



ATUALIDADE
EM SAÚDE
ASSOCIAÇÃO DE LABORATÓRIOS DE DIAGNÓSTICO
DA AMÉRICA LATINA

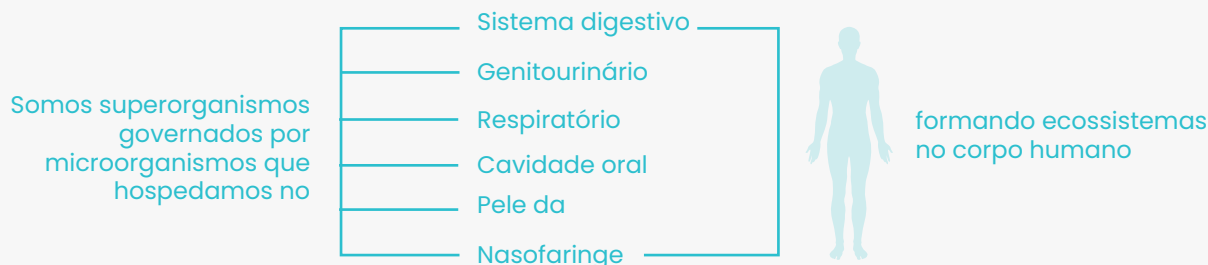


MICROBIOTA
BENEFÍCIOS PARA
A SAÚDE

UM UNIVERSO DENTRO DE NÓS (Clinica Mayo)



A microbiota abrange uma comunidade de dezenas de trilhões de microorganismos vivos (bactérias, vírus e fungos) que habitam a pele e as mucosas. Tem uma estreita relação com os seres humanos, superando o número de células humanas. Somos formados por mais de 50% de bactérias: mais bactérias do que células humanas. Estes microorganismos pesam 200 gramas.



A microbiota muda com a idade. Desde o nascimento, começamos a reunir nossos próprios micróbios, e a microbiota dependerá da via de nascimento (vaginal ou cesárea), da dieta que comemos quando bebês, do uso de antibióticos na infância, do ambiente em que nos desenvolvemos e até com quem compartilhamos nosso habitat e se temos ou não animais de estimação dentro dele.

• MICROBIOMA

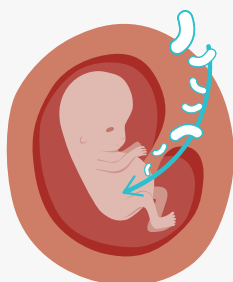


O microbioma é o conjunto de 8 milhões de genes e metabólitos que controlam os microorganismos que compõem a microbiota de um indivíduo. Presume-se que o microbioma de cada pessoa seja único. Com base nesta hipótese, vários estudos de pesquisa foram realizados em busca de uma forma de utilizar o microbioma como ferramenta de identificação.

• ORIGEM E DESENVOLVIMENTO da microbiota

Os bebês herdam os micróbios de sua mãe antes do nascimento, como demonstrado pela descoberta de DNA bacteriano no tecido placentário em pesquisa realizada em 2011 (Dra. Misorekart). Também foram encontradas bactérias no líquido amniótico, placenta, cordão umbilical e mecônio, indicando que a sementeira de microbiota ocorre antes do nascimento.

O nascimento por via vaginal traz alguns micróbios para o bebê que se tornarão parte de sua microbiota intestinal. O parto por cesárea priva o bebê desse fornecimento.



A microbiota do recém-nascido também depende do tipo de alimento que ele recebe: o leite materno tem uma microbiota enriquecida em *Lactobacillus* e *Bifidobacteria*, enquanto a alimentação por mamadeira proporciona uma comunidade bacteriana mais diversificada. Também foi comprovado que as bactérias que são isoladas juntas do leite materno e das fezes dos bebês são semelhantes.

Fontes:

[1] Franzosa EA, Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112(22):E2930

• FATORES QUE INFLUENCIAM A MICROBIOTA

ALIMENTAÇÃO

“Você é o que você come”. Ou, mais precisamente, você é o que alimenta os trilhões de criaturas que vivem no seu intestino [2].

No cólon existe uma rica microbiota, composta de bactérias “boas” e “más” (patogênicas). Um equilíbrio adequado entre os dois grupos promove a boa saúde e impulsiona o sistema imunológico do indivíduo.

Uma dieta inadequada, baseada em alimentos pró inflamatórios, favorece o desenvolvimento de doenças baseadas em processos inflamatórios crônicos.



Para manter uma microbiota adequada é necessário consumir probióticos e comer frutas e vegetais ricos em prebióticos, uma fonte alimentar de probióticos, substâncias que promovem a diversidade da microbiota.

ANTIBIÓTICOS

Os antibióticos não só destroem patógenos, mas também bactérias essenciais para a saúde e o bem estar. A administração de antibióticos tem um impacto significativo no equilíbrio da microbiota intestinal, reduzindo drasticamente as populações bacterianas dominantes e favorecendo o surgimento de patógenos oportunistas como o *Clostridium difficile*.

O efeito negativo que os antibióticos têm sobre a microbiota se reflete não apenas em uma redução drástica das bactérias intestinais, mas também no longo período de tempo que leva para que a microbiota se recupere.

Foi demonstrado que antes de tomar antibióticos, os participantes tinham entre 3.300 e 5.700 tipos diferentes de bactérias no intestino e que estas foram reduzidas em um terço após a ingestão de antibióticos [3].



Fontes:

[2] Mayo Clinic

[3] Universidad de Stanford, Palo Alto, California



ATIVIDADE FÍSICA

Quanto maior o nível de condicionamento físico, maior será a diversidade e funcionalidade da microbiota. O exercício físico consistente aumenta a diversidade da microbiota intestinal ao estimular o crescimento de bactérias benéficas que ocorrem naturalmente, impedindo a colonização intestinal por microorganismos patogênicos [4]. A ressonância magnética mostrou que o hipocampo, essencial para a criação e armazenamento da memória, foi mais ativado após o exercício e melhor conectado às áreas corticais ligadas à aprendizagem.



ESTRESSE CRÔNICO

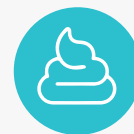
Estudos atuais sugerem que o estresse tem efeitos significativos sobre a composição da microbiota intestinal. Várias abordagens experimentais têm sido utilizadas para neutralizar o efeito modulador do estresse sobre a microbiota intestinal e foi demonstrado que a resposta ao estresse pode ser parcialmente revertida pela colonização do intestino através de uma boa nutrição, suplementação probiótica ou transplante fecal. Isto melhora os problemas relacionados ao estresse, tais como funcionamento cognitivo prejudicado, inflamação sistêmica, problemas imunológicos, doenças inflamatórias intestinais, doenças neurodegenerativas e neuropsiquiátricas [5].



Boa alimentação



Suplementação probiótica



Transplante fecal

• EIXO INTESTINO CÉREBRO

O eixo intestino cérebro é uma rede de comunicação bidirecional, na qual a comunicação ocorre através de três caminhos diferentes:

- **Comunicação neural** (nervo vago);
- **Comunicação endócrina**, através de glucocorticoides como o cortisol;
- **Comunicação imunológica** através da modulação de citocinas.

Fontes:

[4] Backhed F., et al, Science. Vol 307

[5] Dinan T G et al, Psychoneuroendocrinology,37(9), 1369,2012

O estresse atua através do eixo intestino cérebro modulando os níveis de cortisol alterando a função da barreira epitelial no intestino.



Estudos recentes mostraram que o estresse aumenta a permeabilidade desta barreira permitindo que bactérias e antígenos bacterianos a atravessem. Isto pode desencadear uma resposta imunológica da mucosa aumentando a “filtragem” intestinal e causando um aumento das citocinas pró inflamatórias.



HIGIENE

A microbiota intestinal é afetada por uma higiene exagerada nos países desenvolvidos. Lavar as mãos com muita frequência e usar produtos químicos causa problemas direta ou indiretamente relacionados com a microbiota. Mata e descompensa estes ecossistemas epiteliais em miniatura. O excesso de sabão remove o óleo superficial da pele e ajuda a desidratar a pele.

• FUNÇÕES DA MICROBIOTA

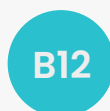
A microbiota intestinal ajuda a digerir alimentos, fabricar certos nutrientes e liberar substâncias que têm importantes efeitos positivos sobre a saúde. Sua presença no intestino impede o crescimento de patógenos, contribui para a decomposição de proteínas e polissacarídeos, produz vitaminas e ácidos graxos de cadeia curta, e pode degradar toxinas e drogas.

A alteração no perfil da microbiota produz metabólitos que influenciam o risco de doenças crônicas, como diabetes, doenças cardiovasculares e câncer. Um dos mais conhecidos desses metabólitos intestinais é a trimetilamina (TMA), que é produzida quando os micróbios se alimentam de colina, um nutriente encontrado na carne vermelha, peixe, aves, fígado e ovos. A TMA é convertida no fígado em N-óxido de trimetilamina [TMAO] que é uma substância fortemente ligada à formação da placa

Há uma estreita relação entre os níveis de TMAO no sangue e ataques cardíacos e derrames, na medida em que aqueles com níveis elevados têm 68% mais probabilidade de tê-los.

Um dos papéis mais importantes da microbiota é o resgate da energia dos polissacarídeos indigestíveis na dieta [fibra dietética solúvel] através de processos de fermentação e a subsequente produção de ácidos graxos voláteis que são absorvidos no cólon, representando 10% das calorias ingeridas: este é o RESGATE DO CÓLON DE ENERGIA. O reconhecimento do resgate colônico como uma fonte regular e significativa de calorias para o organismo levou a um debate sobre a possibilidade de atribuir um certo valor à fibra solúvel em alimentos.

A microbiota é capaz de sintetizar vitaminas essenciais, como por exemplo:



• MICROBIOTA INTESTINAL

O trato digestivo abriga um complexo ecossistema bacteriano de quase 100 trilhões de microorganismos que compõem a microbiota intestinal. Pesa meio quilo no total e é considerado outro órgão. Costumava ser conhecido como flora intestinal. Há 1.000 tipos de bactérias concentradas no cólon em permanente diálogo com as células que revestem a mucosa do cólon.

A microbiota não é distribuída uniformemente no trato digestivo. Mais de 99,9% está no cólon. Há um equilíbrio entre as populações bacterianas dominantes [Clostridium, Bacteróides e Eubacterium] e as subdominantes, presentes em menor número. Quando este equilíbrio está correto, a microbiota atua como uma barreira que impede a multiplicação de patógenos e o desenvolvimento de patologias gastrointestinais.

Fatores cotidianos como estresse ou consumo de água clorada afetam a microbiota intestinal, mas tais alterações são menores quando comparadas àquelas causadas pelo consumo regular de antiinflamatórios , laxantes ou antiácidos [6].

Uma melhor compreensão da composição e função da microbiota intestinal levou ao desenvolvimento dos conceitos de probióticos e prebióticos



• PROBIÓTICOS E PREBIÓTICOS

PROBIÓTICO, de acordo com a definição da OMS, é um alimento ou suplemento que contém cepas de bactérias vivas consideradas benéficas para o organismo. Quando ingerido, interage com as bactérias que compõem a microbiota intestinal. Elas têm uma meia vida curta de até três semanas.

Mecanismos de ação dos probióticos:

Modificam o pH intestinal, o que impede o crescimento de microorganismos patogênicos.	Restauram a microbiota intestinal, reduzindo a permeabilidade da parede intestinal.	Promovem o amadurecimento do intestino e preservam sua integridade, ajudando a modular o sistema imunológico local.	Promovem a digestibilidade da lactose no intestino.
Competem com germes patogênicos para adesão às paredes intestinais, privando-os da oportunidade de se estabelecerem e assim causar doenças.	Contribuem para a formação de um revestimento de muco interno, o que ajuda a evitar que bactérias patogênicas se instalem na parede intestinal.	Elas secretam substâncias que atuam como antibacterianos naturais, encurtando a duração e a gravidade dos quadros agudos de diarreia.	Elas estabelecem uma interação celular que favorece o sistema imunológico.

Fontes:

[6] Dalby AB et al, Appl Environ Microbiol 2006; 72:7607

Estão presentes em iogurtes, queijos e alimentos fermentados por bactérias, como chucrute, kombuchá, tempeh, picles e miso. Os probióticos *Lactobacillus* são os mais recomendados para manter a imunidade: especificamente *Lactobacillus casei* e *Lactobacillus acidophilus*.

Os alimentos fermentados são fáceis de digerir e devem ser consumidos sem cozinhar. Os probióticos têm um efeito muito importante em doenças como asma, eczema, alergias, câncer, artrite, depressão, doenças cardiovasculares e problemas digestivos. Uma relação interessante foi demonstrada entre o equilíbrio da microbiota e a memória.

Tipos de probióticos:

- 1 **Lactobacillus acidophilus** apóia uma digestão saudável e melhora a função imunológica
- 2 **B. Longum** bloqueia bactérias não amigáveis e leveduras.
- 3 **Lactobacillus reuteri** é capaz de produzir reuterina que inibe a colonização de bactérias patogênicas e remodela a microbiota. Também melhora a função imunológica, diminuindo as citocinas inflamatórias e fortalecendo a ação dos linfócitos T. Finalmente, impede que as bactérias atravessem a barreira intestinal.



PREBIÓTICOS

São fibras vegetais especializadas que atuam como fertilizantes, estimulando o crescimento de bactérias saudáveis no intestino. Elas são encontradas em muitas frutas e verduras, especialmente naqueles que contêm carboidratos complexos, como fibras e amido resistente. Sua fermentação no cólon estimula o crescimento de microorganismos benéficos [principalmente bifidobactérias e lactobacilos].

• CONDIÇÕES NAS QUAIS UMA MICROBIOTA ALTERADA É OBSERVADA



OBESIDADE

A análise da microbiota intestinal de ratos obesos (causada por uma mutação do gene da leptina) mostra que as concentrações de colônia de Firmicutes aumentam em mais de 50%, enquanto as de Bacteroidetes diminuem de forma correspondente, em comparação com os ratos de peso normal [7].

A microbiota intestinal dos humanos se comporta da mesma forma que a dos ratos obesos; a porcentagem de Firmicutes é maior e a de Bacteroidetes é menor em comparação com os indivíduos de peso normal.



Estudos realizados nos últimos anos indicam que a microbiota intestinal é um agente importante na regulação do metabolismo energético do organismo. Além de seu papel no resgate colônico de energia, ela está envolvida no armazenamento de gordura em adipócitos.

Fontes:

[7] Samuel BS et al, Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103:10011

• SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

A síndrome do intestino irritável está associada a uma alteração persistente da diversidade da microbiota intestinal, que perpetua o processo de permeabilidade intestinal, inflamação e distúrbios do sistema nervoso entérico.

Esta síndrome afeta 10% dos pacientes após um episódio de gastroenterite infecciosa de origem bacteriana. Suas principais manifestações consistem na alteração dos hábitos intestinais (predominantemente diarreia) e dores abdominais que podem persistir por meses e às vezes anos.



A diversidade da microbiota intestinal diminui consideravelmente durante este período infeccioso, o que favorece a inflamação local, alteração da barreira intestinal e estimulação do sistema nervoso entérico. Isto está associado a uma diminuição na produção de ácido graxo de cadeia curta e perpetua a permeabilidade intestinal exacerbada, inflamação local e sistêmica com aumento da liberação de citocinas pró inflamatórias e interleucinas IL 6 e IL1 beta, bem como a estimulação contínua do sistema nervoso entérico causando dor visceral e aumento da motilidade intestinal [8].

As espécies probióticas mais estudadas na Síndrome do Colón Irritável são Lactobacilos e Bifidobactérias.

• INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS

Um estudo fornece evidências da capacidade de proteção dos alimentos probióticos contra infecções respiratórias e seus sintomas. É possível colocar bactérias no intestino com o objetivo de reduzir as doenças respiratórias.

O Dr. Mulish do Imperial College of London conclui que os participantes de seu estudo que tomaram probióticos tiveram uma incidência 27% menor de sintomas respiratórios em comparação com o grupo placebo.



• DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS

A microbiota intestinal e seu microbioma (genoma da microbiota) são elementos fundamentais para o equilíbrio da saúde e atuam como reguladores chave de várias funções corporais, incluindo a relação eixo microbiota intestino cérebro de grande importância na fisiologia cerebral [10].



Fontes:

[8] Downs I et al, Clin Gastroenterol 2017,Nov/Dec; 51 (10): 869

[9] Digestive Diseases Week,2021

A alteração da microbiota, qualitativa e quantitativa, pode influenciar a produção de neurorreceptores, o que poderia constituir a presença de fatores patogênicos nas doenças neuropsiquiátricas. Isto tem sido argumentado para incluir distúrbios comportamentais, espectro autista, distúrbios de déficit de atenção/hiperactividade, ansiedade, depressão e até mesmo a doença de Alzheimer [11].

• IMUNIDADE

O intestino não é apenas um órgão para o trânsito de alimentos. O ecossistema intestinal é composto por 3 elementos que funcionam sinergicamente e estão envolvidos, cada um em seu próprio nível, no processo de defesa imunológica:

- 1 **A mucosa intestinal:** é uma superfície de troca entre o exterior e o interior do organismo.
- 2 **Sistema imunológico intestinal:** garante a defesa do organismo contra os agressores. 60% das células imunológicas estão concentradas no intestino.
- 3 **A microbiota intestinal:** nos protege contra patógenos através de seu efeito de barreira.

• MICROBIOTA Intestinal e COVID-19

Embora a Covid seja uma infecção que envolve os pulmões através dos receptores ACE2 das células epiteliais dos alvéolos, foi reportado recentemente a presença de SARS CoV 2 RNA nas fezes e quadros de diarreia na evolução da Covid. Os sintomas gastrointestinais como vômitos, diarreia e dor abdominal podem ocorrer entre 3 a 39% dos pacientes com Covid.

No pulmão há também uma microbiota que está bidirecionalmente relacionada à microbiota intestinal, de modo que endotoxinas e metabólitos microbianos podem afetar o pulmão através da corrente sanguínea e quando a inflamação ocorre no pulmão pode afetar a microbiota intestinal. Isto tornaria possível que a SARS CoV 2 pudesse influenciar a microbiota intestinal [12].

Mas, curiosamente, a microbiota intestinal influencia a gravidade da Covid 19. A composição pobre da microbiota piora a resposta imunológica ao SARS CoV 2. Foi demonstrado que as bactérias que vivem no intestino são responsáveis pela regulação do sistema imunológico em todo o corpo [13].



Fontes:

- [10] Andreato P. et al. Rev Dis Clin Neurol 2017;4 (2):52
- [11] MacQueen G. et al, Psychiatry Neurosci.2017;42(2):75
- [12] Dumas et al, Cell Microbiol 2018, doi: 10.1111/cmi.12966
- [13] Yolanda Sanz, España

• TRANSPLANTE FECAL

É um tratamento antigo que voltou devido a sua eficácia comprovada em uma doença específica: a infecção por *Clostridium difficile*. Consiste basicamente em usar fezes de uma pessoa aparentemente saudável e administrá-la ao paciente. Isto se destina a ter sucesso na substituição de algumas bactérias 'más' no cólon por bactérias "boas".

Doador: A maioria das pessoas escolhe um membro da família ou um amigo próximo. O doador não deve ter usado antibióticos nos últimos três dias. São realizados exames de sangue e fezes para evitar infecções. Uma vez coletadas as fezes, elas são misturadas com água salina e filtradas. Várias vias e sistemas são utilizados, tais como por via oral; por via oral em cápsulas contendo fezes liofilizadas de um doador; por via anal através de enemas; ou, mais comumente, através de infusões líquidas de fezes de um ou mais doadores através do colonoscópio.

Há apenas uma circunstância clínica na qual o transplante fecal demonstrou ser incontestavelmente eficaz, e que é a infecção refratária por *Clostridium difficile*. Esta bactéria pode estar no intestino em pequenas quantidades e não causa problemas. Entretanto, se uma pessoa recebe doses repetidas ou muito grandes de antibióticos por uma infecção em outro lugar do corpo, a maioria das bactérias normais no intestino podem ser mortas e o *Clostridium difficile* cresce abundantemente.

O fundamento teórico seria que a restauração de uma microbiota intestinal normal ajudaria a restabelecer o equilíbrio ecológico do intestino e promoveria a eliminação de uma infecção que surgiu em grande parte devido a uma interrupção anterior desse mesmo equilíbrio entre a microbiota e o sistema de defesa do organismo.

O ideal seria determinar quais fatores (a presença ou ausência desta ou daquela bactéria, deste ou daquele metabolito, ou combinação destes) e usar SOMENTE estes produtos e não as fezes inteiras. Em condições experimentais, por exemplo, a infecção por *Clostridium difficile* já foi curada em ratos com uma combinação de 6 cepas de bactérias, que teoricamente, pelo menos, teriam muito menos risco do que usar fezes inteiras [14].



Fontes:

[14] Dr. Fernando Gomollón, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España



ATUALIDADE
EM SAÚDE
ASSOCIAÇÃO DE LABORATÓRIOS DE DIAGNÓSTICO
DA AMÉRICA LATINA