

## **MICROBIOTA INTESTINAL: uma revisão bibliográfica**

Alexia Uriadenik Dobroski Bastos<sup>1</sup>  
Carolina Roque Galerani<sup>1</sup>  
Gustavo de Souza Nakazone<sup>1</sup>  
Laura Pereira Meirelles Rosa<sup>1</sup>  
Marina Lopes Grezos de Vasconcelos<sup>1</sup>  
Rafaela Pereira Matsui<sup>1</sup>  
Vitória Cavalcanti Rodrigues<sup>1</sup>  
Christiane Nicolau Coimbra<sup>2</sup>  
Ricardo Diniz<sup>2</sup>  
Nayara Cavalcanti Ares<sup>2</sup>  
Paulo Maccagnan<sup>2</sup>  
Eliane Marta Quinones<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acadêmico do curso de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

<sup>2</sup>Docente do curso de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

### **Resumo**

A microbiota intestinal exerce um papel significativo na patogênese da síndrome metabólica, como confirmado por estudos realizados tanto em humanos quanto em modelos animais. A composição e as funções microbianas do intestino são fortemente influenciadas por estímulos externos como dieta e o uso de probióticos. Esta flora intestinal parece afetar o equilíbrio metabólico do hospedeiro modulando a motilidade intestinal, apetite, além do metabolismo de glicose e lipídios. A síndrome metabólica (SM) descreve um conjunto de fatores de risco que podem eventualmente levar à ocorrência de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, além de Diabetes Mellitus tipo 2. Uma compreensão detalhada do mecanismo da síndrome metabólica será útil no desenvolvimento de estratégias de prevenção eficazes e

ferramentas de intervenção relacionadas à microbiota intestinal. Nesta revisão bibliográfica foram discutidas a relação entre os componentes da SM e as diferenças na comunidade microbiana intestinal em comparação com indivíduos saudáveis. Dentre as estratégias de prevenção, estudos sobre intervenções da SM direcionadas à microbiota intestinal, mostraram o uso de prebióticos, probióticos e transplante de microbiota fecal com boa eficácia no tratamento da síndrome metabólica.

**Descritores:** microbiota intestinal, síndrome metabólica, probióticos

### **Abstract**

The gut microbiota plays a significant role in the pathogenesis of the metabolic syndrome, as confirmed by studies performed in both humans and animal models. The microbial composition and functions of the gut are strongly influenced by external stimuli such as diet and the use of probiotics. This intestinal flora appears to affect the host's metabolic balance by modulating intestinal motility, appetite, in addition to glucose and lipid metabolism. Metabolic syndrome (MS) describes a set of risk factors that can eventually lead to the occurrence of cardiovascular and cerebrovascular diseases, in addition to type 2 diabetes. A detailed understanding of the metabolic syndrome mechanism will be useful in developing effective prevention strategies and tools of intervention related to the intestinal microbiota. In this literature review, the relationship between the clinical symptoms of MS and the differences in the intestinal microbial community compared to healthy individuals were discussed. Among the prevention strategies, studies on MS interventions aimed at the intestinal microbiota have shown the use of prebiotics, probiotics and fecal microbiota transplantation with good efficacy in the treatment of metabolic syndrome.

**Key-words:** gut microbiota, metabolic syndrome, probiotics

### **Introdução**

O trato gastrointestinal é composto por células intestinais, responsáveis pela absorção de nutrientes, e pela microbiota intestinal (MI)<sup>1,2,3</sup>. A MI é basicamente a

população de microrganismos que colonizam o intestino, ela é constituída no período pós natal, em geral sua composição é bem diversificada, mas é composta principalmente por bactérias que desempenham papéis importantíssimos no corpo humano como por exemplo: auxílio na absorção de nutrientes, modulação do sistema imune e proteção contra patógenos, logo uma dieta rica em probióticos, pode colaborar muito para a saúde intestinal <sup>2,4</sup>. Os probióticos podem ser utilizados para múltiplos fins, os mais utilizados atualmente são *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* que mostraram bons resultados se utilizados no tratamento adjuvante das dislipidemias <sup>5</sup>.

A dieta desempenha um papel muito importante na composição da MI, por isso encontramos diferentes bactérias dependendo da população estudada, ainda a alimentação pode contribuir para o desenvolvimento de cepas bacterianas benéficas ou prejudiciais e conseqüentemente levar a alterações do metabolismo que vão ser responsáveis por uma microbiota patogênica. A MI foi classificada em três enterótipos principais, sendo os *Bacteroides* (enterótipo 1), *Prevotella* (enterótipo 2) e *Ruminococcus* (enterótipo 3), cada um deles sendo influenciados por hábitos alimentares diferentes. Uma dieta rica em carboidratos por exemplo aumentaria o enterótipo 2 <sup>4,6</sup>.

Ademais a MI pode ainda se relacionar com o sistema endócrino e reprodutor, podendo estar relacionado com a modulação de insulina, andrógenos por exemplo, logo uma disbiose pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de uma síndrome metabólica <sup>1,7,8</sup>. Portanto é notável que a MI pode interferir positivamente no combate a doenças metabólicas, doenças cardiovasculares e dislipidemias, por esse motivo a suplementação de probióticos e prebióticos mostra-se importante na diminuição dos níveis de colesterol total, colesterol LDL e triglicérides, assim como aumentou o HDL <sup>5,7,9</sup>.

Alguns metabólitos da microbiota intestinal foram descobertos na ocorrência e desenvolvimento de hiperlipidemia, levando a crer que a microbiota tem um papel regulador importantíssimo no metabolismo lipídico do hospedeiro<sup>10</sup>. Interações entre os microrganismos intestinais e o sistema imunológico do hospedeiro afetam a microbiota intestinal, o que pode levar ao desenvolvimento de uma endotoxemia metabólica, facilitando o desenvolvimento de uma resistência insulínica e um fenótipo obeso <sup>11</sup>.

Os probióticos têm sido muito utilizados em ensaios clínicos como um tratamento adicional em pacientes com doença celíaca, principalmente *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Esses probióticos agem como potentes moduladores da resposta imune periférica, reduzindo citocinas pró-inflamatórias (TNF-alfa) e induzindo a produção anti-inflamatórias (IL-10), prevenindo a inflamação da mucosa intestinal<sup>3</sup>.

## **Material e Métodos**

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, foram utilizados artigos científicos disponíveis nas bases de dados: *PubMed* e *SciELO*. Após a busca de vários artigos relacionados à microbiota intestinal, foram selecionados 12 destes para esta pesquisa. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos que abordavam a microbiota intestinal relacionada com o uso de probióticos, síndrome metabólica, risco cardiometabólico, dislipidemia e hiperinsulinemia. Os artigos que não contemplavam esses critérios foram excluídos da seleção.

## **Objetivo**

O presente trabalho tem por objetivo trazer uma revisão literária atualizada sobre a microbiota intestinal; abrangendo os aspectos relacionados à síndrome metabólica, diferenças de microbiotas intestinais de acordo com cada indivíduo e o uso de probióticos, sendo assim, útil para a comunidade médico-científica.

## **Desenvolvimento**

### **1.1. Uso de probióticos e prebióticos**

Observa-se um papel positivo e de dependência de algumas bactérias no ambiente intestinal e, dessa forma, tornou-se possível alterar os micróbios patogênicos por benéficos com o uso de probióticos e prebióticos. O autor de uma pesquisa

verificou que as fezes de crianças com diarreia apresentavam menor número de bactérias com uma morfologia distinta. Assim, recomendou a ingestão dessas bactérias em pacientes nessa condição para promover uma microbiota intestinal mais saudável. Atribui-se o uso dessas bactérias à redução de várias doenças normalmente associadas ao elevado número de bactérias intestinais patogênicas, como diarreia associada a antibióticos, doenças autoimunes, intoxicação alimentar, câncer, acne, cirrose hepática, constipação, distúrbios digestivos, alergias, intolerâncias a alimentos e flatulência. Os probióticos são estudados no tratamento da diarreia aguda infecciosa na infância e na prevenção da recorrência da Doença de Crohn e, através desses estudos, foi possível notar que pacientes internados na UTI são capazes de substituir a microbiota patogênica por bactérias comensais e interagir com o sistema imunológico <sup>4,9</sup>.

Diante desse ponto de vista, os probióticos são microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, podem ter efeitos preservativos na barreira epitelial intestinal e efeitos imunomodulatórios (inibição de citocinas pró-inflamatórias como IFN-gama, TNF-alfa, IL-2). São recentemente usados para ensaios clínicos e nota-se que podem se aliar ao tratamento de algumas patologias, como a Doença Celíaca (DC), na qual ocorre uma alteração na composição da microbiota intestinal, marcada por redução de bactérias benéficas, como *Bifidobacteria* e *Lactobacillus* <sup>3</sup>.

Ademais, ensaios clínicos mostraram que a suplementação com probióticos também influencia no perfil lipídico, reduzindo significativamente o colesterol total (CT), o colesterol LDL (LDL-c) e os triglicerídeos (TG) e promove um aumento no colesterol HDL (HDL-c). Outros estudos observaram efeitos significativos apenas na associação dos probióticos com outro tratamento como, por exemplo, no tratamento do DM2, melhorando os parâmetros relacionados ao controle glicêmico. Além disso, é possível observar que os mecanismos oxidativos dos probióticos podem trazer melhorias em relações aos fatores de risco para DCV <sup>5</sup>.

Portanto, a administração de probióticos e prebióticos tem sido utilizada para manipular a microbiota intestinal. Todavia, apesar de vários estudos relatarem resultados satisfatórios, não surgiram evidências clínicas sólidas recomendando seu

uso como método terapêutico exclusivo para doenças metabólicas, e ainda não constam estudos sobre a eficácia a longo prazo deste tratamento. Assim, torna-se necessário estudos adicionais e ensaios controlados randomizados usando probióticos e prebióticos para entender melhor seu impacto clínico na manipulação da microbiota intestinal como forma de conduta terapêutica <sup>11</sup>.

## 1.2. Microbiota e metabolismo

A microbiota intestinal é fundamental para a regulação do metabolismo corporal, estudos recentes mostraram que é um fator ambiental crítico que contribui no desenvolvimento de doenças crônicas, como obesidade, diabetes e aterosclerose, a saúde do hospedeiro está altamente relacionada aos metabólitos microbianos <sup>10</sup>.

O papel patogênico da microbiota intestinal foi revelado no desenvolvimento de hiperlipidemia e doença relacionadas, ela desempenha a função de regulação do metabolismo lipídico do indivíduo. Metabólitos da microbiota intestinal, como ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), lipopolissacarídeos (LPS) e ácidos biliares (BAs), foram relatados na ocorrência e desenvolvimento de hiperlipidemia e isso se explica pelo papel regulatório no metabolismo energético e de resposta imune que possuem <sup>10</sup>.

Os hábitos alimentares influenciam muito na microbiota intestinal e diretamente no seu metabolismo, podendo contribuir no aumento do risco cardiometabólico, resistência à insulina e inflamação. Pessoas magras e obesas possuem composições da microbiota diferentes, especialmente em relação à alimentação, podem aumentar a produção de citocinas pró-inflamatórias, alterando a expressão de genes do hospedeiro e induzindo estado patogênico que facilita o desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis. Estudos pioneiros encontraram uma associação desfavorável dos *Firmicutes* e benéfica dos *Bacteroidetes* em relação à obesidade e risco cardiometabólico <sup>2</sup>.

A disbiose da microbiota intestinal trata-se de uma condição clínica causada por um desequilíbrio da microbiota intestinal, gera muitas alterações fisiológicas e aumenta o risco de síndrome metabólica. Bactérias ou seus componentes, como

endotoxinas, entram na circulação, causando baixos níveis de inflamação, como resultado de um desequilíbrio na microbiota intestinal e ruptura da barreira intestinal. Quando o metabolismo é saudável (por exemplo, em indivíduos que ingerem uma dieta rica em fibras), os microrganismos intestinais regulam a integridade do intestino por meio de uma variedade de mecanismos de ação. Os fatores endógenos do hospedeiro também determinam a integridade da barreira intestinal <sup>1</sup>.

Estudos em animais e humanos demonstram que a pressão arterial alta está associada a disbiose da microbiota intestinal. Um estudo relatou que a diversidade e uniformidade microbiana de ratos hipertensos foram significativamente reduzidas, essas mudanças são acompanhadas por uma redução na população microbiana que produz ácido acético e butirato. Além disso, um pequeno grupo de pacientes hipertensos humanos também apresentou um padrão semelhante de disbiose, porque sua microbiota intestinal não tinha diversidade em comparação com o grupo controle<sup>1</sup>.

Outros estudos em humanos e em animais confirmaram o papel da microbiota intestinal na patogênese da síndrome metabólica. As principais características de indivíduos com excesso de peso é a redução da diversidade bacteriana, redução de bactérias com potenciais anti-inflamatórios e aumento de patógenos, que leva a diminuição do papel protetor na integridade da barreira intestinal e conseqüentemente pode haver translocação bacteriana. Também foi confirmado o papel patogênico da endotoxemia metabólica para o desenvolvimento de diabetes e resistência à insulina. A mudança de dietas parece ter um efeito rápido na composição microbiana intestinal, embora não altere a identidade do enterótipo <sup>11</sup>.

### **1.3. Transplante de microbiota**

Uma alternativa eficaz para disfunções na microbiota intestinal é o transplante de microbiota, o mesmo pode ser utilizado para tratamento da infecção recorrente por *C. difficile*. O procedimento consiste na introdução da microbiota intestinal de um doador saudável em um paciente portador desta doença. Com isso, o mecanismo fisiológico do transplante de microbiota fecal ainda não está tão bem estabelecido, mas é evidente que restaura a diversidade e a estrutura da microbiota promovendo

aumento da resistência à colonização dessa bactéria. Um estudo longitudinal mostra o processo de resolução dessa infecção <sup>12</sup>.

Neste estudo também foi observada a redução da diversidade da microbiota intestinal um ano após o TMF em comparação à microbiota do doador saudável e aumento da mesma em relação à microbiota pré-TMF. Foi constatado que houve aumento da microbiota logo após o tratamento e que a mesma se manteve estável durante o primeiro ano pós-transplante. Os filos das *Proteobacterias* e *Firmicutes* característicos de microbiotas de indivíduos saudáveis sem infecções, apresentaram aumento significativo dentre os organismos colonizadores (de 12,8% para 70%). No mesmo estudo foi observado o efeito protetor da mucosa realizado por bactérias produtoras de butirato contra a colonização pelo *C. difficile*, e que o número reduzido dessas bactérias na microbiota de pacientes com a infecção recorrente por *C. difficile* pode ser um dos motivos para as frequentes recorrências <sup>12</sup>.

Foi demonstrado também que o uso de antibióticos extermina parte da microbiota responsável pela metabolização dos ácidos biliares primários em secundários no intestino, pela inibição da germinação e colonização do *C. difficile* na mucosa intestinal. O TMF causa rápida restauração da microbiota metabolizadora do ácido biliar primário, normalizando a quantidade disponível de ácido biliar secundário, sugerindo assim a razão da eficácia do transplante <sup>12</sup>.

Ainda não há um consenso sobre a melhor forma de preparação do material. Em geral ele deve ser diluído, homogeneizado e filtrado até uma forma que possa ser administrada. Este processado pode ser tanto infundido diretamente no trato gastrointestinal, como ser centrifugado, colocado em cápsulas de gelatina e engolido. Todas as formas estudadas foram mais eficientes do que o tratamento com antibióticos <sup>12</sup>.

São raras as reações adversas ao TMF. A maioria descreve uma sensação de desconforto gastrointestinal e que apresenta resolução em até 12 horas. São poucos os relatos de casos sobre o assunto, porém nenhum atribui as complicações apresentadas diretamente ao transplante. A maioria dos pacientes que apresentaram efeitos adversos eram portadores de doença intestinal pregressa, como doença inflamatória intestinal ou diverticulite <sup>12</sup>.



A relação entre o TMF e a ocorrência de síndrome metabólica foi demonstrada em um estudo que constatou um aumento na sensibilidade à insulina em 6 semanas, e um aumento nas bactérias produtoras de butirato ao transferir a microbiota de doadores magros para indivíduos obesos com SM. Porém, em um estudo de acompanhamento que estendeu o período de observação para 18 semanas após o TMF, a composição da microbiota intestinal e a sensibilidade à insulina retornaram aos níveis basais.

Alguns analisaram se os efeitos benéficos do tratamento farmacológico para o dismetabolismo poderiam ser transferidos para indivíduos com SM por meio do transplante. A metformina, por exemplo, pode promover a proliferação de *Akkermansia muciniphila*, uma bactéria considerada benéfica. Quando o microbioma humano tratado com metformina foi transplantado em camundongos livres de germes com intolerância à glicose, os defeitos de glicose observados foram corrigidos <sup>7</sup>.

### **Considerações Finais**

A partir dos artigos analisados, verificou-se que, a microbiota intestinal, adquirida no início da vida, é a maior e mais variada comunidade de microrganismos do corpo humano, sendo fundamental para a regulação do metabolismo corporal. Este “órgão” metabolicamente ativo exerce um papel significativo na síndrome metabólica. Nesta revisão foram levantados os principais pontos relacionados à síndrome metabólica, diferenças de microbiotas intestinais de acordo com cada indivíduo e o uso de probióticos e prebióticos. Pode-se compreender que a microbiota intestinal exerce um papel significativo na patogênese da síndrome metabólica, como confirmado por estudos realizados tanto em humanos quanto em modelos animais. Diante de tudo que foi visto, conclui-se que os probióticos por sua vez, agem de forma benéfica a saúde, melhorando a restauração da flora intestinal, tendo capacidade de exercer efeitos metabólicos, regulando várias vias metabólicas fisiológicas. Dessa forma, a microbiota intestinal normal é essencial para manter a homeostase do metabolismo lipídico, bem como a dieta é o principal fator que afeta a diversidade de bactérias intestinais, assim podemos entender a importância do papel da microbiota

intestinal para a saúde do ser humano. Além disso, os dados apresentados sugerem que pode existir um microbioma metabolicamente saudável e que o fenótipo associado pode ser transplantado em indivíduos com SM. No entanto, mais estudos com tamanhos de amostra maiores e duração mais longa são necessários para determinar a estabilidade a longo prazo do material do doador e fenótipos associados.

### Referências Bibliográficas

1. Wang P-X, Deng X-R, Zhang C-H, Yuan H-J. Gut microbiota and metabolic syndrome [Internet]. Chinese Medical Jour. 2020 Feb;1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32106124/>
2. Moraes ACF de, Silva IT da, Almeida-Pititto B de, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética [Internet]. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [Internet]. 2014 Jun;58(4):317–27. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/abem/v58n4/0004-2730-abem-58-4-0317.pdf>
3. Jedwab CF, Roston BC de MB, Toge ABF de S, Echeverria IF, Tavares GOG, Alvares MA, et al. The role of probiotics in the immune response and intestinal microbiota of children with celiac disease: a systematic review [Internet]. Rev. Paulista de Pediatria. 2022;40. Available from: <https://www.scielo.br/j/rpp/a/cPFZrdv7V3bPXFZY34H9KVG/?lang=en>
4. Morais MB de, Jacob CMA. The role of probiotics and prebiotics in pediatric practice [Internet]. Jor. de Pediatria. 2006 Nov 6;82(8):189–97. Available from: <https://www.jped.com.br/en-o-papel-dos-probioticos-e-articulo-resumen-X225553606030800>
5. Gadelha CJMU, Bezerra AN. Efeitos dos probióticos no perfil lipídico: revisão sistemática [Internet]. Jor. Vascular Brasileiro [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 31];18. Available from: <https://www.scielo.br/j/jvb/a/KcTPk8JSrTBBpBH5f6Lrj5F/?format=pdf&lang=pt#:~:text=A%20suplementa>

6. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferrì F, Masucci L, Gasbarrini A, et al. The role of diet on gut microbiota composition [Internet]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* [Internet]. 2016 Nov 1;20(22):4742–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27906427/>
7. K D, G H, S D. The gut microbiome and metabolic syndrome [Internet]. *The Jour. of clinical investigation*. 2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573550/>
8. Qi X, Yun C, Pang Y, Qiao J. The impact of the gut microbiota on the reproductive and metabolic endocrine system. *Gut Microbes* [Internet]. 13(1):1894070. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7971312/>
9. Gall M, Farroupilha R, Bairro, José S, Stürmer E, Casasola S, et al. A importância dos probióticos na microbiota intestinal humana Importance of probiotics on the human intestinal microbiota. *Rev. Bras. Nutr. Clin.* [Internet]. 2012;27(4):264–72. Available from: <http://www.braspen.com.br/home/wp-content/uploads/2016/12/artigo-8-4-2014.pdf>
10. Jia X, Xu W, Zhang L, Li X, Wang R, Wu S. Impact of Gut Microbiota and Microbiota-Related Metabolites on Hyperlipidemia [Internet]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021 Aug 19;11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34490132/>
11. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M, Colecchia A. Gut microbiota and metabolic syndrome [Internet]. *World Jour. of Gastroenterology*. 2014;20(43):16079. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25473159/>
12. Messias BA, Franchi BF, Pontes PH, Barbosa Dádám, Viana CAS. Fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infection: state of the art and literature review [Internet]. *Ver. do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* [Internet]. 2018 May 24 [cited 2021 Oct 16];45(2). Available from: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/tT7LzGsGXD5t3xq6GptHSfd/?format=pdf&lang=pt>