos isovalérico, butírico, propiônico, isobutírico e valérico)¹².

No caso do *blueberry* em pó, observou-se que as concentrações séricas de acetato foram positivamente correlacionadas com *Proteobacteria* ($p < 0,05$), *Gammaproteobacteria* ($p < 0,05$), *Pasteurellales* ($p < 0,05$), *Actinobacillus* ($p < 0,01$) e *Aggregatibacter* ($p < 0,05$) e com a abundância de *Bacilos* ($p < 0,05$) e *Lactobacillales* ($p < 0,01$); e negativamente correlacionadas com *Bacteroidetes* ($p < 0,01$)¹¹.

Há que se notar que as fermentações microbianas de fibras, carboidratos e outros compostos, com a produção de ácidos graxos de cadeia curta, são consideradas positivas por contribuir para maior absorção de minerais e efeitos imunomoduladores e preventivos, exercendo ainda, inibição de atividades enzimáticas pro-carcinogênicas na microbiota, inibição do crescimento de patógenos, síntese de vitaminas e de outros metabólitos¹⁵. Os AGCC possuem efeitos metabólicos benéficos no organismo, tendo papel importante na integridade da barreira epitelial, por meio da regulação das proteínas *tight-junctions*, principalmente pela ação do butirato³⁹. O aumento da permeabilidade intestinal está relacionado com a translocação de bactérias ou de componentes da parede celular dessas, desencadeando uma cascata inflamatória relacionada à resistência à insulina e à obesidade⁴⁰. Na revisão, observou-se que alguns estudos com *blueberry* mostraram em comum o aumento de *Verrucomicrobia*^{11,17,19}, bactéria supressora de LPS e promotora da tolerância a glicose^{14,21}. Ressalta-se ainda que a ação dos AGCC em vários tecidos melhora a homeostase de glicose. Um dos mecanismos é a ativação de receptores acoplados à proteína G (GPR41/FFAR2 e GPR43/FFAR3) nas células L-enteroendócrinas. A ativação de GPR43 aumenta a secreção do peptídeo

semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) o que promove a indução da secreção de insulina e, por sua vez, a redução dos níveis séricos de glicose⁴⁰. No caso do butirato e do propionato, estes parecem ativar os proliferadores de peroxissoma gama (PPAR- γ), o que pode modular o metabolismo lipídico e também aumentar a sensibilidade à insulina no tecido adiposo branco⁴¹.

Desta forma, a ingestão de *blueberry* parece ter ação promissora na modulação positiva da microbiota intestinal, revertendo alterações causadas pela dieta hiperlipídica. Há que se pontuar, no entanto, que os estudos encontrados com esse fruto são pré-clínicos e estudos clínicos ainda são necessários para a investigação do efeito da adição de *blueberry* em dietas hiperlipídicas. Pondera-se que essa recomendação é válida, uma vez que a microbiota intestinal de animais se difere quanto à composição e abundância de microrganismos da microbiota de humanos. Assim, no caso de estudos pré-clínicos, a escolha do modelo animal a ser utilizado na pesquisa é bastante relevante, sendo que o camundongo parece ter um perfil de microbiota mais semelhante ao de humanos do que os ratos⁴², para os quais se confirma que o gênero *Lactobacillus* é o mais abundante nas fezes, fato ainda não confirmado em camundongos, primatas e humanos⁴³.

CONCLUSÃO

Os estudos pré-clínicos revisados indicaram que a adição de *blueberry* em suas diferentes formas (pó, fermentado e extrato) modifica a composição da microbiota intestinal, de maneira distinta, atenuando danos decorrentes da dieta hiperlipídica. As similaridades observadas na modificação da composição da microbiota intestinal após a adição de *blueberry*, em diferentes formas, à dieta

hiperlipídica, contemplam a capacidade de diminuir *Firmicutes* e aumentar *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, com destaque para o filo *Verrucomicrobia*, e seletiva abundância no gênero bacteriano *Akkermansia*/espécie *Akkermansia muciniphila*.

A adição de *blueberry* aumentou a produção de ácidos graxos de cadeia curta e ramificada, que estavam reduzidos em decorrência da dieta hiperlipídica. Foi observado que a adição de *blueberry* foi capaz de aumentar a presença de *Roseburia*, bactéria que se mostrou eficiente para a produção de ácidos graxos de cadeia curta, além de outras que estão correlacionadas a essa síntese, entre elas *Faecalibaculum*, *Parabacteroides*, *Lachnoclostridium*, *Clostridium Innocuum* *Peptoclostridium* e *Streptococcus*, bem como *Blautia*.

No entanto, reforça-se a necessidade de estudos em humanos para avaliação do efeito das diferentes formas de *blueberry* na composição da microbiota humana.

REFERÊNCIAS

- 1 Cai j, Sun L, Gonzales FJ. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis. *Cell Host & Microbe*. 2022;30(3): 289-300. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.02.004>
- 2 Man AWC, Zhou Y, Xia N, Li H. Involvement of Gut Microbiota, Microbial Metabolites and Interaction with Polyphenol in Host Immunometabolism. *Nutrients*. 2020. 12(10):3054. doi: 10.3390/nu12103054.
- 3 Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, Tyakht AB, Alexeev DG, Boytsov SA. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition*. 2016; 32(6):620-7. doi: 10.1016/j.nut.2015.12.037.

- 4 Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(4):461-472. doi:10.1007/s11154-019-09512-0.
- 5 Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev*. 2010;31(6):817-44. doi: 10.1210/er.2009-0030.
- 6 Cardona F, Andrés Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI. Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J Nutr Biochem*. 2013; 24(8):1415-22. doi: 10.1016/j.jnutbio.2013.05.001.
- 7 Cladis DP, Simpson AMR, Cooper KJ, Nakatsu CH, Ferruzzi MG , Weaver CM . *Blueberry* polyphenols alter gut microbiota & phenolic metabolism in rats. *Food Funct*. 2021;12(6):2442-2456. doi:10.1039/d0fo03457f.
- 8 Man AWC, Zhou Y, Xia N, Li H. Involvement of Gut Microbiota, Microbial Metabolites and Interaction with Polyphenol in Host Immunometabolism. *Nutrients*. 2020; ;12(10):3054. doi: 10.3390/nu12103054.
- 9 Carvalho MJ, Gouveia CS., Vieira A C, Pereira AC, Carvalho M Â, Marques C. Nutritional and Phytochemical Composition of *Vaccinium padifolium* Sm Wild Berries and Radical Scavenging Activity. *Journal of Food Science*. 2017; 82(11): 2554–2561. doi:10.1111/1750-3841.13928
- 10 Drózdź P, Šežienė V, Pyrzynska K. Phytochemical Properties and Antioxidant Activities of Extracts from Wild Blueberries and Lingonberries. *Plant Foods Hum Nutr*. 2017;72(4):360-364. doi:10.1007/s11130-017-0640-3.
- 11 Lee S, Keirse KL, Kirkland R, Grunewald ZI, Fischer JG, Serre CBL. *Blueberry* Supplementation Influences the Gut Microbiota, Inflammation, and Insulin Resistance in High-Fat-Diet–Fed Rats. *The Journal of Nutrition*.2018;148(2):209–219.doi: <https://doi.org/10.1093/jn/nxx027>.

- 12 Sheng Z, Yu L, Li X, Zhao Y, Dai W, Chang SK, Liu J. The anti-obesity effect of fermented tremella/*blueberry* and its potential mechanisms in metabolically healthy obese rats. *Journal of Functional Foods*, 2021;86:1046-70. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104670>
- 13 Cheng Y, Tang S, Huang Y, Liang F, Fang Y, Pan S, Wu T, Xu X. Lactobacillus casei-fermented *blueberry* pomace augments slgA production in high-fat diet mice by improving intestinal microbiota. *food-function*. 2020. doi: 10.1039/d0fo01119c
- 14 Zhong H, Abdullah, Deng L, Zhao M, Tang J, Liu T, Zhang H, Feng F. Probiotic-fermented *blueberry* juice prevents obesity and hyperglycemia in high fat diet-fed mice in association with modulating the gut microbiota. *Food Funct*. 2020; 11: 9192. doi: 10.1039/d0fo00334d
- 15 Jiao X, Wang Y, Lin Y, Lang Y, Li E, Zhang X et al. *Blueberry* polyphenols extract as a potential prebiotic with anti-obesity effects on C57BL/6 J mice by modulating the gut microbiota. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2019, 64: 88-100, <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.008>.
- 16 Xu Si, Jinfeng Bi, Qinqin Chen, Huijun Cui, Yiwen Bao, Jinlong Tian, Chi Shu, Yuehua Wang, Hui Tan, Weijia Zhang, Yi Chen, and Bin Li. Effect of *Blueberry* Anthocyanin-Rich Extracts on Peripheral and Hippocampal Antioxidant Defensiveness: The Analysis of the Serum Fatty Acid Species and Gut Microbiota Profile. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2021 69 (12), 3658-3666 doi: 10.1021/acs.jafc.0c07637
- 17 Liu J, Hao W, He Z, Kwek E, Zhu H, Ma N, Ma KY, Chen ZY. *Blueberry* and cranberry anthocyanin extracts reduce bodyweight and modulate gut microbiota in C57BL/6 J mice fed with a high-fat diet. *European Journal of Nutrition*. 2021; 60:2735-2746 <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02446-3>.

- 18 Teixeira LD, Torrez Lamberti MF, DeBose-Scarlett E, Bahadiroglu E, Garrett TJ, Gardner CL, Meyer JL, Lorca GL and Gonzalez CF et al. *Lactobacillus johnsonii* N6.2 and *Blueberry* Phytochemicals Affect Lipidome and Gut Microbiota Composition of Rats Under High-Fat Diet. *Front. Nutr.* 2021; 8:757256. doi: 10.3389/fnut.2021.757256
- 19 Rodríguez-Daza M-C, Roquim M, Dudonné S, Pilon G, Levy E, Marette A, Roy D and Desjardins Y. Berry Polyphenols and Fibers Modulate Distinct Microbial Metabolic Functions and Gut Microbiota Enterotype-Like Clustering in Obese Mice. *Front. Microbiol.* 2020; 11:2032. doi: 10.3389/fmicb.2020.02032
- 20 Morissette A, Kroop C, Songpadith JP, Moreira RJ, Costa J, Mariné-Casadó R. *Blueberry* proanthocyanidins and anthocyanins improve metabolic health through a gut microbiota-dependent mechanism in diet-induced obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020; 31(8): E965–E980. doi:10.1152/ajpendo.00560.2019.
- 21 Rodríguez-Daza MC, Daoust L, Boukrab L, Geneviève Pilon, Varin T, Dudonné S, Levy É, Marette A, Roy D, Desjardins Y. Wild *blueberry* proanthocyanidins shape distinct gut microbiota profile and influence glucose homeostasis and intestinal phenotypes in high-fat high- sucrose fed mice. *Scientific Reports.* 2020; 10:2217 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58863-1>
- 22 Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007; 50(11): 2374–2383. doi: 10.1007/s00125-007-0791-0.
- 23 Zhang C, Zhang M, Wang S, Han R, Cao Y, Hua W, Mao Y, Zhang X, Pang X, Wei C, Zhao G, Chen Y, Zhao L. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. *ISME J.* 2010; 4(2):232-41. doi: 10.1038/ismej.2009.112.

24 Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, Bartkowiak-Wieczorek J, Mądry E. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells*. 2021; 10(11):3164. doi: 10.3390/cells10113164.

25 Rodríguez-Morató J, Matthan NR, Liu J, de la Torre R, Chen CO. Cranberries attenuate animal-based diet-induced changes in microbiota composition and functionality: a randomized crossover controlled feeding trial. *J Nutr Biochem*. 2018; 62:76-86. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.08.019.

26 Blumberg JB, Basu A, Krueger CG, Lila MA, Neto CC, Novotny JA, Reed JD, Rodriguez-Mateos A, Toner CD. Impact of Cranberries on Gut Microbiota and Cardiometabolic Health: Proceedings of the Cranberry Health Research Conference 2015. *Adv Nutr*. 2016; 7(4):759S-70S. doi: 10.3945/an.116.012583.

27 Tobar-Bolaños G, Casas-Forero N, Orellana-Palma P, Petzold G. *Blueberry* juice: Bioactive compounds, health impact, and concentration technologies-A review. *J Food Sci*. 2021; 86(12):5062-5077. doi: 10.1111/1750-3841.15944.

28 Alves-Santos AM, Sugizaki CSA, Lima GC, Naves MMV. Prebiotic effect of dietary polyphenols: a systematic review. *J Funct Foods*. 2020; 74:104169. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104169>

29 Kawabata K, Yoshioka Y, Terao J. Role of Intestinal Microbiota in the Bioavailability and Physiological Functions of Dietary Polyphenols. *Molecules*. 2019 Jan 21;24(2):370. doi: 10.3390/molecules24020370.

30 Shortt C, Hasselwander O, Meynier A, Nauta A, Fernández EN, Putz P, Rowland I, Swann J, Türk J, Vermeiren J, Antoine JM. Systematic review of the effects of the intestinal microbiota on selected nutrients and non-nutrients. *Eur J Nutr*. 2018;57(1):25-49. doi: 10.1007/s00394-017-1546-4.

- 31 Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(31):11070-5. doi: 10.1073/pnas.0504978102.
- 32 Zhang T, Li Q, Cheng L, Buch H, Zhang F. *Akkermansia muciniphila* is a promising probiotic. *Microb Biotechnol*. 2019;12(6):1109-1125. doi:10.1111/1751-7915.13410.
- 33 Derrien M, Van Baarlen P, Hooiveld G, Norin E, Müller M, de Vos WM. Modulation of Mucosal Immune Response, Tolerance, and Proliferation in Mice Colonized by the Mucin-Degrader *Akkermansia muciniphila*. *Front Microbiol*. 2011;2:166.doi: 10.3389/fmicb.2011.00166.
- 34 Everard A, Belzer, C, Geurts, L, Ouwerkerk JP, Druart, C., Bindels LB et al. (2013) Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity, *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110 (22) 9066-9071 doi.org/10.1073/pnas.1219451110
- 35 Depommier, C, Van Hul M, Everar A, Delzenne N M, De Vos W M, Cani, PD. Pasteurized *Akkermansia muciniphila* increases whole-body energy expenditure and fecal energy excretion in diet-induced obese mice. *Gut Microbes*. 2020; 11 (5), 1231–1245. doi: 10.1080/19490976.2020.1737307.
- 36 Lawenius L, Scheffler JM, Gustafsson KL, Henning P, Nilsson KH, Colldén H, Islander U, Plovier H, Cani PD, de Vos WM, Ohlsson C, Sjögren K. Pasteurized *Akkermansia muciniphila* protects from fat mass gain but not from bone loss. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(4):E480-E491.Doi: 10.1152/ajpendo.00425.2019
- 37 Guglielmetti S, Fracassetti D, Taverniti V, Del Bo' C, Vendrame S, Klimis-Zacas D, Arioli S, Riso P, Porrini M. Differential modulation of human intestinal bifidobacterium populations after consumption of a wild *blueberry* (*Vaccinium angustifolium*) drink. *J Agric Food Chem*. 2013;61(34):8134-40. doi: 10.1021/jf402495k.

38 Vendrame S, Guglielmetti S, Riso P, Arioli S, Klimis-Zacas D, Porrini M. Six-week consumption of a wild *blueberry* powder drink increases bifidobacteria in the human gut. *J Agric Food Chem*. 2011;59(24):12815-20. doi: 10.1021/jf2028686

39 Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*. 2016 ;7(3):189-200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082.

40 Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, Cameron J, Grosse J, Reimann F, Gribble FM. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012;61(2):364-71. doi: 10.2337/db11-1019.

41 Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J*. 2017;47(4):1823-836. doi: 10.1042/BCJ20160510.

42 Nagpal R, Wang S, Solberg Woods LC, Seshie O, Chung ST, Shively CA, Register TC, Craft S, McClain DA, Yadav H. Comparative microbiome signatures and short-chain fatty acids in mouse, rat, non-human primate, and human feces. *Front Microbiol*. 2018;9:2897. doi:10.3389/fmicb.2018.02897.

43 Brooks SPJ, McAllister M, Sandoz M, Kalmokoff ML. Culture-independent phylogenetic analysis of the faecal flora of the rat. *Canadian J Microbiol*. 2003;49(10):589–601. doi:10.1139/w03-075.

Quadro 1. Critérios de elegibilidade utilizados para a seleção de artigos para a revisão

População	Estudos realizados em animais
Tipo de estudo	Estudos pré-clínicos, clínicos e metanálise
Intervenção	Adição de <i>blueberry</i> em diferentes formas em dieta hiperlipídica
Comparação	Dieta hiperlipídica
Desfechos	Desfecho primário: mudança na composição da microbiota intestinal

Quadro 2. Resumo dos artigos selecionados para a revisão de literatura

Artigo / Ano	Desenho experimental	Forma, dose e tempo de administração	Resultados principais
Estudos com blueberry em pó (n=3)			
Lee et al., 2018. ¹¹	<p>Modelo animal: Ratos machos <i>Wistar</i> (200-220g)</p> <p>N= 24 3 grupos (n = 8/grupo) Dieta: 260-270 g</p> <p><u>DIETAS</u></p> <p>(1) Padrão (LF): 10% de gordura + <i>ad libitum</i></p> <p>(2) HF: 45% de gordura</p> <p>(3) HF_BB: HF + 10% de pó de <i>blueberry</i> /100 g</p>	<p>-Pó de <i>blueberry</i> <i>TifBlue/Rubel</i> 50/50</p> <p>-38,39 mg de fenólicos/g -21,34 mg de antocianinas/g.</p> <p>-LF: <i>ad libitum</i></p> <p>-HF e HF_BB: são isocalóricas e pareadas para açúcares, fibras solúveis e insolúveis. Controladas</p> <p>Duração: 8 semanas</p>	<p><i>Composição da microbiota intestinal</i></p> <p>-HF_BB levou a reduções significativas na abundância de <i>Firmicutes</i> ($p < 0,001$) e <i>Bacteroidetes</i> ($p < 0,001$) e aumentos significativos na abundância de <i>Proteobactérias</i> ($p < 0,001$-sendo 38% das bactérias identificadas no grupo HF_BB e 1,56% nos ratos HF) e <i>Fusobactérias</i> ($p < 0,05$) em comparação com ratos HF e LF</p> <p>-<i>Proteobacteria</i>: O <i>blueberry</i> alterou a composição da microbiota com um aumento na abundância de <i>Gammaproteobacteria</i> ($p < 0,001$) em comparação com ratos LF e HF.</p> <p>-<i>Fusobactérias</i>: observou-se que a abundância impulsionada por uma elevação em <i>Fusobacteriaceae</i> ($p < 0,05$) em dieta HF_BB e apesar da diminuição geral nos <i>Firmicutes</i>, a adição levou ao aumento da abundância de <i>Bacilli</i> (classe), especialmente <i>Lactobacillales</i> (ordem; $p < 0,001$) quando comparados com os ratos LF e HF.</p> <p>-HF_BB mostraram um aumento significativo na abundância de <i>Porphyromonadaceae</i> (família; $p < 0,01$) quando comparados com os ratos LF e HF</p> <p>- As concentrações séricas de Acetato foram positivamente correlacionadas com <i>Proteobacteria</i> ($p < 0,05$), <i>Gammaproteobacteria</i> ($p < 0,05$), <i>Pasteurellales</i> ($p < 0,05$), <i>Actinobacillus</i> ($p < 0,01$) e <i>Aggregatibacter</i> ($p < 0,05$) e com a abundância de <i>Bacilos</i> ($p < 0,05$) e <i>Lactobacillales</i> ($p < 0,01$); e negativamente correlacionadas com <i>Bacteroidetes</i> ($p < 0,01$).</p>
Rodríguez-Daza. 2020. ²¹	<p>Modelo animal: Camundongos machos <i>C57BL/6J</i></p> <p>Idade: 6 semanas</p>	<p>Formas e Dose</p> <p>(1)CP: pó integral de cranberry 200 mg/kg</p>	<p><i>Microbiota intestinal</i></p> <p>-BP diminuíram <i>Firmicutes</i> ($q < 0,0001$) e dobraram a proporção de <i>Verrucomicrobia</i> em comparação com HFHS ($p < 0,05$). Um aumento significativo de <i>Actinobactérias</i> também foi observado em</p>

	<p>N= 72</p> <p>6 grupos</p> <p>(n=12 animais/ grupo)</p> <p><u>DIETAS:</u></p> <p>-isocalóricas com densidade energética total de 5,4kcal/g</p> <p><i>Ad libitum</i>: água a comida</p> <p>PADRÃO: aclimatação 2 semanas</p> <p>(1)CT: dieta padrão</p> <p>(2)HFHS:dieta rica em gordura 39,6 % e rica em sacarose 26,89 %</p> <p>(3)HFHS + CP</p> <p>(4)HFHS + CF</p> <p>(5)HFHS + BP</p> <p>(6)HFHS + BF</p>	<p>*mistura de antocianinas, ácidos fenólicos, oligômeros e polímeros PACs (grau de polimerização, DP 1–5 e >10, respectivamente)</p> <p>(2)BP: pó integral de <i>blueberry</i> rico em polifenóis 200 mg/kg</p> <p>(3)CF: fração fibrosa do cranberry (obtida após extração hidroetanólica de polifenóis) 2,5g/100 g</p> <p>(4)BF: fração fibrosa do <i>blueberry</i> (obtida após extração hidroetanólica de polifenóis)0,8 g/100 g</p> <p>Duração: 8 semanas</p>	<p>camundongos BP que tendeu a favorecer este filo (p= 0,0533 vs HFHS).</p> <p>-BP inibiu <i>Romboutsia</i>, <i>Ruminiclostridium</i> e <i>Oscillibacter</i> em comparação com HFHS, e provocou um aumento de 5 e 10 vezes de <i>Eggerthellaceae</i> e <i>Coriobacteriales_Incertae_Sedis</i>, observando predominância de <i>Lachnospiraceae_NK4A136_group</i> e <i>Ruminococcaceae_UCG_014</i> quando comparado a HFHS</p> <p>CP e BP: induziram seletivamente <i>Akkermansia muciniphila</i>, <i>Dubosiella newyorkensis</i>, <i>Angelakisella</i> (Taxons magros) e <i>Coriobacteriales_Incertae_Sedis D. newyorkensis</i> mas esse resultado não foi desencadeado por suas frações fibrosas (p< 0,05 vs HFHS);</p> <p>-CP:levou a microbiota intestinal do enterótipo <i>Firmicutes/Ruminococcus</i> a um enterótipo de hospedeiro mais saudável de <i>Prevotella/Akkermansiaceae</i></p> <p>-Taxons <i>Muribaculaceae</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Lachnospiraceae_NK4A136_group</i> e <i>Clostridium_sensu_stricto_1</i>, correlacionaram-se negativamente com ganho de peso, acréscimo de tecido adiposo, eficiência energética e TG triglicéridos hepático (p < 0,05)</p> <p>-<i>Eggerthellaceae</i> foi inversamente correlacionada com ganho de peso corporal (p< 0,05) e positivamente correlacionada com um tamanho melhor do ceco e espessura do muco (p < 0,0001)</p> <p><i>Diversidade α da microbiota intestinal</i></p> <p>-CP e BP, CF e BF, aumentaram a riqueza microbiana em relação à linha de base e aos camundongos alimentados com HFHS (p < 0,05)</p> <p>-BF aumentou a diversidade microbiana em relação à linha de base (índice de Shannon, p < 0,05), ainda assim, tendeu a aumentar esse parâmetro quando comparado ao HFHS em 8 semanas (q = 0,0723)</p> <p>-BP aumentou a diversidade da microbiota intestinal em 8 semanas (p < 0,05 vs HFHS)</p> <p>-BF e BP não diminuiu a abundância de patobiontes induzidos por HFHS</p>
--	---	--	---

			<p>-Os táxons mais representativos em CF e BF foram <i>Lachnospiraceae_NK4A136_group</i> e <i>Acetatifactor</i>, sendo 7 e 8 vezes maiores que em HFHS</p> <p>CP: reprimiu os patobiontes induzidos por HFHS de <i>Romboutsia</i>, <i>Ruminiclostridium</i>, <i>Roseburia</i>, <i>Oscillibacter</i>, <i>Lactococcus</i> e <i>Butyricicoccus</i>. Curiosamente, aumentando em 5 e 10 vezes taxa de degradação de polifenóis epela presença de <i>Eggerthellaceae</i> e <i>Coriobacteriales_Incertae_Sedis</i>, respectivamente, em comparação com HFHS e aumentou a abundância 2 a 8 vezes de <i>Angelakisella</i>, <i>Muribaculaceae</i>, <i>Dubosiella</i> e <i>Lachnospiraceae_NK4A136</i>.</p>
<p>Morissette et al., 2020.²⁰</p>	<p>1º parte Modelo animal: Camundongo <i>C57BL/6J</i> idade 8 semanas N:68</p> <p>(1)CHOW: dieta padrão (n = 14 camundongos) (2)HFHS: dieta rica em gordura e rica em sacarose (n=13 camundongos) (3) HFHS+BB (n=14 camundongos) (4) HFHS+ANT (n=14 camundongos) (5) HFHS+PAC (n=13 camundongos)</p> <p>Duração da primeira parte: 12 semanas</p> <p>2º Parte (FMT) transplante de microbiota fecal Modelo animal: <i>C57BL/6 germ-free</i> N=60</p>	<p>Formas e Dose</p> <p>-Pó de <i>blueberry</i></p> <p>(1)BB-HFHS: 4% (p/p) de pó de <i>blueberry</i> inteiro liofilizado 160 mg /dia -1:1 de <i>Vaccinium ashei</i> (<i>Tifblue</i>) e <i>Vaccinium corymbosum</i> (Rubel)</p> <p>(2)ANT-HFHS: Antocianidinas com 17 mg frações polifenólicas/dia</p> <p>(3)PAC-HFHS: Proantocianidinas com 1 mg, frações polifenólicas/dia</p> <p>mistura <i>Tifblue-Rubel</i> 50:50</p>	<p><i>Microbiota intestinal</i></p> <p>-Maior abundância de <i>Lachnospiraceae Choco86</i> e <i>Ruminococcus</i> foi detectado em HFHS quando comparado com camundongos alimentados com BB e ANT-HFHS, além da abundância de <i>Blautia hansenii</i> e <i>Blautia sp. N6H1-15</i> que foi aumentado nesses grupos.</p> <p>-PAC-HFHS aumentaram a abundância intestinal de <i>Muribaculum</i> quando comparadas a HFHS.</p> <p>-Observou-se que houve um aumento no metabolismo de aspartato e glutamato de alanina associado a <i>Adlercreutzia</i> para camundongos alimentados com HFHS e um aumento na fosforilação oxidativa para camundongos alimentados com PAC-HFHS</p> <p>-BB-HFHS apresentaram aumento de <i>Turicibacter sp. H121</i></p> <p>-A via relacionada à “resistência a beta-lactâmicos” foi aumentada em camundongos alimentados com BB-HFHS e aquelas relacionadas à “biossíntese de pantotenato e CoA” e a “um pool de carbono por folato” associadas a <i>Akkermansia muciniphila</i> e <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> foram aumentadas no microbioma de camundongos alimentados com HFHS ao comparar esses dois grupos.</p> <p>-A via relacionada à “betalactama” foi associada a <i>Eubacterium plexicaudatum</i></p>

	<p>idade: 8 semanas</p> <p>Gavagem oral de FMT implantada em <i>Germ-free</i> + HFD</p> <p>(1)CHOW (padrão) (2)HFHS (3) HFHS+BB (4) HFHS+ANT (5) HFHS+PAC</p> <p>receberam FMT de um dos grupos parte 1 quinzenalmente 15/15 dias</p> <p>Duração da segunda parte: 8 semanas</p> <p>3 parte -Estudo FMT de longo prazo Modelo animal: machos <i>C57BL/6 germ-free</i> N=76 Duração da terceira parte:12 semanas CMT (ceco de microbiota): ½ de cada grupo eutanasiados para coleta</p> <p>Doador/Dieta Primeiro conjunto de letras-microbiota recebida/ gavagem Segundo conjunto de letras - dieta recebida</p> <p>(1) CHOW/CHOW (padrão) (2)Chow/HFHS (3) HFHS/HFHS (4)BB/HFHS (5)ANT/HFHS (6)PAC/HFHS</p> <p>Duração da 3ª parte: 12 semanas</p> <p>4 parte-FMT de curto prazo</p>	<p>(4)HFHS: dietas obesogênicas isocalóricas 65% de calorias provenientes de gordura</p> <p>Duração: 12 semanas</p>	
--	--	---	--

	<p>efeito agudo do transplante de microbiota fecal na atividade locomotora</p> <p>Modelo animal: <i>Swiss Webster germ-free</i> N:16 idade: 8 semanas de idade -Solução de microbiota fecal 200 µL HFHS (n = 8) ou PAC-HFHS (n = 8)</p> <p>Duração: 72 horas</p>		
Estudos com blueberry fermentado (n=3)			
<p>Sheng, et al., 2021.¹²</p>	<p>Modelo animal: ratos machos <i>Sprague-Dawley</i> ratos MHO (obesidade metabolicamente saudável)</p> <p>N= 62</p> <p>6 grupos (n=12 ratos/grupo)</p> <p><i>Ad libitum</i>: água e dieta</p> <p>Grupos</p> <p>(1) ND: padrão (2) HFD (CON – 45% do VET proveniente de lipídios) (3) L: HFD + FTB 25 mL/kg/dia (4) M: HFD + FTB 50 mL/kg/dia, (5) H: HFD+FTB 75 mL/kg/dia</p>	<p>Formas e Dose</p> <p>FTB: fermentado probiótico com tremella e <i>blueberry</i></p> <p>-Tremella 188 g -<i>Blueberry</i> 75 g</p> <p>Duração: 30 dias</p>	<p><i>Microbiota intestinal</i></p> <p>- FTB mostrou modificar a diversidade da microbiota intestinal no modo geral, com abundância bacteriana significativamente aumentada em três gêneros (<i>Allobaculum</i>, <i>Blautia</i> e <i>Coprococcus</i>) relacionadas a prevenção da obesidade, mas significativamente reduzida em outros cinco gêneros (<i>Bacteroides</i>, <i>Faecalibacterium</i>, <i>Oscillospira</i>, <i>Prevotella</i> e <i>Proteus</i>). Em nível de espécie, a adição com FTB aumentou a abundância de <i>S24-7</i>, <i>RF39</i> e <i>Clostridium sp.</i> enquanto reduziu a abundância de <i>rc4-4</i>.</p> <p>-FTB diminuiu a abundância no filo <i>Firmicutes</i> enquanto aumentou em <i>Bacteroidetes Tener, cutes</i> e <i>Clostridiales</i></p> <p>-FTB apresentaram menor abundância de <i>Firmicutes</i>, <i>Bacteroidetes</i>, <i>Verrucomicrobia</i>, <i>Cyanobacteria</i>, <i>YS2</i>, [<i>Prevotella</i>], <i>Akkermansia</i>, <i>Roseburia</i> e maior abundância de <i>Proteobacteria</i>.</p> <p>A proporção de <i>Proteobacteria/Bacteroidetes</i> foi maior nos grupos tratados com FTB do que nos grupos HFD e NG</p> <p>-O grupo M teve uma abundância significativamente maior (p < 0,05) de <i>Allobaculum</i> do que o grupo HFD, e o grupo H teve uma abundância significativamente maior (p < 0,05) de <i>Coprococcus</i>, <i>Faecalibacterium</i> e <i>Blautia</i> do que o grupo HFD.</p>

	(6) SIM:sinvastatina 10 mg/kg/dia [controle positivo]		-FTB, o grupo M teve uma abundância significativamente ($p < 0,05$) menor de <i>Lachnospiraceae</i> do que o grupo L, e H teve uma abundância significativamente ($p < 0,05$) maior de <i>Mogibacteriaceae</i> do que o grupo L.
Cheng et al., 2022. ¹³	<p>Modelo animal: Camundongos machos C57BL/6 (19-22g)</p> <p>Idade: 5 semanas 6 grupos (n = 7/grupo)</p> <p>2 gaiolas/grupo 1) 4 camundongos 2) 3 camundongos</p> <p><i>Ad libitum</i>: Dietas estéreis e água DC: dieta controle por 1 semana</p> <p>(1)C: padrão dieta controle sem adição de FBP (2) CL: dieta controle + 4% (p:p) adição de FBP (3) CH: dieta controle com 8% (p:p) adição de FBP (4) HFD: HF sem adição de FBP (5) HF DL: HF 4% (p:p) FBP (6) HF DH: HF + 8% (p:p) FBP</p>	<p>Formas e Dose</p> <p>FBP: bagaço de <i>blueberry</i> fermentado por <i>Lactobacillus Casei</i></p> <p>Duração: 5 semanas</p>	<p><i>Microbiota Intestinal</i></p> <p>-HF DL e HF DH aumentaram a abundância de <i>Bifidobacterium</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Ruminococcus</i>, <i>Akkermansia</i> e bactérias produtoras de butirato em camundongos com dieta rica em gordura.</p>
Zong et al., 2020. ¹⁴	<p>Modelo animal: Camundongos C57BL/6 machos saudáveis</p> <p>Idade: 6 semanas N = 75 5 grupos (n = 15/grupo)</p> <p><i>Ad libitum</i>: dietas e soluções de bebidas</p>	<p>Formas e Dose</p> <p>(1)FBJ: Suco de <i>blueberry</i> fermentado</p> <p>(2)BBJ : Suco de <i>blueberry</i> fresco</p>	<p><i>Microbiota Intestinal</i></p> <p>- A diversidade α foi significativamente aumentada em todos os grupos com <i>blueberry</i>, em comparação com o grupo HFD</p> <p>FBJ: ocasionou abundância relativamente baixa de <i>Firmicutes</i>, bactérias relacionadas à obesidade (<i>Oscillibacter</i> e <i>Alistipes</i>) ($p < 0,05$) e uma alta abundância de bactérias magras (<i>Akkermansia</i>, <i>Barnesiella</i>, <i>Olsenella</i>, <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i>) em comparação com o grupo de camundongos HFD ($p < 0,05$).</p>

	<p>(1) NCD: dieta normal + água</p> <p>(2) HFD: dieta rica em gordura+água)</p> <p>(3)HFD+BBJ: adição com suco de <i>blueberry</i> fresco</p> <p>(4)HFD+FBJ:suco de <i>blueberry</i> fermentado com probióticos caseiros</p> <p>(5) HFD+CFBJ: suco de <i>blueberry</i> fermentado usando probiótico comercial</p>	<p>(3)CFBJ:Suco de <i>blueberry</i> fermentado usando fermento comercial</p> <p>Duração: 17 semanas</p> <p>-Todos os sucos de <i>blueberry</i> foram diluídos 1:10 em água (esse fator de diluição foi calculado com base na ingestão proporcional de 250 mL/dia de suco de laranja - porção usual)</p>	<p>- Nos animais que receberam o suco fermentado (FBJ e CFBJ), foi observada abundância relativa significativamente aumentada do gênero anti-inflamatório <i>Akkermansia</i> (P <0,05)</p> <p>-<i>Barnesiella</i> aumentou significativamente após as intervenções BBJ e FBJ (P <0,05)</p> <p>- Micróbios como <i>Lactobacillus</i>, significativamente aumentados nos grupos FBJ e CFBJ, foram correlacionados a menores índices de com ganho de peso (TBWG), LDL-C, leptina e HbA1c(hemoglobina A 1c)</p> <p>- BBJ, FBJ e CFBJ /HFD: <i>Firmicutes</i> foi dominado pelos gêneros <i>Oscillibacter</i>, <i>Clostridium XIVa</i>, <i>Flavonifractor</i>, <i>Clostridium XIVb</i>, <i>Peptococcus Lachnospiraceae incertae sedis</i>, <i>Clostridium sensu stricto</i>, <i>Lactobacillus</i> e <i>Eubacterium</i>, e <i>Bacteroidetes</i> foi dominado pelos gêneros <i>Bacteroides</i>, <i>Barnesiella</i>, <i>Alistipes</i> e <i>Parabacteroides</i>. Da mesma forma, o filo <i>Verrucomicrobia</i> foi dominado pelo gênero <i>Akkermansia</i>, e <i>Actinobacteria</i> foi dominado pelos gêneros <i>Olsenella</i>, <i>Bifidobacterium</i> e <i>Enterorhabdus</i>. Além disso, o filo <i>Deferribacteres</i> foi dominado por <i>Mucispirillum</i> e <i>Tenericutes</i> dominado por <i>Anaeroplasma</i>, enquanto <i>Desulfovibrio</i> foi encontrado dominante do filo <i>Proteobacteria</i>.</p>
Estudos com extrato de blueberry (n=5)			
<p>Jiao et al., 2019.¹⁵</p>	<p>Modelo animal: Camundongos <i>C57BL/6 J</i></p> <p>idade: 4 semanas</p> <p>Ingestão de água e dieta: <i>Ad libitum</i></p> <p>4 grupos</p> <p><u>DIETAS/GRUPOS</u></p> <p>(1) ND: dieta padrão</p> <p>(2)HFD: dieta high-fat (36% do VET proveniente de lipídios)</p>	<p>Formas e Dose</p> <p>(1)PPE: Extrato de polifenóis do <i>blueberry</i></p> <p>-200 mg/kg de peso corporal</p> <p>*Quantidade equivalente a 16 mg/kg/dia para adultos, e de 24 mg/kg por dia para crianças</p> <p>(2)O: Orlistat (15,6 mg/kg pc/dia)</p>	<p><i>Microbiota Intestinal</i></p> <p>- A dieta HFD reduziu a diversidade bacteriana (índice de Simpson) e a adição tanto de PPE quanto de Orlistat diminuíram ainda mais a diversidade avaliada por esse índice, suspeitando que PPE poderia causar muito menos riqueza e diversidade de espécie quando comparadas a HFD</p> <p>-PPE aumentou os níveis de <i>Proteobacteria</i> e <i>Deferribacteres</i> e diminuiu o nível de <i>Actinobacteria</i>.</p> <p>- A adição de PPE aumentou <i>Bifidobacterium</i>, <i>Desulfovibrio</i>, <i>Adlercreutzia</i>, <i>Helicobacter</i> e <i>Flexispira</i> e diminuição de <i>Adlercreutzia</i> e <i>Prevotella</i> em comparação com os do grupo HFD.</p>

	(3)HFD + PPE (extrato de polifenóis do <i>blueberry</i>) (4) HFD + Orlistat	Duração: 12 semanas	-Coletivamente, esses resultados demonstraram que os polifenóis de <i>blueberry</i> modulam positivamente a microbiota intestinal de camundongos alimentados com HFD.
Xu et al., 2021 ¹⁶	Modelo animal: camundongos <i>C57BL/6</i> idade: 4 semanas <i>Ad libitum</i> : água e comida Aclimatação: 1 semana N= 24 <u>DIETAS</u> (1)ND: padrão (2)HFD: (53,8% de ração básica, 21% de óleo de banha, 20% de sacarose, 5% de colesterol e 0,2% de cloreto de sódio (3)BAE100: HFD+ 100mg/kg BAE (4)BAE200: HFD+200 mg/kg BAE	Formas e Dose BAE:extratos ricos em antocianina de <i>blueberry</i> Duração: 8 semanas	<i>Microbiota Intestinal</i> -Observou-se maior variedade microbiana em camundongos alimentados com BAE 200 comparadas a HFD (P<0,05) - <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> foi eficientemente aumentada pela administração de BAE 200. Entre os 30 gêneros mais abundantes, <i>Bifidobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Faecalibaculum</i> e <i>Parabacteroides</i> (p<0,05) BAE100 com ambiente intestinal melhorado contribuiu para o aumento da variedade microbiana e beneficiou o enriquecimento de bactérias probióticas, incluindo <i>Bifidobacterium</i> e <i>Lactobacillus</i> . Além disso, as bactérias produtoras de SCFA de <i>Roseburia</i> (p<0,05), <i>Faecalibaculum</i> e <i>Parabacteroides</i> (BAE200 p<0,05) foram enriquecidas por antocianinas e seus metabólitos, o que promoveu a produção colônica de SCFA após adição de BAE. -Reduções significativas de <i>Staphylococcus</i> (p<0,01) associados à inflamação intestinal e aumentos significativos de <i>Ruminiclostridium</i> (p<0,01) associados à função do eixo intestino-cérebro foram observados para os grupos BAE100 e BAE200.
Liu et al., 2021 ¹⁷	Modelo animal: <i>Camundongos C57BL/6 J</i> (16-19g) idade: 5 semanas N=54 6 grupos	Formas e Dose (1)C:Extrato de <i>cranberry</i> (2)B:Extrato de <i>blueberry</i> 125-250mg de antocianinas/kg de peso corporal	<i>Microbiota Intestinal</i> Os filotipos dominantes foram <i>Bateroidaceae</i> , <i>Lactobacillaceae</i> , <i>Bacteroidales_S24-7_group</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Verrucomicrobiaceae</i> , <i>Porphyromonadaceae</i> , <i>Desulfovibrionaceae</i> e <i>Rikenellaceae</i> em todos os seis grupos Firmicutes: (Lachnospiraeae, Ruminococcaceae e Streptococcaceae) -Aumento de <i>Bacteroidetes</i> (membros do filo: <i>Bateroidaceae</i> , <i>Bacteroidales_S24-7_group</i> , <i>Porphyromonadaceae</i> e

	<p>(n = 9 cada)</p> <p>Acimação: 1 semana</p> <p><u>DIETAS</u></p> <p>(1)LFD: 10 kcal% de gordura (2)HFD: 60 kcal% de gordura (3) BL: HFD + 1% extrato de <i>blueberry</i> (4) BH: HFD+2% de extrato de <i>blueberry</i> (5) CL: HFD + 1% de extrato de cranberry (6)CH: HFD +2% de extrato de cranberry</p>	<p>Extrato de <i>blueberry</i>: 50,5% de cianidina-3-glicosídeo</p> <p>Extrato de cranberry: 51,1% de cianidina-3-glicosídeo</p> <p>Duração: 24 semanas</p>	<p><i>Porphyromonadaceae</i> na dieta BH (p<0,05) e diminuiu a abundância de <i>Streptococcaceae</i> comparados a HFD (p<0,05). No entanto, entre os filotipos, ocorreu abundância relativa de <i>Allobaculum</i>, <i>Anaerotruncus</i>, <i>Intestinimonas</i>, <i>Oscillibacter</i>, <i>Ruminiclostridium</i> e <i>norank_f_Bacteroidales_S24-7_group</i> em BH.</p> <p>-A dieta HFD causou um aumento em <i>Rikenellaceae</i> mas BL e BH everteram isso (p<0,05)</p> <p>- A relação <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> não foi alterada nos grupos BL, CL e CH.</p> <p>-A adição de extratos de antocianinas de <i>blueberry</i> promoveu o crescimento de <i>Lachnoclostridium</i>, <i>Roseburia</i> e <i>Clostridium Innocuum</i> <i>Peptoclostridium</i> BL e BH (p<0,05) em nível de gênero, levando a uma maior produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) fecais.</p>
<p>Teixeira et al., 2021.¹⁸</p>	<p>Modelo animal: filhotes desmamados <i>Sprague-Dawley</i></p> <p>ad libitum: água e dieta</p> <p>idade: 21 dias (3 semanas)</p> <p>8 grupos</p> <p>N=112 animais</p> <p>(n=:14/grupo)</p> <p><u>DIETAS</u></p> <p>3 x/semana 2 animais/ gaiola</p> <p>(1)HF:58 % de gordura (1.1) HF_ BB: HF+ BB (1.2) HF_ LJ: HF + LJ</p>	<p>Formas e Dose</p> <p>(1)Probiótico <i>Lactobacillus johnsonii</i> N6.2 [108 UFC/dose suspensa em 100 µl de PBS]</p> <p>(2)Extratos de <i>blueberry</i> (BB): 25 mg/kg de peso corporal suspensos em 100 µl de PBS</p> <p>*3 doses de 25 mg/kg de polifenóis para atingir os mesmos 73,5 mg/kg por semana de uma dieta rica em polifenóis.</p> <p>Uma mistura 50/50 (p/p) de <i>blueberry Tifblue/Rubel</i> liofilizados foi usada como</p>	<p><i>Microbiota intestinal</i></p> <p>-BB induziu uma redução significativa na diversidade α (p < 0,05) no íleo dos animais da dieta HF- animais fêmeas, que se mostraram mais sensíveis a esses tratamentos</p> <p>-HF_BB/LJ alterou a Diversidade β em ambos os grupos quando comparados ao controle</p> <p>-Entre os animais da dieta HF, a dupla intervenção (BB+LJ) é claramente diferente do uso individual de LJ ou BB. Também é perceptível que as comunidades de todos os tratamentos foram substancialmente diferentes de seus respectivos grupos de controle. No entanto, uma redução significativa da α-diversidade foi observada no íleo dos animais sob dieta HF α (p < 0,05) suplementada com L. johnsonii e BB, (observada apenas no duplo tratamento de animais HF, sugere que algumas espécies ileais foram particularmente sensíveis aos fitofenóis)</p> <p>-As comunidades microbianas presentes no íleo foram mais homogêneas em geral e mostraram mudanças substanciais apenas no grupo de tratamento combinado BB/LJ em ambas as dietas quando comparadas ao controle</p>

	<p>(1.3) HF_ BB/ LJ: HF + BB + LJ</p> <p>ou</p> <p>(2)LC:17,5 % de gordura (2.1) LC_BB: LC + extrato de <i>blueberry</i> (2.2)LC_LJ: LC +L. johnsonii N6.2 (2.3)LC_BB/LJ: LC + BB + LJ</p>	<p>fonte de extração de fitofenol</p> <p>Duração: 15 semanas</p>	
<p>Daza et al., 2020.²¹</p>	<p>Modelo animal: <i>Camundongos C57BL/6J</i></p> <p>N: 72 animais (n=12 /grupo)</p> <p><u>DIETAS</u></p> <p>(1) Padrão CHOW: dieta padrão e água por gavagem</p> <p>(2) HFHS: dieta com alto teor de gordura e alto teor de sacarose (65% lipídios, 15% proteínas e 20% carboidratos)</p> <p>(3) HFHS + WBE:</p> <p>(4) HFHS +F1(BPF)</p> <p>(5) HFHS + F2(BPF)</p> <p>(6) HFHS + F3 (BPF)</p>	<p>Formas e Dose</p> <p>(1)WEB: Extrato polifenólico de <i>blueberry</i> selvagem (<i>Vaccinium angustifolium Aiton</i>) 17,03 mg/dia</p> <p>(2) F1: Frações polifenólicas (antocianidinas e ácidos fenólicos) 32,01 mg/kg PC</p> <p>(3)F2:proantocianidinas oligoméricas [<4] flavonóis e ácidos fenólicos/Dose: 53 mg/kg PC</p> <p>(4)F3: polímeros de proantocianidinas [GP >4] /Dose: 37,21 mg/kg PC</p> <p>Duração: 8 semanas</p>	<p><i>Composição da microbiota intestinal</i></p> <p>-Não houve diferenças significativas no número de espécies observadas nos camundongos tratados com polifenóis em comparação com os camundongos alimentados com HFHS</p> <p>-WBE e BPF (F2) foram refletidos na abundância relativa de <i>Firmicutes</i>, <i>Bacteroidetes</i> e em menor grau, <i>Verrucomicrobia</i> e <i>Actinobacteria</i>. Porém, família <i>Coriobacteriaceae</i>, <i>S24-7</i>, <i>Verrucomicrobia</i> e a ordem <i>Clostridiales</i> foram favorecidas significativamente em comparação com HFHS</p> <p>- Observou-se redução significativa de um gênero não atribuído da família <i>S24-7</i> por WBE em comparação com o grupo HFHS tratado com veículo ($p < 0,05$).</p> <p>-BPF tendeu a aumentar a abundância de <i>Akkermansia</i> (família <i>Verrucomicrobiaceae</i>), apresentando a maior proporção em F2 rica em PACs oligoméricos (24,8%) e a F3 rica em PACs poliméricos (21,2 %) em relação ao HFHS (17,9%)</p> <p>- Observou-se efeitos estimuladores do WBE($p<0,01$) e F2 ($p<0,05$) na proporção relativa de <i>Adlercreutz equali faciens</i> e <i>Akkermansia muciniphila</i> (importantes para a degradação de polifenóis e atenuação de problemas metabólicos) em comparação com camundongos alimentados com HFHS.</p> <p>*F2:exerceu uma ação prebiótica seletiva sobre a bactéria <i>Akkermansia muciniphila</i> mostrando uma proporção relativa 2,5 vezes maior da bactéria nas fezes desses camundongos em comparação ao grupo HFHS ($p < 0,05$) e WBE, que continha uma quantidade semelhante de PAC oligomérico, não estimulou <i>A. muciniphila</i>.</p>

			<p>-WBE e BPF apresentaram variações nas proporções de sequências distribuídas em quatro filos bacterianos, onze famílias e vinte gêneros atribuídos</p> <p>-Gêneros não atribuídos pertencentes às famílias <i>Ruminococcaceae</i> e <i>Peptostreptocaccaceae</i> foram aumentados em WBE e reduzidos em camundongos tratados com F2 em relação a HFHS</p>
--	--	--	---

