



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
Colegiado do CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS



**Ciências
Biológicas**
UEL

TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

GIOVANNI BRUNO CLIVATI SODRÉ

MAPEAMENTO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE CAMUNDONGOS C57BL/6 INDUZIDOS A COLITE ULCERATIVA E SUBMETIDOS A UMA DIETA HIPER PROTEICA

Londrina – Paraná
2025

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO DE GRADUAÇÃO
EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

GIOVANNI BRUNO CLIVATI SODRÉ

**MAPEAMENTO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE
CAMUNDONGOS C57BL/6 INDUZIDOS A COLITE
ULCERATIVA E SUBMETIDOS A UMA DIETA HIPER
PROTEICA**

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Londrina como um dos requisitos à obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo José de Almeida Araújo
Coorientador: Prof. Dr. Eliandro Reis Tavares

**Londrina – Paraná
2025**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UEL

Sodré, Giovanni Bruno Clivati .
MAPEAMENTO DA MICROBIOTA INTESTINAL DE
CAMUNDONGOS C57BL/6 INDUZIDOS A COLITE ULCERATIVA
E SUBMETIDOS A UMA
DIETA HIPER PROTEICA / Giovanni Bruno Clivati Sodré. -
Londrina, 2025. 39 f. : il.

Orientador: Eduardo José de Almeida
Araújo. Coorientador: Eliandro Reis
Tavares.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas)
- Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Biológicas,
Graduação em Ciências Biológicas, 2025.
Inclui bibliografia.

1. Retocolite Ulcerativa - TCC. 2. Microbiota - TCC. 3. Dieta hiperproteica - TCC. I. de Almeida Araújo, Eduardo José . II. Reis Tavares, Eliandro. III. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Biológicas. Graduação em Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU 574

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eduardo José de Almeida Araújo

Prof. Dr. Eliandro Reis Tavares

Profa. Dra. Sueli Fumie Yamada Ogatta

Profa. Dra. Karla Bigetti Guergoletto

Londrina, 28 de novembro de 2025

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, que sempre esteve ao meu lado e me incentivou em cada etapa da minha vida, especialmente durante a graduação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo José de Almeida Araújo, por abrir as portas de seu laboratório em 2018, onde dei início à minha vida acadêmica. Sou profundamente grato pela oportunidade, pelo apoio constante, pelos conselhos, pela disposição em ensinar e por me auxiliar em tantas oportunidades que surgiram ao longo desses anos. Tenha certeza de que sempre o admirarei pelo profissional que é, mas, especialmente, pela pessoa que é. Muito obrigado por tudo, professor.

Agradeço também ao meu coorientador, Prof. Dr. Eliandro Reis Tavares, por toda ajuda, paciência e pelos conhecimentos compartilhados ao longo deste ano. Mesmo com tão pouco tempo de trabalho juntos, você foi fundamental para o desenvolvimento deste trabalho e para que eu pudesse concluir mais uma etapa importante da minha vida. Agradeço muito pela oportunidade.

Às minhas colegas e aos meus colegas de laboratório, deixo meu sincero agradecimento. Vocês estiveram ao meu lado durante toda essa trajetória, ajudando nas tarefas do laboratório, nos congressos, compartilhando conhecimento e até mesmo com coisas do cotidiano. Tenham certeza de que cada um contribuiu para a minha formação profissional e pessoal.

Agradeço aos Departamentos de Histologia e Microbiologia da Universidade Estadual de Londrina pelo fornecimento dos equipamentos e reagentes necessários para a realização deste trabalho.

Meu agradecimento também ao CNPq e à Fundação Araucária, responsáveis pelo financiamento dos diversos projetos de Iniciação Científica dos quais participei ao longo da graduação. Também sou muito grato à Universidade Estadual de Londrina, pela estrutura de laboratórios, salas de aula, biblioteca e restaurante universitário. A UEL sempre terá meu carinho e minha gratidão.

Aos meus amigos Fernando Ferreira Gallo, João Henrique Alves de Oliveira, Lucas Lima dos Santos e Luis Gabriel Matos, agradeço por todos esses anos de amizade, pelo apoio nos momentos difíceis e por terem tornado essa trajetória mais leve e divertida.

À minha companheira e amiga, Rebeca Natal Zago, que ao longo desse ano esteve comigo nos momentos mais importantes, sempre com muito apoio e alegria.

Por fim, agradeço profundamente à minha família. Aos meus pais, Camila Christiane Clivati Sodré e Carlos Alberto da Silva Sodré, por todo amor, carinho e incentivo, financeiro e emocional. Vocês são os maiores responsáveis por eu estar onde estou.   minha irmã, Maria Beatriz Clivati Sodré, que sempre esteve ao meu lado, me apoiando e trazendo alegria todos esses anos. Ao meu tio e minha tia, Marcos Antonio Trav llo Renn  e Ana Paula da Silva Sodré, pelo carinho e incentivo constante. Aos meus avós Maria Ant nia Clivati e Osmar Ant nio Clivati, sempre tão interessados e curiosos sobre meu caminho na universidade, e sempre me encorajando a ir além. E aos meus av s Alice Sodré e Renato Sodré, que, mesmo de longe, tenho certeza de que estiveram comigo nos momentos bons e difíceis. Sei que estão orgulhosos do trabalho que realizei.

SODRÉ, Giovanni. **Mapeamento da microbiota intestinal de camundongos C57BL/6 induzidos a colite ulcerativa e submetidos a uma dieta hiper proteica.** 2025. 39 fls. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Ciências Biológicas) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina. 2025.

RESUMO

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica cuja patogênese envolve a interação entre o sistema imune, fatores ambientais e a microbiota intestinal. A dieta é um importante modulador dessa interação, levantando questionamentos sobre os efeitos de dietas ocidentais ricas em proteínas. O objetivo deste trabalho foi mapear a microbiota intestinal e avaliar os sinais clínicos em camundongos C57BL/6 com colite induzida por Dextran Sulfato de Sódio (DSS) submetidos a uma dieta hiperproteica. Os animais foram divididos em quatro grupos Dieta Padrão (DP), Hiperproteica (HP), padrão com DSS (DP/DSS) e hiperproteica com DSS (HP/DSS). A indução ocorreu com DSS 3% diluído em água por 7 dias, seguida pelas dietas experimentais por 21 dias. Foram analisados os Índices de Atividade da Doença (IAD) e a presença de gêneros bacterianos no íleo e cólon via qPCR. Os resultados demonstraram que o grupo HP/DSS apresentou um IAD 50% superior ao DP/DSS, indicando agravamento clínico, possivelmente causado pela presença de HP. Microbiologicamente, a dieta HP isolada induziu um estado disbiótico em ambos os órgãos; Entretanto, apenas no cólon houve um aumento de *Enterococcus*. Ainda nele, enquanto o grupo DP/DSS apresentou disbiose severa, o grupo HP/DSS sofreu um colapso microbiano total, sem detecção dos gêneros investigados. No íleo, a inflamação causou erradicação bacteriana em ambos os grupos DSS. Conclui-se que a dieta hiperproteica atua como um agente agravador da RCU, potencializando a inflamação e eliminando a microbiota intestinal, levando a quadros de disbiose e piora clínica.

Palavras-chave: Microbiota. Inflamação. Dieta hiperproteica.

SODRÉ, Giovanni. **Mapping the gut microbiota of C57BL/6 mice induced with ulcerative colitis and subjected to a high-protein diet.** 2025. 39 pgs. Final Dissertation (Biological Sciences Undergraduation) – Londrina State University. Londrina. 2025.

ABSTRACT

Ulcerative Colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease whose pathogenesis involves the interaction between the immune system, environmental factors, and the intestinal microbiota. Diet is an important modulator of this interaction, raising questions about the effects of Western diets rich in proteins. The objective of this work was to map the intestinal microbiota and evaluate the clinical signs in C57BL/6 mice with colitis induced by Dextran Sodium Sulfate (DSS) submitted to a high-protein diet. The animals were divided into four groups: Standard Diet (DP), High-Protein (HP), standard with DSS (DP/DSS), and high-protein with DSS (HP/DSS). Induction occurred with 3% DSS diluted in water for 7 days, followed by the experimental diets for 21 days. The Disease Activity Index (DAI) and the presence of bacterial genera in the ileum and colon were analyzed via qPCR. The results demonstrated that the HP/DSS group presented a DAI 50% higher than DP/DSS, indicating clinical aggravation, possibly caused by the presence of HP. Microbiologically, the isolated HP diet induced a dysbiotic state in both organs; however, an increase in *Enterococcus* was observed only in the colon. In the colon, while the DP/DSS group presented severe dysbiosis, the HP/DSS group suffered a total microbial collapse, without detection of the investigated genera. In the ileum, inflammation caused bacterial eradication in both DSS groups. It is concluded that the high-protein diet acts as an aggravating agent of UC, potentiating inflammation and eliminating the intestinal microbiota, leading to states of dysbiosis and clinical worsening.

Keywords: Microbiota. Inflammation. Diet.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DII	Doença Inflamatória Intestinal
DP	Dieta Padrão
DP/DSS	Dieta Padrão com indução de colite por DSS
DSS	Dextran Sulfato de Sódio
HP	Dieta Hiperproteica
HP/DSS	Dieta Hiperproteica com indução de colite por DSS
IAD	Índice de Atividade da Doença
LPS	Lipopolissacarídeo
PRR	Pattern Recognition Receptors (Receptores de Reconhecimento de Padrões)
qPCR	Quantitative Polymerase Chain Reaction (Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa)
RCU	Retocolite Ulcerativa
SCFA	Short-Chain Fatty Acids (Ácidos Graxos de Cadeia Curta)
TGI	Trato Gastrointestinal
Th	T helper (Linfócitos T auxiliares)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	3
2.1 A Retocolite Ulcerativa.....	3
2.2 O impacto da RCU na sociedade	4
2.3 A dieta hiperproteica e suas repercussões	5
2.4 A resposta do corpo à RCU	5
2.5 A microbiota e a disbiose.....	6
2.6 A dieta como fator modulador da microbiota.....	8
2.7 O uso da PCR na identificação de táxons bacterianos.....	9
2.8 O uso do DSS como indutor de RCU	10
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	12
3.1 Modelo animal e grupos experimentais.....	12
3.2 Índice de Atividade da Doença	13
3.3 Análise qualitativa da microbiota por qPCR.....	14
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	15
4.1 Índice de Atividade da Doença (IAD)	15
4.2 Análise qualitativa da microbiota intestinal	17
4.2.1 Íleo.....	19
4.2.2 Cólon.....	21
5. CONCLUSÕES	26
REFERÊNCIAS.....	27

1. INTRODUÇÃO

A Retocolite Ulcerativa (RCU), uma das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), representa um desafio crescente para a saúde global. Caracterizada por uma inflamação crônica e recidivante da mucosa do cólon e do reto, se manifesta através de sintomas como diarreia, dor abdominal, urgência fecal e perda de peso. A incidência da RCU tem aumentado progressivamente, em especial nos países desenvolvidos e em nações em processo de ocidentalização, sugerindo uma forte influência de fatores ambientais e de estilo de vida na sua etiologia. Para além dos danos físicos causados, a RCU impõe um impacto profundo na qualidade de vida dos pacientes, afetando negativamente os seus aspectos psicológicos e psicossociais, o que pode culminar em ansiedade, depressão e isolamento social. A complexidade da sua patogênese e a cronicidade da doença implicam na necessidade de uma compreensão mais aprofundada dos seus mecanismos subjacentes para o desenvolvimento de novas e mais eficazes estratégias terapêuticas (Cervantes et al, 2024).

Nas últimas décadas, tem-se consolidado a hipótese de que a RCU não é apenas uma doença do hospedeiro, mas sim o resultado de uma interação desregulada do ecossistema que compõe o trato gastrointestinal (TGI), o sistema imune do indivíduo e a microbiota intestinal. O conceito de disbiose, definido como um desequilíbrio na composição e/ou função desta comunidade microbiana, emergiu como um dos pilares centrais na patogênese das Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs). Em indivíduos saudáveis, a microbiota intestinal vive em simbiose com o hospedeiro, desempenhando funções essenciais na digestão de nutrientes, na manutenção da integridade da barreira intestinal e na maturação e regulação do sistema imune. Na RCU, este equilíbrio é quebrado, resultando numa resposta imune inadequada contra bactérias comensais,

o que perpetua a inflamação da mucosa e contribui para a cronicidade da doença (Qiu, 2022).

Entre os múltiplos fatores ambientais capazes de modular a microbiota intestinal, a dieta aparece como um dos mais potentes e diretos. As dietas ocidentais modernas, frequentemente caracterizadas por um elevado consumo de gorduras e proteínas de origem animal e um baixo teor de fibras, têm sido associadas a um risco aumentado de DII. Em particular, o crescente consumo de dietas hiperproteicas (HP) levanta questões significativas sobre os seus efeitos na saúde colônica. A proteína não digerida no intestino delgado torna-se um substrato para a fermentação pela microbiota do cólon, um processo que gera uma série de metabólitos bioativos. Alguns destes compostos podem ser benéficos como os ácidos graxos de cadeia ramificada, mas outros como o sulfeto de Hidrogênio, quando produzidos em excesso, são potencialmente tóxicos e pró-inflamatórios, podendo comprometer a integridade da barreira intestinal e exacerbar a inflamação em indivíduos geneticamente suscetíveis (Vidal-Lletjós, 2019).

A compreensão das complexas interações causais entre dieta, microbiota e a resposta imune do hospedeiro é um desafio em estudos humanos, devido à multiplicidade de variáveis genéticas e ambientais não controláveis. Com isso, os modelos animais são fundamentais. O modelo de colite induzida por sulfato de sódio dextrano (DSS) em camundongos, particularmente na linhagem C57BL/6, é amplamente utilizado por mimetizar de forma satisfatória e reproduz muitas das características histopatológicas e clínicas da RCU humana. Este modelo permite o estudo dos mecanismos fisiopatológicos da RCU em ambiente controlado, diminuindo as possíveis variáveis que o estudo em humanos possuem. O modelo ainda possibilita um aprofundamento nos mecanismos moleculares e celulares que

frente a um gatilho dietético específico, causam alterações na microbiota e a subsequente resposta inflamatória do hospedeiro (Chassaning et al, 2014).

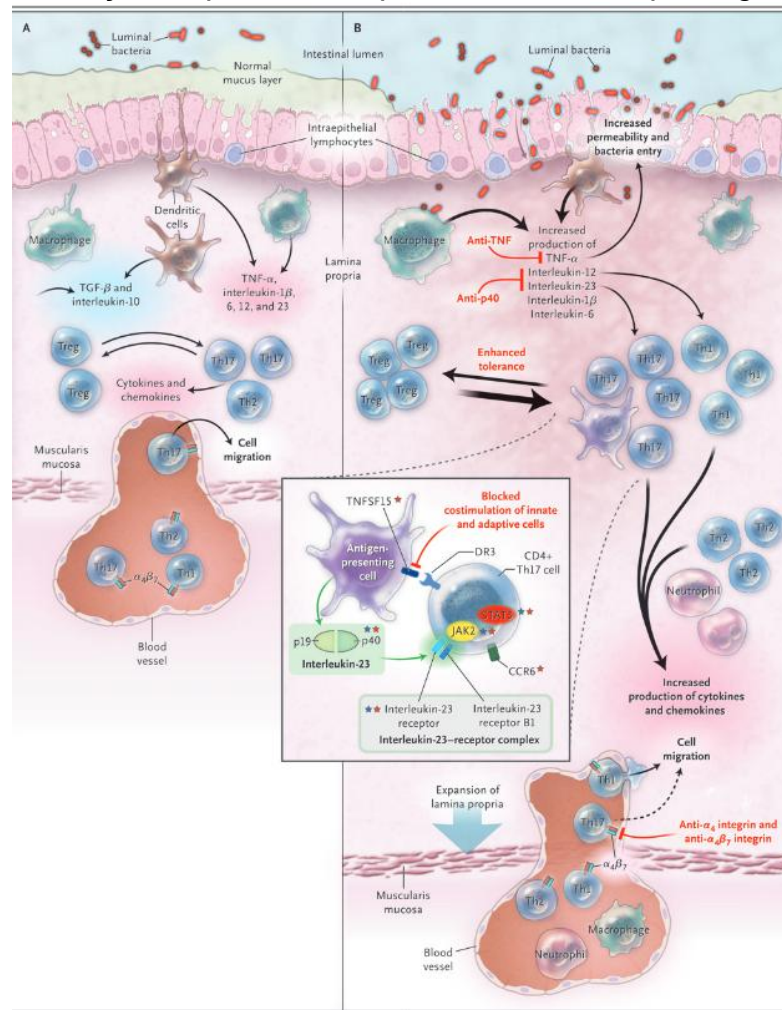
2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 A Retocolite Ulcerativa

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória crônica do intestino, de natureza idiopática, que se distingue por um processo inflamatório difuso e contínuo, que atinge a mucosa e submucosa do cólon, reto e a porção terminal do íleo. A sua patogênese é multifatorial, resultando de uma interação ainda não completamente compreendida entre a suscetibilidade genética do hospedeiro, um conjunto de fatores ambientais e uma resposta imune desregulada, contra componentes da microbiota intestinal (Cervantes, 2024). Sua etiologia, por não ser totalmente conhecida, se torna um desafio para a ciência.

Dessa forma, altas taxas de morbidade e mortalidade decorrente da RCU são comuns, não tendo uma cura definitiva para ela, possuindo apenas tratamentos paliativos. A fisiopatologia da RCU é caracterizada por um aumento da permeabilidade intestinal que favorece a translocação de antígenos e metabolitos do lúmen intestinal para dentro da lâmina própria, ocasionando uma ativação anormal do sistema imune, bem como o aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, como ilustrado na figura 1 (FRIEDRICH; POHIN; POWRIE, 2019; NEURATH, 2014; WEHKAMP et al., 2016).

Figura 1. Ilustração esquemática representando a fisiopatologia da RCU.



Lado A representa uma relação equilibrada entre a microbiota e o organismo. Lado B demonstra as alterações nos mecanismos de defesa da mucosa.

Fonte: De Abraham et al (2009).

2.2 O impacto da RCU na sociedade

A RCU é uma doença que pode acometer homens e mulheres e é mais frequentemente detectada na Europa, América do Norte e Oceania. No Brasil, estudos epidemiológicos mostram que houve um aumento da incidência de RCU, principalmente em estados mais economicamente desenvolvidos como São Paulo (QUARESMA; KAPLAN; KOTZE, 2019). Ainda não existem dados de impacto econômico que a RCU causa no Brasil, mas, nos EUA e Europa, gastos, direta e

indiretamente relacionados ao tratamento de RCU, podem chegar a 12 bilhões de dólares ao ano (GOYAL et al., 2014).

2.3 A dieta hiperproteica e suas repercussões

No Brasil, a dieta de parte da população é composta por uma alta ingestão de carnes, principalmente vermelha, hábito que caracteriza uma ingestão proteica quase duas vezes acima do recomendado (AVILA et al., 2016). Para humanos adultos e saudáveis, a recomendação é que se consumam em média 0,8 g/Kg/dia de proteína (RODRIGUEZ; MILLER, 2015), entretanto em cidades grandes do Brasil, o consumo diário proteico extrapola essa recomendação e chega a até 1,2g/Kg para mulheres e 1,4g/Kg para homens (MAFRA; LEAL, 2016).

Essa ingestão excessiva de proteínas diárias pode contribuir para alterações na microbiota intestinal, alterando não só os indivíduos que a compõe mas bem como seus metabólitos, favorecendo a proliferação de bactérias proteolíticas. A dieta tem a capacidade de alterar a morfologia de células epiteliais e, em decorrência disso, aumentar também a permeabilidade da barreira intestinal, podendo levar a uma exacerbação da inflamação aguda no cólon causada pela RCU (LLEWELLYN et al., 2018).

2.4 A resposta do corpo à RCU

O trato gastrointestinal é um dos locais de contato do organismo com o meio externo, a microbiota local atua como uma barreira imunológica com resposta protetora eficaz contra agentes patogênicos, bem como na quebra de substâncias para absorção local. Na RCU, ocorre a perda dessa interação mutualística, a doença é o resultado de uma falha nos mecanismos de tolerância

imunológica, levando a uma ativação crônica e excessiva do sistema imune da mucosa contra a própria microbiota residente (Cunha & Leão et al, 2019).

A resposta imune na RCU envolve tanto o sistema imune inato como o adaptativo. As células epiteliais intestinais e as células imunes residentes na lâmina própria, como macrófagos e células dendríticas, expressam receptores de reconhecimento de padrões (PRRs) que detectam moléculas microbianas. Numa situação de homeostase, esta detecção leva a respostas regulatórias que mantêm a integridade da barreira. No entanto, em indivíduos geneticamente suscetíveis, a sinalização via PRRs pode desencadear uma cascata pró-inflamatória exacerbada. Esta resposta inata inicial recruta neutrófilos e outros leucócitos para o local da inflamação, causando dano tecidual. Subsequentemente, uma resposta imune adaptativa é ativada, caracterizada por um perfil atípico de linfócitos T auxiliares (Th), com uma produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias que perpetuam o ciclo de inflamação e dano tecidual, característico da cronicidade da RCU (Cunha & Leão et al, 2019).

2.5 A microbiota e a disbiose

O intestino humano abriga uma comunidade microbiana densa e diversificada, com cerca de 10^{17} microrganismos, cujo genoma coletivo (o microbioma) excede em muito o genoma humano. Em condições de saúde, estado conhecido como eubiose, esta comunidade é dominada principalmente por bactérias dos filos Firmicutes e Bacteroidetes e desempenha funções cruciais para o hospedeiro, incluindo a fermentação de fibras não digeríveis para produzir ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), a síntese de vitaminas, a proteção contra a colonização por patógenos e a modulação do sistema imune (Zhang, 2024).

A disbiose, um desequilíbrio qualitativo e/ou quantitativo nesta comunidade microbiana, é uma característica consistente e marcante da DII, incluindo a RCU. A disbiose na RCU não é tipicamente causada pela presença de um único agente microbiano, mas sim por uma alteração nas proporções relativas dos membros comensais da comunidade, resultando numa função ecológica alterada. As características mais comuns da disbiose na RCU incluem uma redução da diversidade microbiana, ocorrendo uma diminuição geral na riqueza e variedade de espécies bacterianas o que se correlaciona com uma menor estabilidade e resiliência do ecossistema intestinal (Haneishi, 2023).

Observa-se uma redução significativa na abundância de bactérias pertencentes ao filo *Firmicutes*, em particular de grupos produtores de butirato, como *Faecalibacterium prausnitzii*. O butirato é a principal fonte de energia para os colonócitos e possui potentes propriedades anti-inflamatórias, sendo essencial para a manutenção da integridade da barreira epitelial e para a regulação da resposta imune local. A disbiose pode causar também o aumento da abundância de bactérias potencialmente pró- inflamatórias, como aquelas pertencentes ao filo *Proteobacteria*, especialmente da família *Enterobacteriaceae* e de outras bactérias com potencial para degradar a camada de muco protetora, como *Akkermansia muciniphila*, que atua na regulação da quantidade de muco presente na barreira epitelial (Qiu, 2022).

Esta alteração na estrutura da comunidade microbiana tem consequências funcionais profundas. A diminuição de microrganismos comensais fermentativos resulta numa produção deficiente de SCFAs, comprometendo a saúde dos colonócitos e a integridade da barreira intestinal. O aumento da permeabilidade intestinal permite uma maior translocação de componentes microbianos, como o

lipopolissacarídeo (LPS) de bactérias Gram-negativas, para a lâmina própria, onde ativam continuamente o sistema imune e perpetuam a inflamação (Qiu, 2022).

A relação entre disbiose e inflamação na RCU pode ser vista como uma via bidirecional, se, por um lado, a disbiose pode contribuir para o desencadeamento da inflamação, a própria inflamação crônica remodela o ambiente da mucosa intestinal e passa a favorecer a disbiose. Desta forma, a inflamação cria as condições ecológicas que sustentam a disbiose, e a disbiose, por sua vez, fornece o estímulo contínuo para a inflamação, estabelecendo um ciclo que impulsiona a cronicidade da doença.

2.6 A dieta como fator modulador da microbiota

A dieta é um dos principais fatores ambientais que moldam a composição e a função da microbiota intestinal, influenciando diretamente a saúde do hospedeiro. O aumento do consumo de dietas hiperproteicas, uma tendência nas sociedades ocidentais, levanta preocupações sobre as suas consequências para a homeostase do cólon, especialmente em condições de inflamação pré-existente ou de suscetibilidade à mesma. Segundo dados do Departamento Americano de Agricultura (USDA, 2015; Jantchou et al, 2010), cerca de 50% da população norte americana ultrapassa o consumo recomendado de proteínas diárias.

O sistema digestivo humano é muito eficiente na digestão e absorção de proteínas no intestino delgado. No entanto, quando a ingestão proteica é elevada, a capacidade absorptiva pode ser ultrapassada, resultando na passagem de uma quantidade significativa de proteínas não digeridas para o cólon. No ambiente anaeróbio do cólon, estas proteínas tornam-se um substrato para a fermentação pela microbiota local. Essa fermentação no cólon, vai gerar metabólitos

como 2-Metilbutirato, amônia e Sulfeto de Hidrogênio (H₂S) que são compostos que irão formar um microbioma pró-inflamatório (Blakeley-Ruiz *et al.*, 2025).

Existe uma relação entre a quantidade de proteína na dieta e a severidade da colite. Um estudo em camundongos C57BL/6 com colite induzida por DSS investigou os efeitos de dietas isocalóricas com diferentes níveis de proteína: 14% (P14, controle), 30% (P30, moderadamente alta) e 53% (P53, muito alta). Os resultados revelaram que a dieta P53 exacerbou significativamente a inflamação, tanto em intensidade como em duração. Em contraste, a dieta P30 demonstrou um efeito benéfico durante a fase de reparação epitelial, acelerando a resolução da inflamação, reduzindo a permeabilidade colônica e promovendo a reparação tecidual em comparação com a dieta P14. O efeito protetor da dieta P30 foi associado a alterações na microbiota aderida à mucosa, com um aumento significativo na colonização por gêneros produtores de butirato, como *Roseburia* e *Faecalibacterium*, durante a fase de resolução da colite (Vidal-Lletjós, 2019).

2.7 O uso da PCR na identificação de táxons bacterianos

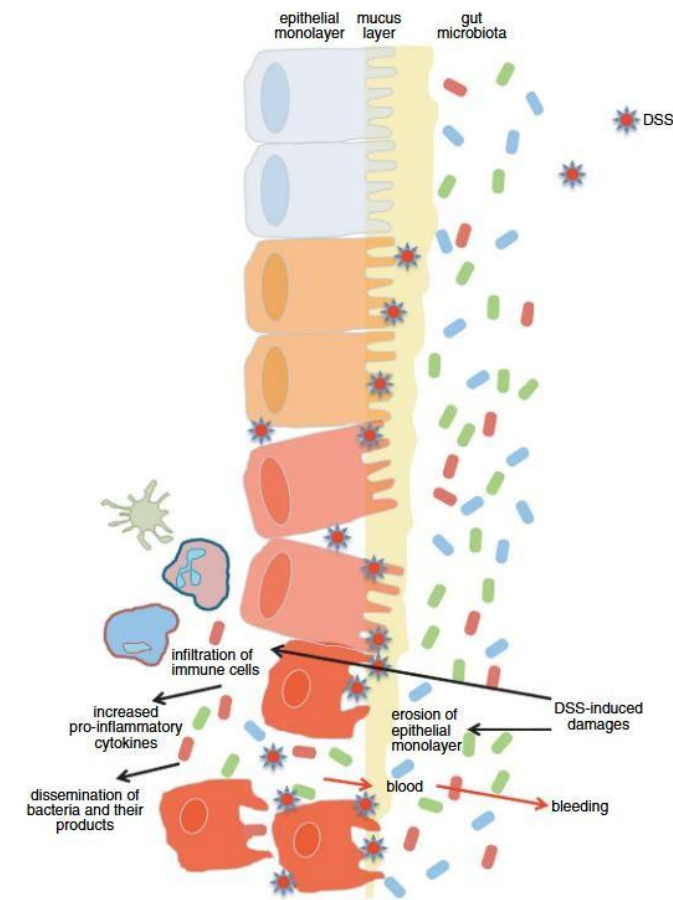
O estudo da microbiota intestinal foi revolucionado pelas tecnologias de sequenciamento, que permitem uma análise profunda e independente de cultivo da composição e do potencial funcional das comunidades microbianas. O sequenciamento do gene 16S do RNA ribossômico (rRNA) foca num único gene marcador, universalmente presente em bactérias e que codifica a subunidade 16S do RNA ribossômico. Este gene é importante para a classificação taxonômica porque contém regiões altamente conservadas, que servem de alvo para iniciadores (Primers) universais de PCR, intercaladas com nove regiões hipervariáveis (V1-V9). As sequências destas regiões hipervariáveis são distintas entre diferentes táxons bacterianos, permitindo a sua identificação. O método envolve a extração de DNA

total da amostra, a amplificação por PCR de uma ou mais destas regiões hipervariáveis e o sequenciamento dos produtos de PCR. O resultado final é um levantamento taxonômico dos indivíduos presentes na amostra (DURAZZI *et al.*, 2021).

2.8 O uso do DSS como indutor de RCU

A utilização do DSS como um indutor da RCU é um modelo amplamente utilizado em estudos murinos que investigam as doenças inflamatórias intestinais. Sua utilização se justifica devido à sua simplicidade, reprodutibilidade, rapidez e controle dos processos. A RCU induzida pelo DSS é um modelo de inflamação que causa danos à camada epitelial do intestino grosso, permitindo a exposição da lâmina própria à microbiota e a entrada da mesma juntamente com seus metabólitos, gerando um processo inflamatório no local (CHASSAING *et al.*, 2014).

Figura 2. Representação visual dos impactos causados pelo DSS no epitélio intestinal.



Fonte: Chassaning et al, 2014.

Neste contexto, o presente estudo sobre o mapeamento da microbiota intestinal de camundongos C57BL/6 com colite induzida por DSS e submetidos a uma dieta hiperproteica possui grande relevância. Ao identificar as alterações taxonômicas no modelo experimental, este trabalho tem o potencial de identificar se a microbiota está vinculada com as exacerbações vinculadas a dieta hiperproteica nos quadros clínicos de pacientes com colite. Essas descobertas poderão não só aprofundar a nossa compreensão da patogênese da RCU, mas também abrir novos caminhos para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais personalizadas, sejam elas baseadas em modificações na dieta, na administração de probióticos ou prebióticos, ou em terapias capazes de modular o

metabolismo microbiano para restaurar a homeostase intestinal em pacientes com RCU.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Modelo animal e grupos experimentais

Todos os experimentos a seguir foram previamente aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA, UEL, ofício 012/2023). Camundongos (*Mus musculus*) C57BL/6 machos, oriundos de biotério próprio, foram distribuídos em quatro grupos experimentais: DP (dieta padrão, sem RCU), HP (dieta hiperproteica, sem RCU), DP/DSS (dieta padrão; com RCU) e HP/DSS (dieta hiperproteica; com RCU). Cada um dos grupos experimentais foi composto por cinco animais adultos com 40 dias de vida. Para indução da RCU foi utilizado sulfato de sódio dextrano (DSS) diluído a 3% na água dos bebedouros nos primeiros 7 dias do período experimental (Chassaning et al, 201). Durante este período, camundongos de todos os grupos experimentais ingeriram dieta comercial para roedores. A partir do 8º dia foram introduzidas as rações experimentais, normoproteica, com teor proteico de 14%, e hiperproteica, com teor proteico de 30%, por um período de 21 dias. A composição das rações normoproteica e hiperproteica estão presentes na tabela 1.

Tabela 1. Composição das dietas padrão e hiperproteica.

Ingredientes:	Unidade	Dieta Padrão	Dieta Hiperproteica
		Quantidade	Quantidade
Farelo de trigo	%	40,73	11,61
Farelo de soja 46%	%	29,35	46,65
Milho	%	18,73	--
Casca de soja	%	5,24	11,99
Caseína	%	--	20,00
Calcário	%	2,72	2,24
Óleo de soja	%	2,20	--
Sal comum	%	0,62	0,64
Premix-app	%	0,30	0,30
DL-metionina	%	0,08	--
L-lisina hcl	%	0,03	--
Caulin	%	--	6,27
Fosfato bicalcico	%	--	0,30
Energia bruta	Mcal/Kg	3,97	3,97

3.2 Índice de Atividade da Doença

O acompanhamento da massa corporal dos animais, taxa de ingestão das dietas, ingestão de água, consistência das fezes e presença de sangue nas fezes foi realizado ao longo de todo o período experimental para calcular o índice de atividade da doença (IAD), utilizado para validar o protocolo de indução da RCU via DSS. O IAD é medido por uma somatória de escores, para cada parâmetro foi utilizado uma escala de 0 a 4, tendo o IAD total de 12 (Laffin et al, 2019). Os parâmetros utilizados estão presentes na tabela 2, a seguir:

Tabela 2. Pontuações para cada parâmetro analisado no Índice de Atividade da Doença (IAD).

Score	Perda de peso (%)	Consistência das fezes	Presença de Sangramento Retal
0	Nenhuma	Normal	Ausente
1	1-5%	Ligeiramente Soltas	Positivo (sangue oculto)
2	5-10%	Soltas	Leve (fezes tingidas)
3	10-15%	Aquosas	Moderado
4	>15%	Diarréia	Intenso

Fonte: Adaptado de LAFFIN, M., *et al.*, 2019

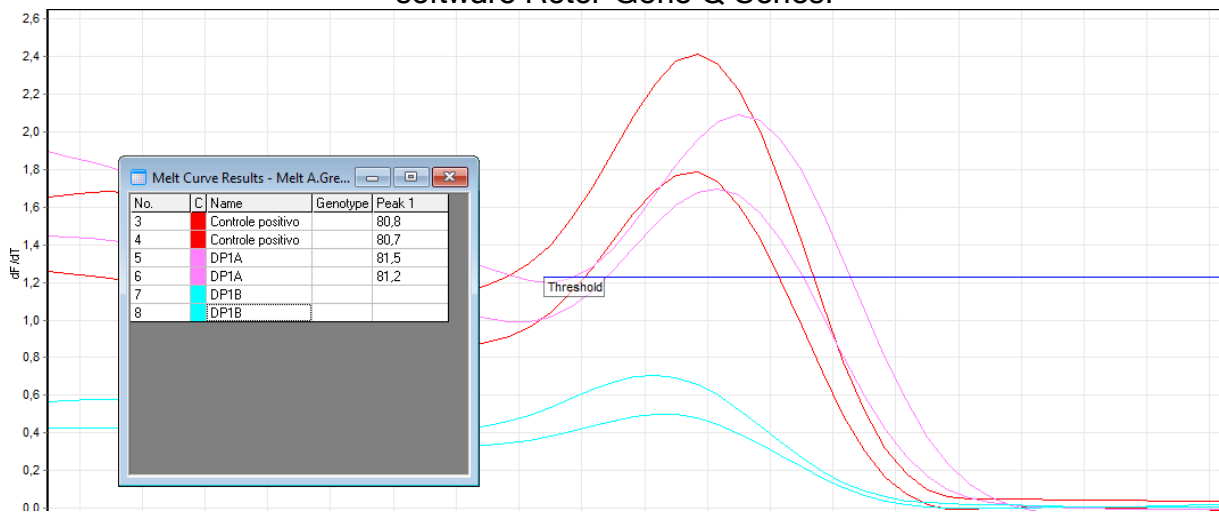
No dia 28º, os animais foram submetidos a eutanásia por exposição a dióxido de carbono e amostras de íleo e colón foram obtidas para as análises da microbiota

3.3 Análise qualitativa da microbiota por qPCR

A partir das amostras coletadas, foi feita a extração do material genético presente nelas através da utilização do QIAamp DNA Mini Kit, segundo as recomendações do fabricante. O material purificado foi quantificado e utilizado para análise qualitativa da microbiota por qPCR (Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real), utilizando o Rotor-Gene 5plex-HRM Q-series (Qiagen). Para os ensaios de qPCR, foram utilizados QuantiNova SYBR Green PCR, 1 μ M dos iniciadores específicos para os gêneros *Akkermansia*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Fusobacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus* e *Veillonella*, e 100 ng do material purificado. Tubos contendo água ultrapura foram utilizados como controle negativo. Os oito gêneros selecionados representam vários nichos ecológicos dentro do microbioma intestinal e por isso foram selecionados. Esses gêneros exercem funções como fermentação de carboidratos, proteínas e fibras, bem como alguns deles servem de marcadores de saúde intestinal e outros para marcação de ambientes inflamados.

A especificidade dos produtos amplificados foi confirmada pela análise da curva de dissociação (*Melting Curve*), realizada após a etapa de amplificação. Foram consideradas positivas as amostras cujo pico de dissociação foi maior ou igual ao pico de dissociação do controle positivo. Amostras que não tiveram picos de fluorescência acima do limiar de detecção (*Threshold*) foram consideradas negativas. A figura 3 demonstra uma amostra positiva e outra negativa para *Bifidobacterium*, como exemplo:

Figura 3. Análise de curva de dissociação (*Melting Curve*) dos produtos de qPCR no software Rotor-Gene Q Series.



As linhas vermelhas representam o controle positivo com temperatura de dissociação com média de 80,6°C. As linhas roxas representam uma amostra positiva para o gênero *Bifidobacterium* e as linhas azuis representam uma amostra negativa.

Os resultados da análise qualitativa por qPCR foram avaliados utilizando o Rotor-Gene Q-series software. Para a elaboração dos gráficos apresentados, foi utilizado o software *GraphPad Prism*.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

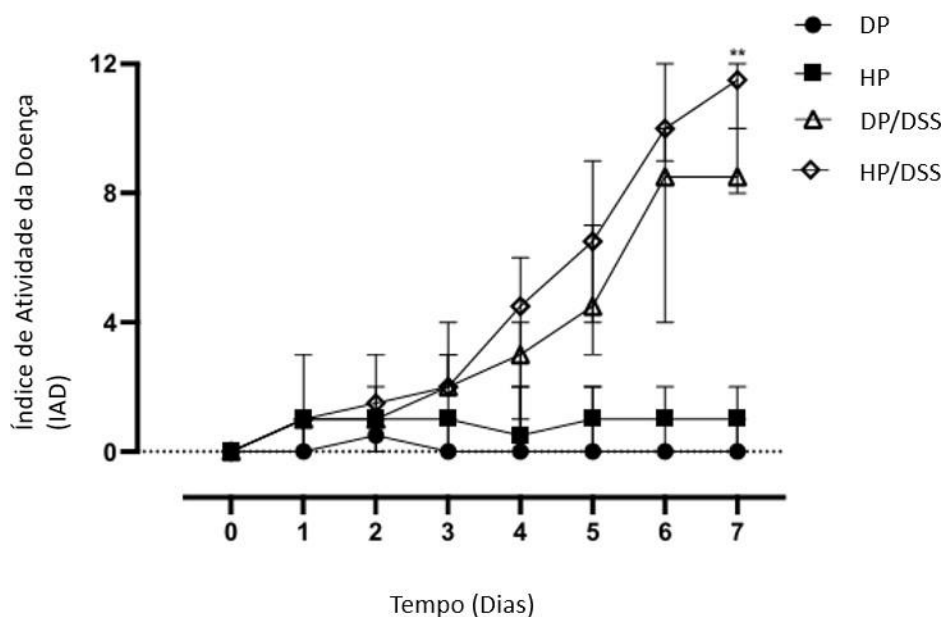
4.1 Índice de Atividade da Doença (IAD)

O Índice de Atividade da Doença (IAD) demonstrou que o DSS induziu o surgimento dos sinais clínicos característicos da RCU; todos os grupos expostos ao DSS apresentaram aumento progressivo de IAD até atingirem valores de escore superiores a 8 no sétimo dia de experimento. O grupo DP não teve nenhum registro de escore devido à ausência da inflamação pelo DSS, no entanto, o grupo HP apresentou escore baixo mas que pode ser indício de uma inflamação leve, com possível ligação

com a dieta na qual os animais foram submetidos. Os camundongos expostos ao DSS e submetidos a dieta hiperproteica apresentaram um IAD superior ao grupo inflamado com dieta padrão.

Os resultados de IAD corroboram a eficácia do protocolo em induzir a RCU nos camundongos. Além disso, evidencia que a dieta atua como um agravante nos sinais clínicos dos animais, uma vez que quando comparados os escores de DP/DSS (escore 8) com HP/DSS (escore 12), HP/DSS apresentou pontuação 50% maior que DP/DSS entre o sexto e sétimo dia. A dieta hiperproteica combinada a inflamação por DSS aumenta a expressão da enzima pró-inflamatória COX-2, causando alterações histopatológicas como perda da barreira epitelial, hiperplasia das células, edemas na camada submucosa e redução no número de criptas, dessa forma, agravando os sinais clínicos da doença (Cui; Kim, 2018).

Figura 4. Gráfico da progressão do Índice de Atividade da Doença (IAD).



Fonte: O autor.

4.2 Análise qualitativa da microbiota intestinal

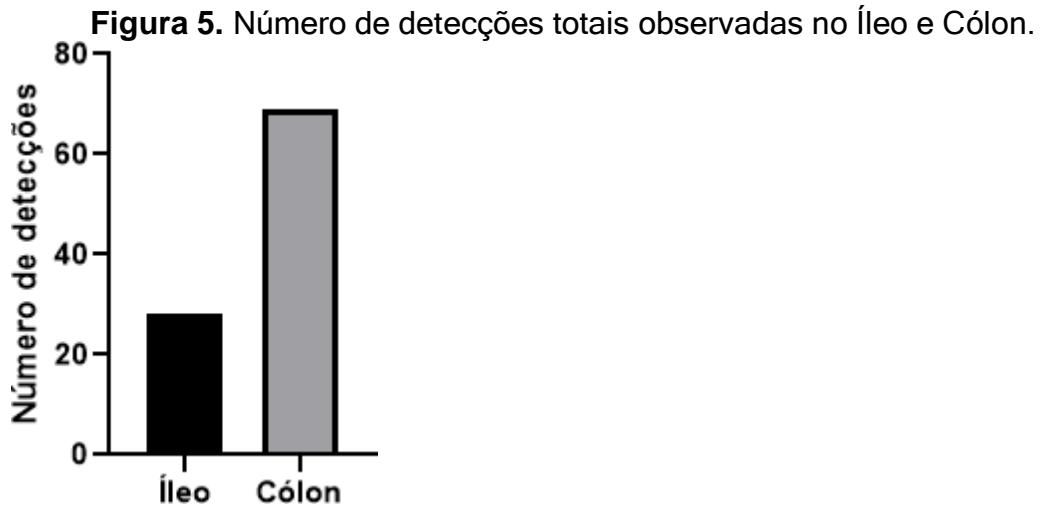
Após realizadas as corridas de qPCR das amostras intestinais, os resultados obtidos mostram uma discrepância nas detecções dos gêneros bacterianos analisados entre os grupos estudados, evidenciando não só como os grupos experimentais diferiram entre si, mas também como íleo e cólon têm diferenças em termos de atividade microbiana em seus epitélios. O quadro 1 e a figura 5 demonstram essas diferenças:

Quadro 1. Visão geral da presença ou ausência dos gêneros bacterianos nas amostras analisadas.

Gêneros bacterianos	DP Íleo	DP/DSS Íleo	HP Íleo	HP/DSS Íleo	DP Cólon	DP/DSS Cólon	HP Cólon	HP/DSS Cólon
<i>Akkermansia</i>								
<i>Bifidobacterium</i>								
<i>Clostridium</i>								
<i>Enterococcus</i>								
<i>Fusobacterium</i>								
<i>Ruminococcus</i>								
<i>Veillonella</i>								
<i>Lactobacillus</i>								



O quadro apresenta a frequência de detecção dos gêneros bacterianos nas amostras de íleo e cólon dos diferentes grupos experimentais (DP, DP/DSS, HP e HP/DSS). A intensidade da coloração varia do mais claro ao mais escuro, representando a quantidade de animais em que cada gênero foi detectado: **0** (nenhuma detecção), **1**, **2**, **3**, **4** e **5** (presente em todos os animais do grupo). Valores mais escuros indicam maior frequência de detecção.



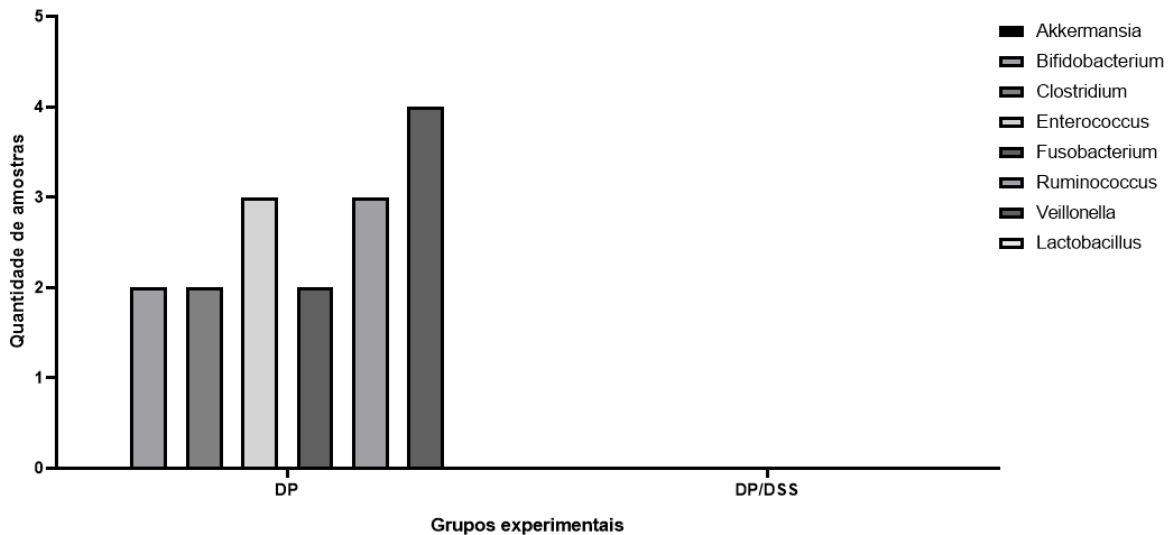
Somatório total de detecções de todos os grupos experimentais por órgão.

A diferença de observações dos gêneros bacterianos entre o Íleo e Cólon confirma a grande atividade microbiana encontrada no intestino grosso e como ela é maior que a atividade que se tem na porção final do intestino delgado, como observado na figura 5. Estima-se que nos intestinos existam cerca de 10^{17} bactérias por grama de conteúdo intestinal, sendo que desses, aproximadamente 10^4 estão localizadas no Íleo e 10^{11} estão no Cólon (Wang, L., et al. 2024). Os achados demonstram essa diferença, uma vez que a microbiota encontrada no Cólon foi 146,46% maior que a encontrada no Íleo, sendo 2,46 vezes maior.

4.2.1 Íleo

A seguir os dados obtidos no íleo dos animais estudados:

Figura 6. Gráfico comparativo da presença dos gêneros bacterianos presentes no íleo nas amostras dos grupos DP e DP/DSS, detectados por qPCR.



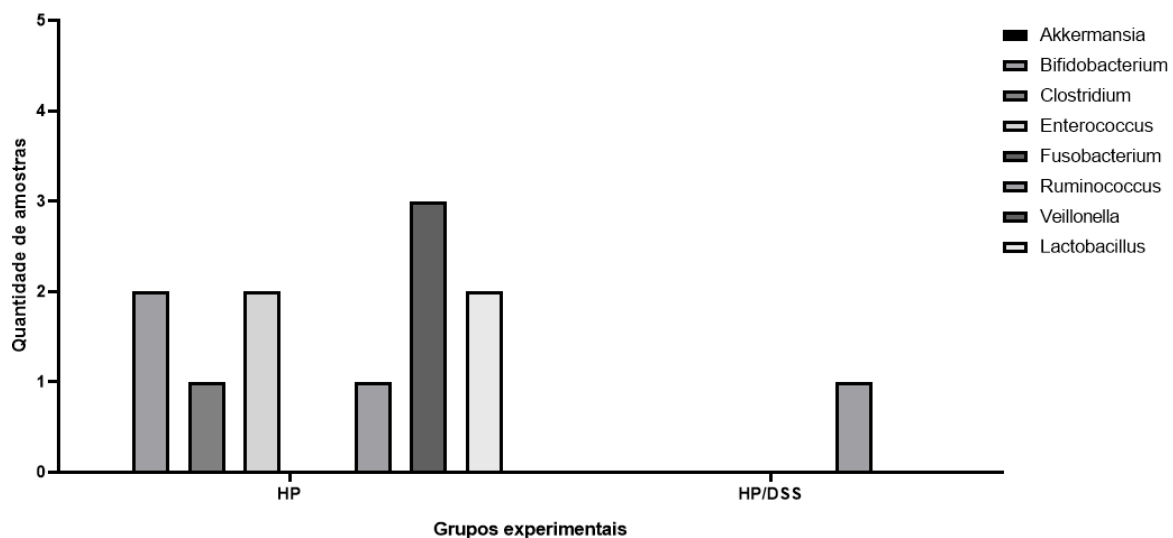
Fonte: O autor.

O grupo DP do íleo se caracterizou pela presença de seis dos oito gêneros investigados, tendo *Veillonella* como o gênero observado com maior frequência, presente em quatro amostras, seguido por *Enterococcus* e *Ruminococcus*, ambos detectados em três amostras. *Bifidobacterium*, *Clostridium* e *Fusobacterium* foram encontrados em duas amostras cada. No entanto, *Lactobacillus* e *Akkermansia* não foram detectados em nenhuma das amostras do íleo neste grupo. Este é um perfil regular da comunidade microbiana do intestino delgado, caracterizado por um transito rápido de partículas, pH mais elevado e maior concentração de oxigênio e ácidos biliares quando comparado ao cólon (Bron et al, 2025).

A completa ausência dos oito gêneros de bactérias investigados no grupo DP/DSS sugere que a inflamação causou uma disbiose total dos indivíduos desses gêneros. Essa ausência pode ser justificada devido a inflamação no cólon e na porção terminal do íleo, o que pode ter sido causada pela translocação de citocinas pró-

inflamatórias como TNF- α e IL-6 na circulação, criando um ambiente inflamatório que não se restringiu apenas ao cólon e teve impacto na microbiota ileal (Han et al., 2018). TNF- α produzida tem capacidade de degradar proteínas de junções ocludentes, fazendo com que haja um aumento na permeabilidade intestinal e criando um ambiente hostil para bactérias anaeróbicas. O IL-6 translocado no íleo, vai modular a composição da microbiota através de alterações no ácido biliar, na disponibilidade de oxigênio e também na produção de peptídeos antimicrobianos (Alhendi; Naser, 2023). Esses fatos podem justificar a disbiose total observada em DP/DSS.

Figura 7. Gráfico comparativo da presença dos gêneros bacterianos nas amostras dos grupos HP e HP/DSS, detectados por qPCR.



Fonte: O autor.

Quando comparado ao grupo DP, o grupo HP revela que a dieta por si só é um agente modulador da microbiota intestinal. As alterações observadas no grupo HP sugerem que uma dieta rica em proteínas induz um estado pré-disbiótico ou com maior suscetibilidade à uma disbiose, mesmo antes de uma inflamação. No íleo, comparando os grupos experimentais HP e DP, a dieta hiperproteica induziu

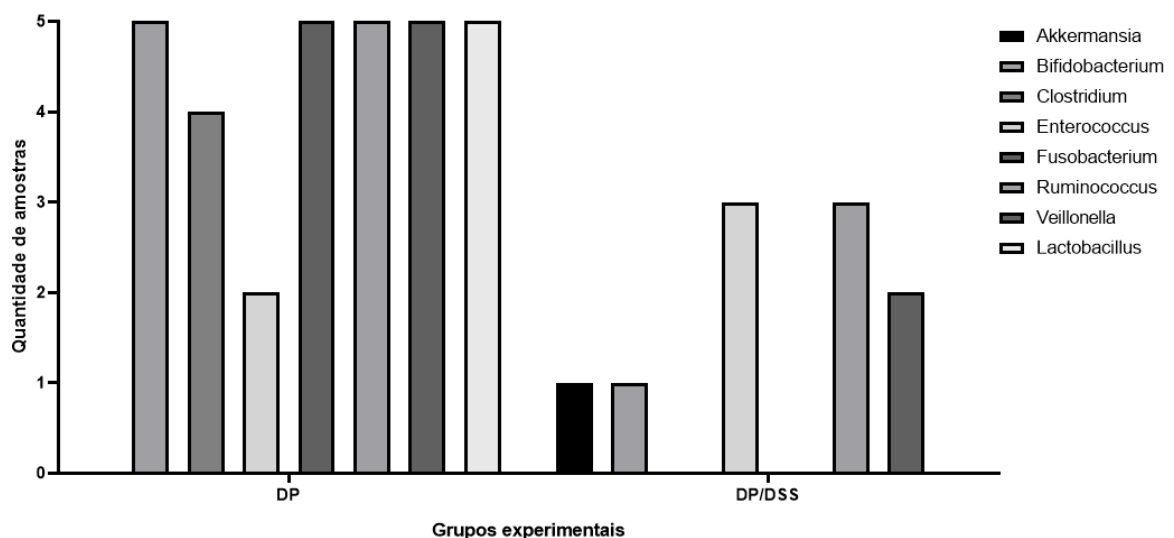
mudanças nas frequências de detecção de gêneros determinantes na fermentação de carboidratos, *Clostridium* reduziu de duas amostras para uma, e *Ruminococcus*, de três amostras para uma também. *Fusobacterium*, detectado em duas amostras de DP, não foi detectado em HP. Por outro lado, *Lactobacillus* que não havia sido detectado em DP, foi detectado em duas amostras do grupo HP. Indicando que a dieta hiperproteica está favorecendo a proliferação de bactérias proteolíticas e potencialmente desfavorecendo as bactérias fermentadoras de fibras (Snelson, 2021).

A mesma análise feita em DP/DSS pode ser replicada para HP/DSS, uma vez que seus resultados são muito semelhantes. A dieta hiperproteica induziu poucas alterações no íleo inflamado em comparação com a dieta padrão, sete dos oito gêneros investigados não apresentaram detecção em nenhuma das amostras e apenas em uma das cinco amostras detectou a presença de *Ruminococcus*.

4.2.2 Cólon

A seguir, os dados obtidos no cólon dos animais estudados:

Figura 8. Gráfico da presença dos gêneros bacterianos nas amostras dos grupos DP e DP/DSS, detectados por qPCR.



Fonte: O autor.

Em contraste ao detectado no íleo (figura 6), o grupo DP do cólon

(Figura 8) exibiu maior presença de bactérias nas amostras analisadas, indicando maior densidade, atividade e diversidade bacteriana do intestino grosso em relação ao intestino delgado. Cinco dos gêneros investigados (*Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Ruminococcus*, *Veillonella* e *Lactobacillus*) foram detectados em todas as amostras analisadas. *Clostridium* foi detectado em quatro amostras e *Enterococcus* em duas. Semelhante ao observado no íleo, *Akkermansia* não foi detectado nas amostras de DP.

Esses achados indicam um microbioma saudável, com a presença de bactérias que são conhecidas por sua função de manutenção da homeostase intestinal, regulação do sistema imune, fortalecimento da barreira epitelial, bem como na produção de compostos antimicrobianos e na degradação de fibras e proteínas. *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são gêneros usados como marcadores de saúde intestinal (Gavzy, 2023; La Reau, 2018), e sua presença em todas as amostras analisadas confirma que os animais do grupo controle (DP) estavam saudáveis.

A análise do grupo DP/DSS do cólon, é um retrato clássico de disbiose associada a colite ulcerativa. Enquanto no íleo a inflamação resultou em uma erradicação total dos gêneros estudados, no cólon observou-se uma modificação grande da comunidade microbiana.

Houve uma diminuição de vários gêneros comensais de bactérias, *Bifidobacterium*, detectado em cinco amostras no grupo saudável, foi encontrado apenas em uma amostra no grupo com colite. *Clostridium*, *Fusobacterium* e *Lactobacillus*, todos com alta prevalência em DP, tiveram detecção reduzida, não sendo mais encontrados em nenhuma amostra, com exceção de *Fusobacterium* que foi encontrado em uma amostra.

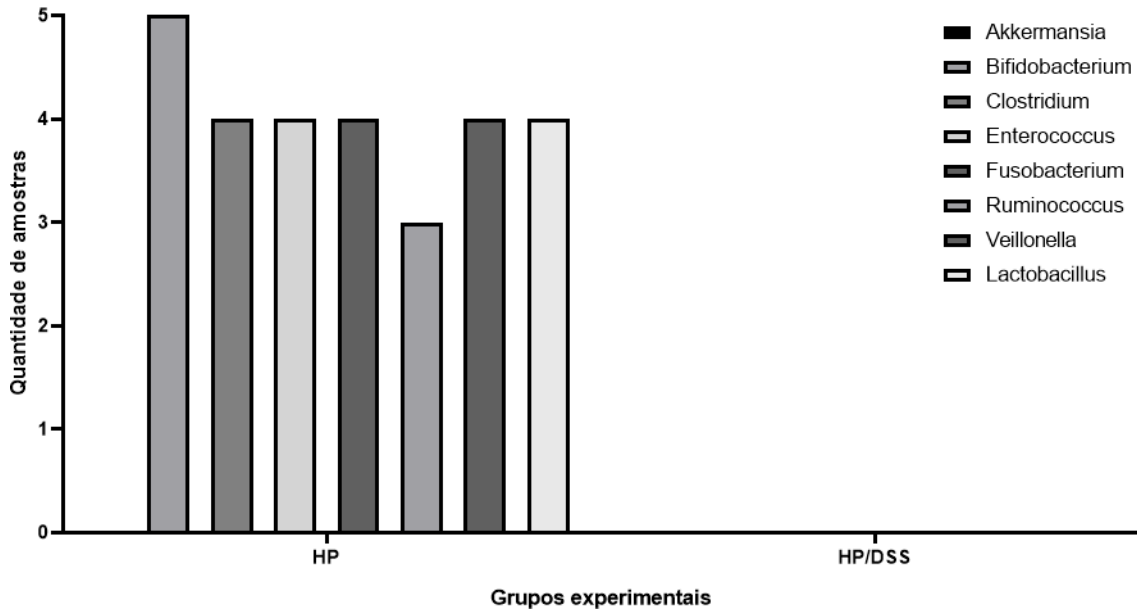
A ausência de agentes chave na manutenção da homeostase intestinal, como *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, pode levar a uma diminuição da integridade da barreira intestinal, menor produção de ácidos graxos de cadeia curta e na modulação da resposta imune (Abdulqadir; Engers; Al-Sadi, 2023). Em contrapartida, outros gêneros apresentaram maior proeminência. *Enterococcus* aumentou sua frequência de detecção de duas amostras no grupo DP para três amostras no grupo inflamado.

A família *Enterobacteriaceae*, é um dos marcadores microbianos mais consistentes para inflamação intestinal; são bactérias anaeróbias facultativas e possuem vantagem competitiva no ambiente inflamado do intestino. A inflamação leva ao aumento de aceptores de elétrons alternativos, como nitrato e oxigênio, e permite que essas bactérias se reproduzam. Além disso, o LPS presente na composição da parede celular dessas bactérias, age como um indutor da via de sinalização do receptor Toll Like 4 (TLR4) (Gouveia, 2024), induzindo diretamente a cascata inflamatória e a produção de citocinas e quimiocinas que irão recrutar células imunes.

A detecção de *Akkermansia* em uma das amostras de DP/DSS vai contra o observado nos grupos saudáveis, uma vez que esses não apresentaram em nenhum dos casos a presença do gênero. Apesar de ser pequena, a presença de *Akkermansia* pode sugerir um aumento no conteúdo de muco intestinal ocasionado pela inflamação via DSS. Espécies do gênero, como *Akkermansia muciniphila*, são bactérias especializadas na degradação de mucinas, glicoproteína base na composição do muco. *A. muciniphila* é uma das grandes responsáveis pela manutenção da espessura da camada de muco intestinal e sua presença pode ser favorecida em um cenário de maior produção de muco como resposta do

hospedeiro, na tentativa de reparar a barreira danificada pela inflamação. Criando assim um nicho favorável para sua proliferação (Zhao et al, 2024).

Figura 9. Gráfico da presença dos gêneros bacterianos nas amostras dos grupos HP e HP/DSS, detectados por qPCR.



Fonte: O autor.

No cólon também houveram mudanças quando comparados os grupos DP (Figura 8) e HP (Figura 9). A frequência de detecção de *Ruminococcus* diminuiu de cinco para três. *Enterococcus* foi detectado em mais amostras, aumentou de duas para quatro amostras, esse gênero é caracterizado pela produção de substâncias pró-inflamatórias como a gelatinase, que tem a capacidade de degradar colágeno e E-caderina, responsáveis por manter a adesão celular. Uma vez que essas proteínas são quebradas pelos metabólitos bacterianos, as junções aderentes das células são enfraquecidas e a permeabilidade intestinal aumenta, permitindo a translocação de bactérias e seus metabólitos, favorecendo um ambiente inflamatório.

Enterococcus pode também ser interpretado como patógeno

oportunista, quando a homeostase intestinal é quebrada (Steck et al., 2011). *Bifidobacterium* e *Clostridium* mantiveram a mesma frequência de detecção em HP em relação a DP, no entanto, *Fusobacterium*, *Veillonella* e *Lactobacillus* diminuíram sua detecção, de cinco amostras para quatro. *Ruminococcus* também apresentou redução, de cinco para três. Indicando que o efeito disbiótico da dieta se mantém no cólon, assim como ocorreu no íleo.

O resultado observado em HP/DSS (Figura 9) reflete uma atuação conjunta da dieta com a inflamação e que resulta em um colapso microbiano completo no cólon. Nenhum dos oito gêneros bacterianos analisados foi detectado em qualquer uma das amostras estudadas. Esse resultado revela a capacidade potencializadora que a dieta tem ao ser administrada junto à inflamação. O grupo HP (Figura 9) apresentou uma pequena disbiose.

O grupo DP/DSS (Figura 8) apresentou uma disbiose maior, porém mantendo ainda uma comunidade microbiana considerável. O resultado em HP/DSS (Figura 9), no entanto, demonstra que a dieta atua como um potente modificador dos sinais clínicos da doença e transforma uma disbiose leve em um colapso da microbiota. A dieta hiperproteica nesse cenário, poderia funcionar como um fator de estresse crônico que elimina a resiliência da microbiota intestinal e auxilia no dano tecidual.

5. CONCLUSÕES

A dieta hiperproteica se demonstrou uma variável extremamente importante na modulação da microbiota intestinal, exercendo um papel crítico na disbiose e na piora dos sinais clínicos em ambos os grupos saudáveis e inflamados. Dessa forma, conclui-se que a dieta hiperproteica administrada simultaneamente a uma inflamação de colite ulcerativa, causou uma disbiose nos grupos investigados e contribuiu para que houvessem agravos no quadro clínico dos camundongos.

REFERÊNCIAS

- ABDULQADIR, R.; ENGERS, J.; AL-SADI, R. Role of *Bifidobacterium* in modulating the intestinal epithelial tight junction barrier: current knowledge and perspectives. **Current Developments in Nutrition**, v. 7, n. 12, p. 102026, 2023. DOI: 10.1016/j.cdnut.2023.102026.
- ABRAHAM, C.; CHO, J. H. Inflammatory bowel disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 21, p. 2066-2078, 2009. DOI: 10.1056/NEJMra0804647.
- ALHENDI, A.; NASER, S. A. The dual role of interleukin-6 in Crohn's disease pathophysiology. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1295230, 2023. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1295230.
- AVILA, J. C. *et al.* Meat intake among adults: a population-based study in the city of Campinas, Brazil. A cross-sectional study. **São Paulo Medical Journal**, v. 134, n. 2, p. 138-145, 2016.
- BALDELLI, V. *et al.* The role of *Enterobacteriaceae* in gut microbiota dysbiosis in inflammatory bowel diseases. **Microorganisms**, v. 9, n. 4, p. 697, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040697>.
- BLAKELEY-RUÍZ, J. A. *et al.* Dietary protein source alters gut microbiota composition and function. **The ISME Journal**, v. 19, n. 1, jan. 2025. DOI: 10.1093/ismejo/wraf048. Acesso em: 9 out. 2025.
- BRON, A. *et al.* Small intestine is not colon: a new *in vitro* model of the human ileum microbiome integrating the mucosal microenvironment and feeding status. **Gut Microbes**, v. 17, n. 1, p. 2579353, 2025. DOI: 10.1080/19490976.2025.2579353.
- CERVANTES, M. H. *et al.* Retocolite ulcerativa: uma revisão dos aspectos etiopatogênicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 10, n. 5, p. 933-944, 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i5.13639. Acesso em: 9 out. 2025.
- CHASSAING, B. *et al.* Dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in mice. **Current Protocols in Immunology**, v. 104, n. 15, p. 1-15, 2014.
- CUI, X.; KIM, E. Dual effects of high protein diet on mouse skin and colonic inflammation. **Clinical Nutrition Research**, v. 7, n. 1, p. 56-68, 2018. DOI: 10.7762/cnr.2018.7.1.56.
- CUNHA, V. O.; LEÃO, V. G. Caracterização fisiopatológica da doença inflamatória intestinal, retocolite ulcerativa. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 28, n. 4, p. 58-64, set./nov. 2019.
- DEMPSEY, E.; CORR, S. C. *Lactobacillus* spp. for gastrointestinal health: current and future perspectives. **Frontiers in Immunology**, v. 13, p. 840245, 2022. DOI: 10.3389/fimmu.2022.840245.
- DIETHER, N. E.; WILLING, B. P. Microbial fermentation of dietary protein: an important factor in diet-microbe-host interaction. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, p. 19, 2019. DOI: 10.3390/microorganisms7010019.

DURAZZI, F. *et al.* Comparison between 16S rRNA and shotgun sequencing data for the taxonomic characterization of the gut microbiota. **Scientific Reports**, v. 11, art. 3030, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-82726-y. Acesso em: 9 out. 2025.

FRIEDRICH, M.; POHIN, M.; POWRIE, F. Cytokine networks in the pathophysiology of inflammatory bowel disease. **Immunity**, v. 50, n. 4, p. 992-1006, 2019.

GAVZY, S. J. *et al.* *Bifidobacterium* mechanisms of immune modulation and tolerance. **Gut Microbes**, v. 15, n. 2, p. 2291164, 2023. DOI: 10.1080/19490976.2023.2291164.

GOUVEIA, M. I. M. de; BERNALIER-DONADILLE, A.; JUBELIN, G. *Enterobacteriaceae* in the human gut: dynamics and ecological roles in health and disease. **Biology**, v. 13, n. 3, p. 142, 2024. DOI: 10.3390/biology13030142.

GOYAL, N. *et al.* Animal models of inflammatory bowel disease: a review. **Inflammopharmacology**, v. 22, n. 4, p. 219-233, 2014.

HAN, Y. *et al.* Cortical inflammation is increased in a DSS-induced colitis mouse model. **Neuroscience Bulletin**, v. 34, n. 6, p. 1058-1066, 2018. DOI: 10.1007/s12264-018-0288-5.

HANEISHI, Y. *et al.* Inflammatory bowel diseases and gut microbiota. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, p. 3817, 2023. DOI: 10.3390/ijms24043817.

JANTCHOU, P. *et al.* Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: The E3N prospective study. **American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 10, p. 2195-2201, 2010. DOI: 10.1038/ajg.2010.192.

LA REAU, A. J.; SUEN, G. The *Ruminococci*: key symbionts of the gut ecosystem. **Journal of Microbiology**, v. 56, n. 3, p. 199-208, 2018.

LAFFIN, M. *et al.* A high-sugar diet rapidly enhances susceptibility to colitis via depletion of luminal short-chain fatty acids in mice. **Scientific Reports**, v. 9, art. 12294, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-48749-2.

LLEWELLYN, S. R. *et al.* Interactions between diet and the intestinal microbiota alter intestinal permeability and colitis severity in mice. **Gastroenterology**, v. 154, n. 4, p. 1037-1046, 2018.

MAFRA, D.; LEAL, V. O. A practical approach to a low protein diet in Brazil. **BMC Nephrology**, v. 17, n. 1, p. 1-7, 2016.

QIU, P. *et al.* The gut microbiota in inflammatory bowel disease. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 12, p. 733992, 2022. DOI: 10.3389/fcimb.2022.733992.

QUARESMA, A. B.; KAPLAN, G. G.; KOTZE, P. G. The globalization of inflammatory bowel disease: the incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 35, n. 4, p. 259-264, 2019.

RODRIGUEZ, N. R.; MILLER, S. L. Effective translation of current dietary guidance: understanding and communicating the concepts of minimal and optimal levels of

dietary protein. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 101, n. 6, p. 1353S-1358S, 2015.

SNELSON, M. *et al.* Long term high protein diet feeding alters the microbiome and increases intestinal permeability, systemic inflammation and kidney injury in mice. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 65, n. 8, e2000851, 2021. DOI: 10.1002/mnfr.202000851.

STECK, N. *et al.* *Enterococcus faecalis* metalloprotease compromises epithelial barrier and contributes to intestinal inflammation. **Gastroenterology**, v. 141, n. 3, p. 959-971, 2011. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.05.035.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE (USDA). **Dietary Guidelines for Americans 2015–2020**. Washington, DC: Government Printing Office, 2015.

VIDAL-LLETJÓS, S. *et al.* Dietary protein intake level modulates mucosal healing and mucosa-adherent microbiota in mouse model of colitis. **Nutrients**, v. 11, n. 3, p. 514, 2019. DOI: 10.3390/nu11030514.

WANG, L. *et al.* A review of the mechanisms of bacterial colonization of the mammal gut. **Microorganisms**, v. 12, n. 5, p. 1026, 2024. DOI: 10.3390/microorganisms12051026.

ZHANG, P. Influence of foods and nutrition on the gut microbiome and implications for intestinal health. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 17, p. 9588, 2022. DOI: 10.3390/ijms23179588.

ZHAO, Y. *et al.* *Akkermansia muciniphila*: a promising probiotic against inflammation and metabolic disorders. **Virulence**, v. 15, n. 1, p. 2375555, 2024. DOI: 10.1080/21505594.2024.2375555.