

Síndrome Fúngica

Saúde e doença



Editora SBCSaúde

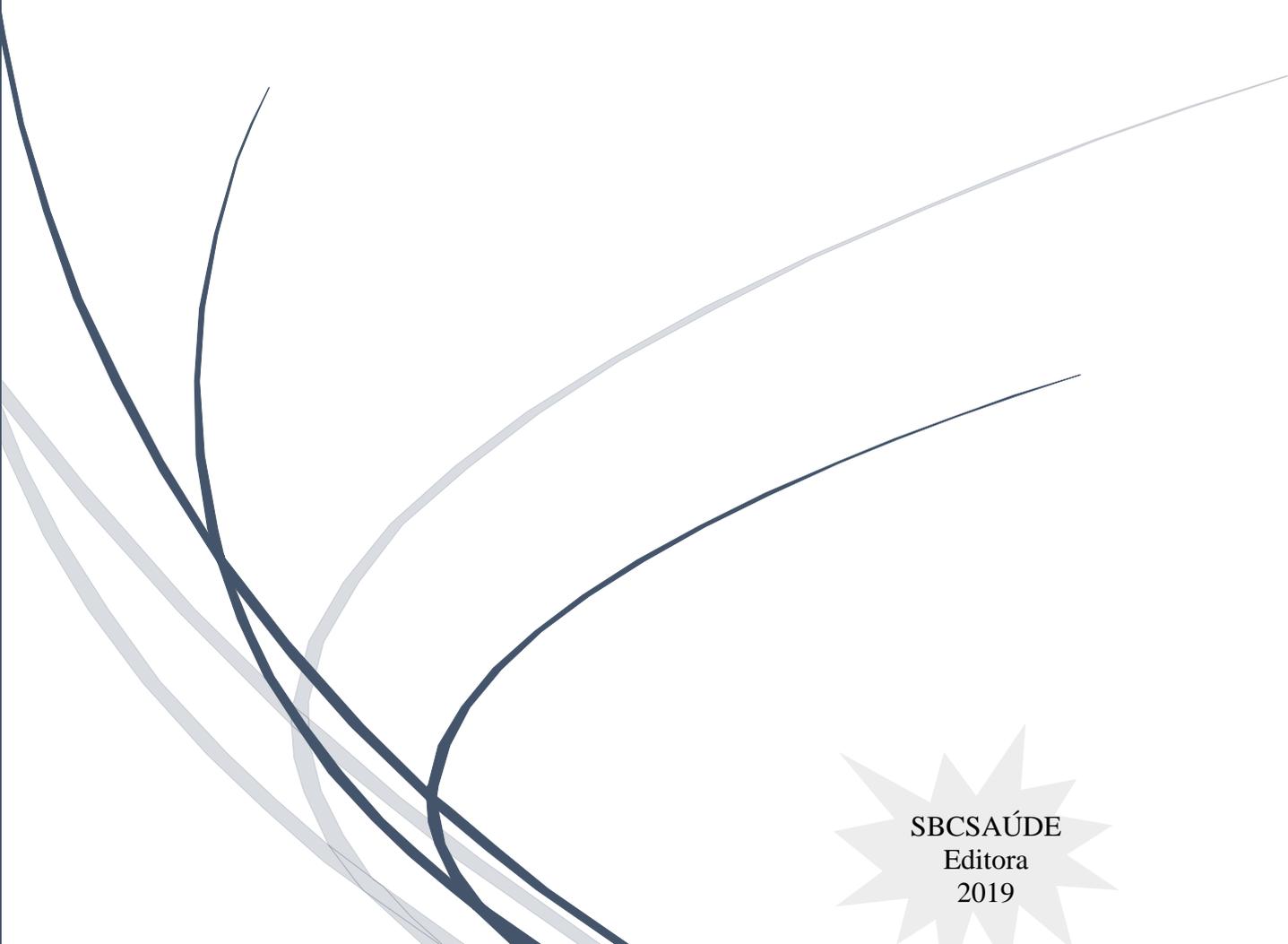
Atualizações sobre síndrome fúngica: saúde e doença

Mônica de Oliveira Santos

Lorena da Motta Silva

Gabriela Rodrigues de Sousa

Lilian Carla Carneiro



SBCSAÚDE
Editora
2019

Copyright © da Editora SBCSaúde Ltda

Diagramação: Editora SBCSaúde
Capa: Bruno Lemes Marques
Revisão: Corpo editorial

DADOS DE CATALOGAÇÃO

S237

Atualizações sobre síndrome fúngica: saúde e doença/ Mônica de Oliveira Santos; Lorena da Motta Silva; Gabriela Rodrigues de Sousa; Lilian Carla Carneiro. 1 ed - Goiânia: SBCSaúde, 2019.

53 p.

Incluída bibliografia

ISBN 978-65-80238-07-1

1. Medicina 2. Genômica 3. Biotecnologia 4. Saúde

Índice para catálogo sistemático

1. Medicina e saúde 610

Editora SBCSaúde: <http://sbcsaude.org.br/>

E-mail address: publicacoes@sbcsaude.org.br

Corpo Editorial

Dr. Aroldo Vieira de Moraes Filho/ UNIFAN - GO

Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto/ UFG - GO

Dr. Ernane Gerre Pereira Bastos/ ULBRA- TO

Dr. Jonas Byk - Universidade Federal de Manaus - AM

Dr. Lucas Silva de Oliveira/ UNB - DF

Dr. Luiz Paulo Araújo dos Santos/ UFG - GO

Dra. Adriana Alves de Meneses Delevedove – UNAERP – SP

Dra. Aline Helena da Silva Cruz/ UFG - GO

Dra. Aline Raquel Voltan/ UNIRV - GO

Dra. Aliny Pereira de Lima/ UFG - GO

Dra. Andrielle de Castilho Fernandes/ UNIFAN - GO

Dra. Carolline Silva Borges/ UFG

Dra. Debora de Jesus Pires/ UEG – GO

Dra. Eria Izumi - UFT do Paraná - Campus de Santa Maria - PR

Dra. Juliana Santana De Curcio/ UFG - GO

Dra. Lilian Carla Carneiro/ UFG - GO

Dra. Mônica de Oliveira Santos/ UFG - GO

Dra. Mônica Santiago Barbosa/ UFG – GO

Dra. Pablinny Moreira Galdino de Carvalho/ UFOB - BA

Dra. Patricia Fernanda Zambuzzi Carvalho/ UFG – GO

Dra. Tereza Cristina Vieira de Rezende/ Universität Basel – Switzerland

Dra. Lara Stefânia Netto de Oliveira Leão – UFG-GO

Marcia Regina Pincerati - Universidade Positivo, Curitiba - PR

Me. Carla Cardoso da Silva/ UNIFAN - GO

Me. Lorena da Motta Silva/ UEG - GO

*Corresponding author:

Dra. Mônica de Oliveira Santos

MSc. Bioquímica e Biologia Molecular

Ph.D Patologia Molecular e Bioquímica

PostDoc. Ciências da Saúde

Universidade Federal de Goiás – UFG

Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP, Goiânia, GO, Brazil.

Phone: +55 62 984234217

<http://lattes.cnpq.br/2413034112726774>

E-mail address: mosbio21@gmail.com

Me. Lorena da Motta Silva

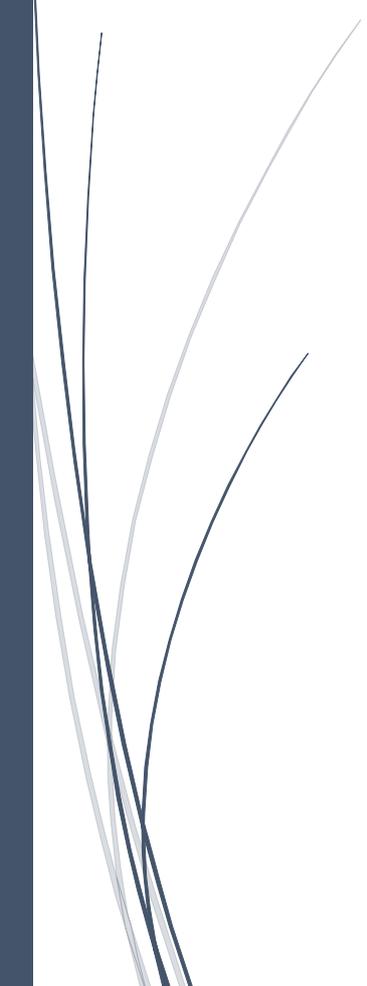
<http://lattes.cnpq.br/4937716131878878>

Esp. Gabriela Rodrigues de Sousa

<http://lattes.cnpq.br/5718374941541388>

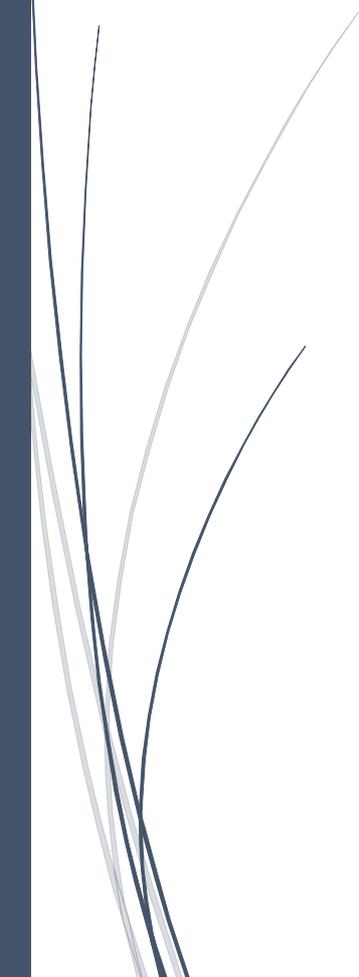
Dra. Lilian Carla Carneiro

<http://lattes.cnpq.br/6506744224041777>



Sumário

<i>Introdução</i>	5
<i>Capítulo 1. Características da Fisiologia do Aparelho Digestivo Humano</i>	6
<i>Capítulo 2. Microbiota do Aparelho Digestivo Humano</i>	18
<i>Capítulo 3. Alterações no metabolismo microbiano no TGI</i>	25
<i>Capítulo 4. Patologias Associadas a Microbiota do Aparelho Digestivo Humano</i>	31
<i>Capítulo 5. Características específicas da síndrome fúngica</i>	39
<i>Capítulo 6. Profilaxia e Tratamento da Disbiose</i>	44



Introdução

Mônica de Oliveira Santos

O organismo humano é hospedeiro de centenas de diferentes microrganismos que o colonizam e estabelecem diferentes associações como o comensalismo, saprofitismo ou o parasitismo.

O trato gastro intestinal humano (TGI) constitui-se de vários microambientes estabelecidos por alterações, na temperatura, pH, concentrações de íons, metabólitos, enzimas, gases, entre outros. Dessa forma, diferentes gêneros de bactérias, fungos e vírus foram identificados ao longo do TGI humano.

O interesse na microbiota intestinal vem aumentando nos últimos anos e vários estudos vêm demonstrando diferentes contribuições desses microrganismos no metabolismo e saúde ou doença do corpo.

Compreender quais microrganismos e como eles atuam no intestino humano é fundamental para a manutenção de um equilíbrio dinâmico e saudável. Estabelecer bons hábitos nutricionais aliados ao conhecimento genético, a prevenção e o tratamento de processos inflamatórios intestinais podem evitar que doenças inflamatórias e autoimunes se desenvolvam no organismo, como demonstram estudos recentes.

Capítulo 1. Características da Fisiologia do Aparelho Digestivo Humano

Lorena da Motta Silva

Mônica de Oliveira Santos

O trato gastrointestinal tem funções de digestão e a absorção de nutrientes. Dentre suas principais características estão as de motilidade do alimento pelo trato alimentar desde a boca em direção ao reto. Nesse percurso, a secreção de soluções digestivas é realizada, como a secreção das glândulas salivares e do pâncreas, a absorção de água e diversos eletrólitos e substâncias como as vitaminas. Esse sistema é controlado pelo sistema nervoso e sofre diversas influências hormonais.

O lúmen intestinal é de grande importância na digestão, nele nutrientes, eletrólitos e água são absorvidos e transportados pela corrente sanguínea.

- Composição histológica do trato gastrointestinal

Através de um corte transversal, podemos observar que a parede do trato gastrointestinal tem quatro camadas. De dentro para fora tem a mucosa, a submucosa, camada muscular lisa, camada lisa longitudinal e a serosa, figura 01.

O tubo digestivo é constituído de várias camadas histológicas, sendo essas camadas inervadas pelo sistema nervoso entérico e moduladas por nervos simpáticos e parassimpáticos. Essas estruturas também são supridas por fibras sensitivas. Feixes esparsos de fibras de músculos lisos, a muscular da mucosa, nas camadas mais profundas da mucosa. As funções motoras do intestino são realizadas pelas diferentes camadas de músculos lisos, figura 02.

Um tecido conjuntivo bastante vascularizado que contém glândulas, vasos linfáticos e nódulos linfóides e tecido linfóide (MALT) compõe o lúmen do tubo digestivo.

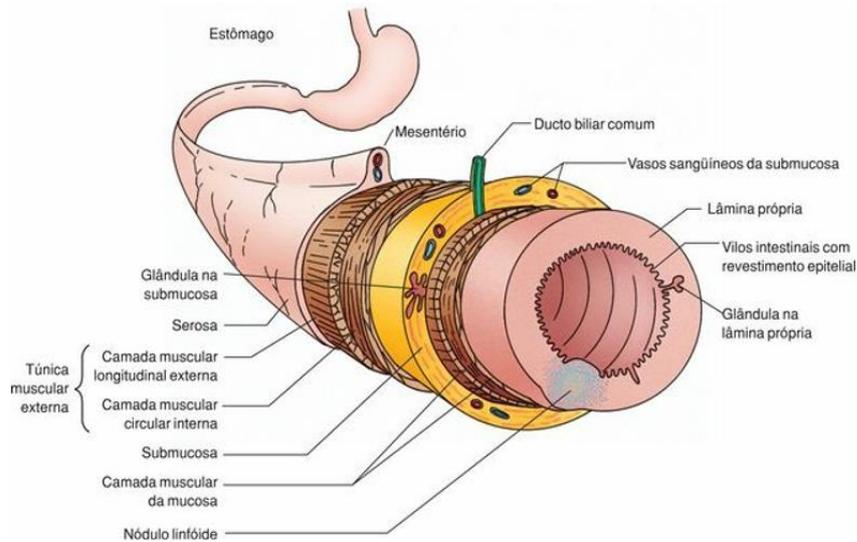


Figura 01: Representação esquemática das túnica (camadas) do tubo digestivo e suas respectivas subcamadas.

A motilidade do trato gastrointestinal é realizada por duas camadas de musculatura lisa, o músculo circular e o músculo longitudinal, que se interpoem entre a submucosa e a serosa, figura 02. Uma camada de tecido conjuntivo fibroelástico e mais fibroso circunda a mucosa sendo chamada de submucosa. Essa camada é composta por colágeno, elastina, glândulas e vasos sanguíneos do trato gastrointestinal.

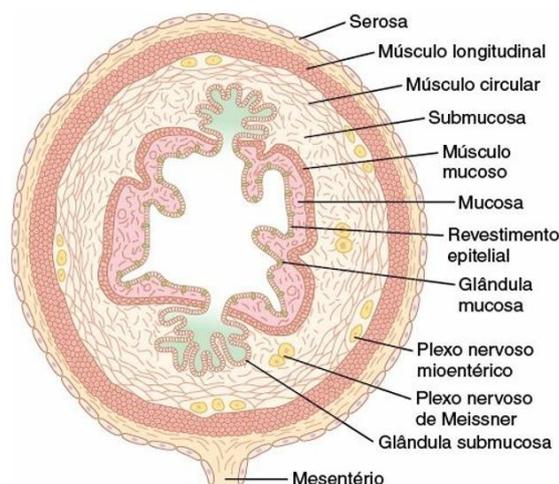


Figura 02: Esquema de uma corte transversal do intestino. Esquema da organização das camadas dos órgãos tubulares.

O músculo liso em uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa compõe a túnica muscular externa. A serosa e adventícia é uma delgada camada de tecido conjuntivo que envolve a túnica muscular externa.

- Atividade e controle do sistema nervoso no TGI

O sistema nervoso entérico e os componentes simpático e parassimpático constituem o tubo digestivo. O principal fator controlador é o sistema nervoso entérico. O sistema nervoso do trato gastrointestinal é composto por um plexo submucoso e o plexo mientérico. Neurônios liberam transmissores de varicosidades ao longo do comprimento de seus axônios.

Pela inervação parassimpática ocorrem os movimentos de peristalse, os movimentos que inibem os músculos dos esfíncteres e estimula a atividade secretora. Já as fibras simpáticas são vasomotoras, controlando o fluxo sanguíneo para o tubo digestivo, figura 03.

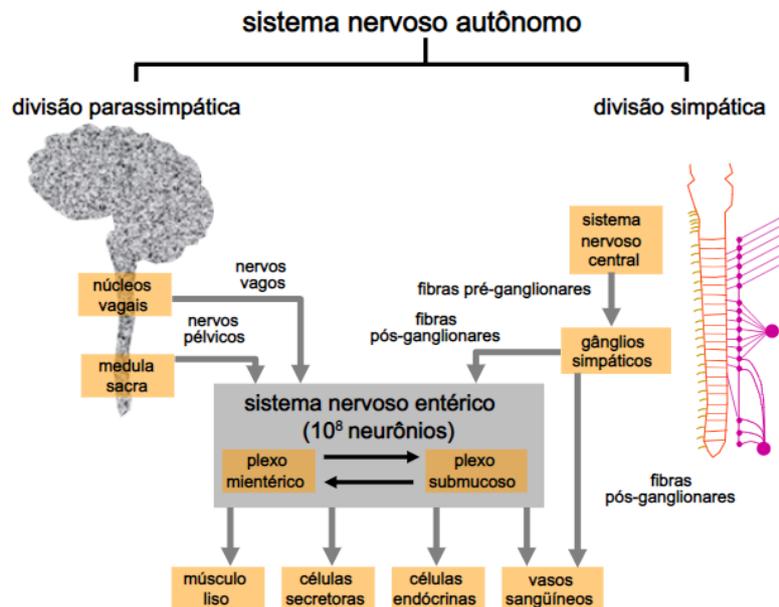


Figura 03: Esquema do sistema neural geral do TGI.

O plexo mientérico controla quase todos os movimentos gastrointestinais (está espalhado por todo o TGI), enquanto o plexo submucoso controla basicamente o fluxo sanguíneo local e a secreção gastrointestinal.

- **Movimentos peristálticos**

O peristaltismo é um movimento básico de propulsão do trato gastrointestinal. Este movimento é propriedade inerente a muitos tubos de músculo liso. Esse processo também ocorre nos ductos biliares, nos ductos glandulares, nos ureteres e em muitos tubos de músculos lisos do corpo.

A distensão do trato gastrointestinal é um estímulo usual do peristaltismo intestinal. Essa distensão da parede estimula o sistema nervoso entérico a provocar a contração da parede fazendo surgir um anel contrátil que inicia o movimento peristáltico, figura 03.

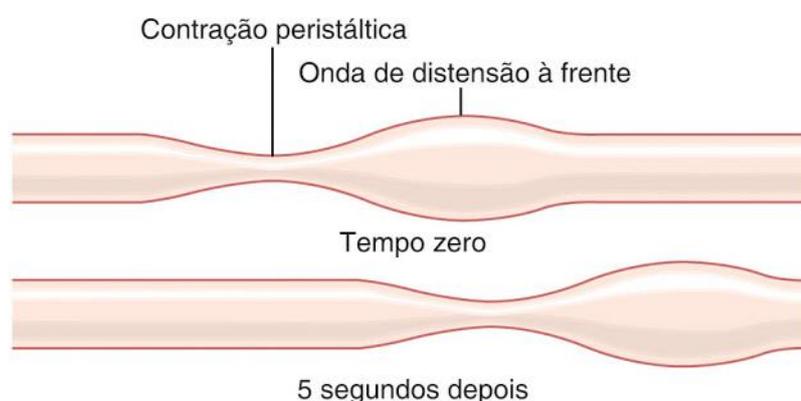


Figura 03: Esquema do peristaltismo que ocorre no TGI.

No trato gastrointestinal ocorrem dois tipos de movimentos: Os movimentos propulsivos, que fazem com que o alimento percorra o trato com velocidade apropriada para que ocorram a digestão e a absorção; e os movimentos de mistura, que mantêm os conteúdos intestinais bem misturados o tempo.

Estímulos como a irritação química ou física do revestimento epitelial do intestino podem deflagrar o peristaltismo. Sendo assim, intensos sinais nervosos parassimpáticos para o intestino provocarão forte peristaltismo.

- Características da digestão pelo TGI

A deglutição é um processo que envolve algumas fases sendo facilitada pela secreção de saliva e pelo movimento muscular. Na primeira fase o bolo alimentar é transportado para a parte oral da faringe depois involuntariamente da faringe para a parte esofágica. O “bolo alimentar” se move pelas partes oral e laríngea da faringe. Logo depois passa para o estômago, onde ocorre parte da digestão dos alimentos.

O esôfago, que mede aproximadamente 25 cm de comprimento, tem função de transportar o bolo alimentar da orofaringe para o estômago.

O estômago é um alargamento do canal alimentar que liga o esôfago ao duodeno, figura 04. Várias são as funções dessa estrutura como servir como uma câmara de mistura e reservatório de retenção, o armazenamento de grande quantidade de alimento, o misturar de alimentos com secreções gástricas até formar o quimo até o esvaziar seu para o intestino delgado.

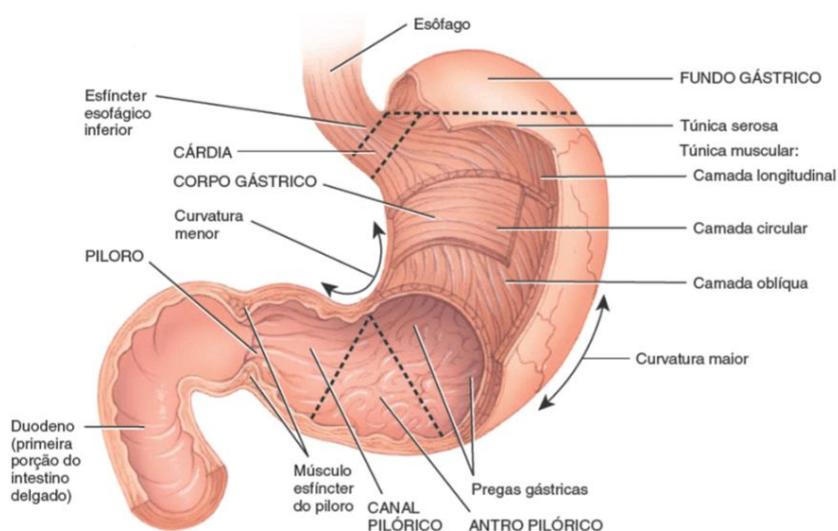


Figura 04: Esquema das estruturas e regiões do estômago humano.

O estômago distende até o limite, de 0,8 a 1,5 litros. Minutos depois do alimento entrar no estômago ondas de peristaltismos passam pelo estômago de 15 a 25s. Secreções de várias glândulas gástricas fluem para cada cripta gástrica e, em seguida, para dentro do lúmen do estômago. Glândulas gástricas secretam sucos digestivos no estômago entrando imediatamente em contato com a porção do alimento. Ondas constritivas peristálticas são desencadeadas pelo ritmo elétrico. À medida que essas ondas progredem ganham intensidade gerando potente potencial de ação peristáltica. Assim a retropulsão ocorre como um mecanismo de mistura extremamente importante no estômago.

Os alimentos podem permanecer no fundo gástrico durante aproximadamente 1 h sem serem misturados ao suco gástrico. A digestão inicia pela amilase salivar nas glândulas da saliva. A mistura do quimo com o suco gástrico ácido inativa a amilase salivar e ativa a lipase lingual, que começa a digerir os triglicerídeos.

Células parietais secretam HCl, sendo estimuladas por várias fontes como da Acetilcolinas liberadas pelos neurônios parassimpáticos. A secreção de HCl também é estimulado pela produção de gastrina. Acetilcolina e a gastrina estimulam as células parietais a secretar mais HCl na presença de histamina.

Esse HCl dá acidez ao estômago, função importante para ocorrer diversas atividades fisiológicas e matar muitos microrganismos. O HCl desnatura parcialmente as proteínas dos alimentos e estimula a secreção de hormônios que promovem o fluxo da bile e do suco pancreático.

A digestão de proteínas inicia no estômago, sendo a pepsina responsável por esse processo. Essa enzima rompe ligações peptídicas com mais eficiência em ambiente ácido. A lipase gástrica é outra enzima estomacal que cliva os triglicerídeos do alimento.

No estômago uma pequena quantidade de nutrientes é absorvida devido ao fato de suas células epiteliais serem impermeáveis em maior parte de materiais. Água, íons e ácidos graxos de cadeia curta, alguns fármacos e álcool são pouco absorvidos pelas células das mucosas do estômago. Dentro de 2 a 4 h após a ingestão de uma refeição, o estômago já esvaziou seu conteúdo para o duodeno.

No Intestino Delgado ocorre a maior parte da digestão e absorção de nutrientes. Seu comprimento, entre 2,5 a 3m em uma pessoa viva, fornece uma grande área de superfície para a digestão e absorção. Essa estrutura é dividida em três regiões, sendo a primeira o duodeno, região mais curta, logo após o jejuno e o íleo.

Na estrutura do intestino delgado, a camada epitelial é composta por epitélio colunar simples, figura 05. Células absorptivas desse epitélio liberam enzimas que digerem o alimento. Produtos da digestão são absorvidas nas microvilosidades. Fendas profundas são revestidas por epitélio glandular que originam as glândulas intestinais ou criptas de Lieberkühn, responsáveis por liberar suco intestinal. Células de Paneth secretam lisozimas que é extremamente bactericida. Três tipos de células enteroendócrinas compõe esse intestino secretando hormônios como a secretina, colecistocinina e polipeptídeo inibidor gástrico.

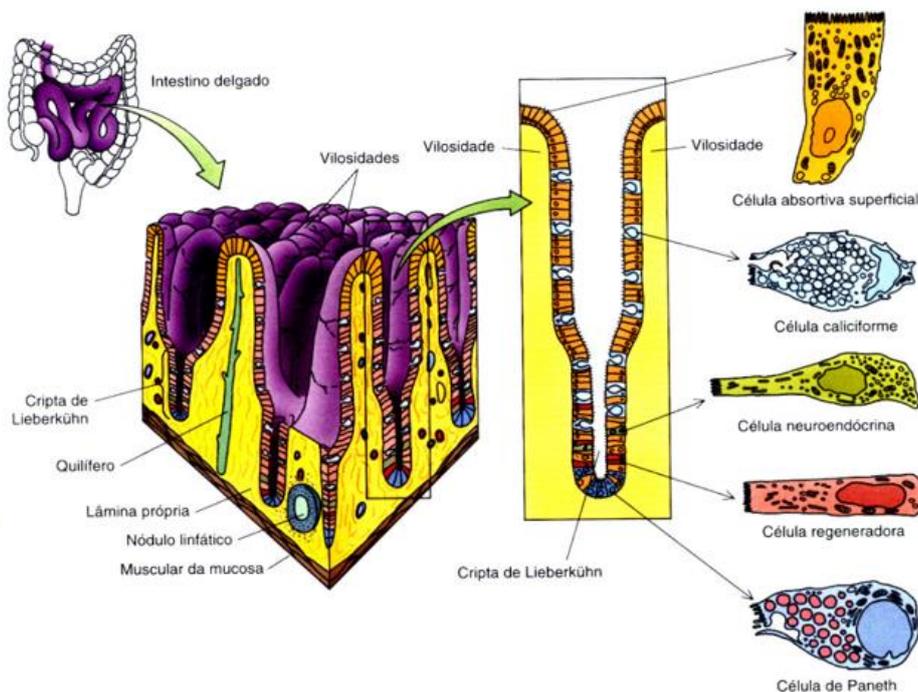


Figura 05: Esquema das estruturas e células do intestino delgado humano.

Na lâmina própria da túnica mucosa do intestino delgado há um tecido linfoide denominado de MALT. No íleo há grupos de nódulos linfáticos agregados.

No intestino delgado há pregas circulares, vilosidades e microvilosidades como uma projeção com 20 a 30 filamentos e actina. Nessa microvilosidades há células com borda em escova que contém várias enzimas com funções digestórias. Diversas enzimas digestórias são sintetizadas pelas células das vilosidades, são elas: α -dextrinase, maltase, sacarase e lactase que ajudam a digerir nutrientes do quimo.

Integrantes do suco intestinal tem pH alcalino devido a concentração de íons bicarbonato e juntamente com o suco pancreático facilitam a absorção de nutrientes originados do quimo.

No intestino delgado há um complexo mioelétrico migratório responsáveis pelos movimentos peristálticos que iniciam na parte inferior do estômago e empurra o quimo para frente. Esse complexo desce lentamente pelo intestino delgado alcançando o íleo entre 90 e 120 minutos, assim o quimo permanece no intestino delgado entre 3 e 5 horas.

Nesse compartimento também há segmentações que misturam o quimo aos sucos digestórios, fibras musculares que circundam o meio de cada segmento contraem e logo em seguida relaxam fazendo com que o quimo se locomova de trás para frente, sendo no duodeno rapidamente esse processo ficando lento ao decorrer do percurso intestinal, sendo no íleo mais lento.

A digestão de carboidratos, proteínas e lipídios no intestino delgado é favorecido pelo suco pancreático, pela bile e pelo suco intestinal. Amidos são digeridos pela amilase pancreática, lembrando que está não influencia na digestão de fibra vegetal a celulose. Após essa digestão a α -dextrinas liberadas pelas bordas em escova. Três enzimas da borda em escova digerem os dissacarídeos em monossacarídeos. Assim a digestão de carboidratos termina com a produção de monossacarídeo.

A digestão de proteínas que inicia no estômago com ação da pepsina e é completada por duas peptidases das células na borda em escova.

A digestão de lipídios ocorre por três enzimas: a lipase lingual, a lipase gástrica e a lipase pancreática que faz a maior parte dessa digestão, no intestino delgado. A bile contém sais biliares, de natureza anfipática que emulsifica glóbulos lipídicos, assim aumenta a área de superfície possibilitando a ação da lipase pancreática.

Quando os alimentos já em forma de monossacarídeos, ácidos graxos, glicerol, aminoácidos individuais ocorre a absorção pelas células epiteliais absorptivas. Em uma grande porcentagem, por volta de 90% dos nutrientes ocorrem no Intestino Delgado por meio de difusão, difusão facilitada, osmose e transporte ativo.

Aproximadamente 9 litros de líquido entram no intestino delgado, absorvendo assim mais de 90% desses compostos por via osmose por meio de células absorptivas, o restante passa pelo intestino grosso. A absorção de água depende da absorção de eletrólitos e nutrientes para manter um equilíbrio osmótico.

Já o intestino grosso, parte terminal do sistema gastrointestinal, sendo sua função de conclusão e absorção do processo digestivo. Ainda há a produção de determinadas vitaminas, formação de fezes e sua expulsão.

As quatro camadas típicas do canal alimentar compõem a parede desse intestino. Seu epitélio também contém células absorptivas que atuam na absorção de água. Um muco é secretado pelas células caliciformes lubrificando assim o colo intestinal. Nódulos linfáticos também são encontrados na lâmina própria.

O quimo faz passagem do íleo para o ceco com controle pelo reflexo gastroileal que intensifica o peristaltismo. O relaxamento do óstio também se deve a liberação do hormônio gastrina durante a formação do bolo alimentar.

O alimento passa pelo íleo, ceco e acumula no colo ascendente. Saculações do colo, vão ocorrendo devido à agitação da passagem de alimentos. Essas saculações vão distendendo e após um limiar promovem a contração de paredes. O peristaltismo começa na metade do colo transversal levando o conteúdo para o reto.

No intestino grosso ocorre ação de bactérias no colo responsáveis pela fase final da digestão. A ação dessas bactérias é de extrema importância por fermentarem nutrientes como os carboidratos. Ocorre a liberação de gases como hidrogênio, dióxido de carbono e gases metano, contribuindo para a formação de flatos no colo.

Aminoácidos são obtidos também pela ação das bactérias sobre as proteínas restantes. Decompõe a bilirrubina em pigmentos que dão coloração às fezes. Assim vários produtos bacterianos são absorvidos pelo colo, incluindo várias vitaminas necessárias para o metabolismo normal.

O aparecimento dos movimentos de massa depois das refeições é facilitado por reflexos gastrocólicos e duodenocólicos. Haustrações, grandes constrições circulares são movimentos de mistura no intestino grosso. A ténias cólicas, que é o músculo longitudinal do cólon, se contrai. Cada haustração normalmente atinge a intensidade máxima em cerca de 30 segundos e desaparece nos próximos 60 segundos. Os reflexos são transmitidos, em maior parte por meio do sistema nervoso autônomo. Quando as terminações nervosas no reto são estimuladas, os sinais são transmitidos para a medula espinal e de volta ao cólon descendente, sigmoide, reto e ânus, por fibras nervosas parassimpáticas nos nervos pélvicos. Esses sinais parassimpáticos intensificam bastante as ondas peristálticas e relaxam o esfíncter anal interno, convertendo, assim, o reflexo de defecação miontérico intrínseco de efeito fraco a processo intenso de defecação que, por vezes, é efetivo para o esvaziamento do intestino grosso compreendido entre a curvatura esplênica do cólon até o ânus.

Referências

Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 691–701.

Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014; 5: 427.

Arumugam M, Raes J, Pelletier E *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174–80.

Aziz Q, Dore J, Emmanuel A, Guarner F, Quigley EMM. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 4–15.

Azpiroz F, Malagelada JR. The pathogenesis of bloating and visible distension in irritable bowel syndrome *Gastroenterol. Clin North Am* 2005; 34: 257–69.

Blaser MJ. The microbiome revolution. *J Clin Invest.* 2014; 124: 4162-5.

Cain AM, Karpa KD. Clinical utility of probiotics in inflammatory bowel disease. *Altern Ther Health Med* 2011; 17: 72–9.

Chassard C, Dapoigny M, Scott KP et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 828–38.

Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488: 178–84.

Dave M, Higgins PD, Middha S, Rioux KP. The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res.* 2012; 160: 246-57.

De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 14691–6.

Flint, H.J., S.H. Duncan, K.P. Scott, and P. Louis. 2007. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ. Microbiol.* 9:1101– 1111.

Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 13780–5.

Furet JP, Kong LC, Tap J et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010; 59: 3049–57.

Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev.* 2015; 73: 32-40.

Goulet, O. (2015). Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutrition Reviews*, 73(S1):32–40.

- Guarnier F. The enteric microbiota. In: Granger DN, Granger J, Morgan & Claypool Life Sciences, eds. Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function to Disease. USA: Morgan & Clay pool Life Sciences Publishers, 2011: 1–77.
- Iqbal S, Quigley EM. Progress in our understanding of the Gut Microbiome: Implications for the Clinician. *Curr Gastroenterol. Rep.* 2016; 18: 49-57.
- Jeffery IB, O'Toole PW, O'hman L et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012; 61: 997–1006.
- Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2369-79.
- Madigan, M.T., Martinko, J.M., Dunlap, P.V., Clark, D.P. (2009). *Brock – Biology of Microorganisms* (12th). San Francisco:Pearson Education.
- Mélanie G. Gareau, Philip M. Sherman and W. Allan Walker. probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. 7: 503–514.
- Moraes, A.C.F. (2014). Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 58(4): 317-327.
- Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1669–74.
- Purchiaroni, F. *et al.* (2013). The role of intestinal microbiota and the immune system. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 17: 323-333.
- Quigley EM. Gut microbiota and the role of probiotics in therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11: 593– 603.
- Quigley EM. Prebiotics and probiotics; modifying and mining the microbiota. *Pharmacol Res* 2010; 61: 213–8.
- Rajilic-Stojanovic, M., and W.M. de Vos. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol.* 2014 Rev. 38: 996–1047.
- Robles-Alonso V, Guarner F. Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota. *Nutr Hosp.* 2013; 28: 553-7.
- Saavedra JM, Dattilo AM. Early development of intestinal microbiota: implications for future health. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012; 41: 717-31.
- Sekirov, *et al.* (2010). Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev*, 90: 859–904.
- Sorokulova, I. Preclinical testing in the development of probiotics: a regulatory perspective with *Bacillus* strains as an example. *Clin. Infect. Dis.* 2008. 46 (Suppl. 2), S92–S95.

Capítulo 2. Microbiota do Aparelho Digestivo Humano

Lilian Carla Carneiro

Gabriela Rodrigues de Sousa

Mônica de Oliveira Santos

A microbiota gastrointestinal humana é composta por um grupo de microrganismos que vivem no trato digestivo. Eles realizam metabolismo ativo e colonizam o local logo após o nascimento da criança (Blaser, 2014). A microbiota possui uma associação de simbiose com o organismo humano, resultando na manutenção de condições imunológicas, metabólicas, funções motoras, bem como a correta digestão de nutrientes e a absorção dos mesmos (Goulet, 2015).

A microbiota protege contra agentes agressivos, competindo com patógenos por nutrientes e sítios de ligação, produzindo substâncias inibitórias e impedindo a penetração destas substâncias na mucosa intestinal (Lynch e Pedersen, 2016). Estudar a microbiota intestinal trás contribuições para a correlação de saúde e doença referente ao organismo humano. As pesquisas que surgem trás várias possibilidades de conhecimentos a serem explorados. Há algumas hipóteses descritas em artigos, sobre a atividade funcional das bactérias presentes no intestino e quais as possibilidades de se manterem em equilíbrio (Aziz, et al., 2013).

A colonização do trato gastrointestinal inicia sua formação no momento do nascimento e durante os diferentes estágios de vida essa microbiota continua a desenvolver, modificando os microrganismos prevalentes. Há registros de que nessa parte do organismo aloja uma diversidade de gênero/espécies bacterianas que compreende aproximadamente 5000 táxons, sendo compostos em sua maioria por *Bacteroidetes* e *Firmicutes* que podem variar em composição de acordo com a idade, comprimento do trato gastro intestinal e sexo. A estabilidade dos microrganismos em se estabelecer nesse local pode ser influenciada por variações ambientais ao longo do tempo (Vanhoutte et al., 2004).

A distribuição da microbiota intestinal varia de acordo à sua localização no tubo digestivo (Robles-Alonso e Guarner, 2013). No estômago e duodeno, devido à presença de suco gástrico ácido e pancreático e das enzimas; a

densidade bacteriana é bastante baixa. Essa densidade aumenta gradualmente no intestino delgado distal, atingindo sua maior concentração no cólon (Dave et al., 2012).

Um desequilíbrio da microbiota pode interferir na motilidade e na permeabilidade intestinal, na função visceral e na resposta imune (Arrieta et al., 2014). Determinadas alterações que ocorrem tanto no sistema imune quanto no sistema metabólico do hospedeiro, podem estimular o aparecimento de doenças como diabetes, obesidade, doenças neurológicas e doenças autoimunes (Saavedra e Dattilo, 2012). Outros estudos demonstraram a influência da microbiota na origem de doenças como síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, esteato-hepatite não alcoólica e neoplasias digestivas (Iqbal e Quigley, 2016).

- Composição da microbiota intestinal

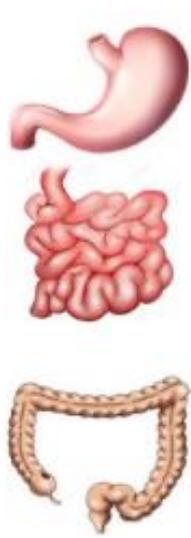
Padrões gerais de enterotipos que compõem a microbiota intestinal ajudam a discernir entre as populações microbianas, independentemente do país onde o indivíduo reside. Essa afirmação é baseada em estudos que indicam o equilíbrio simbiótico entre a microbiota do intestino e o hospedeiro, sugerindo a existência de enterotipos onde as proporções relativas destes estão bem definidas, presumivelmente com base em capacidades metabólicas de cada comunidade microbiana (Wu, 2011).

A diversidade de microbiomas é influenciada por vários fatores, tais como microrganismos geneticamente relacionados (Turnbaugh e Gordon, 2009), idade semelhante (Woodmansey, 2007) e dietas comuns (incluindo as influências de etnia e geografia) (Flint et al., 2007). Foram realizadas tentativas para cultivar a microbiota intestinal representativa, para obter uma melhor compreensão do relacionamento entre a atividade funcional de cada gênero/espécie (Rajilic-Stojanovic e de Vos, 2014). Tais estudos permitem obter informações sobre bactérias, fungos e vírus. Embora fungos, arqueas e vírus são considerados raros na composição da microbiota, eles apresentam um impacto significativo na saúde do hospedeiro.

- Diversidade bacteriana

Os Firmicutes, os Bacteroidetes e as Proteobacteria, são predominantes no intestino. Esses filos bacterianos auxiliam na absorção e na degradação dos nutrientes. Os Firmicutes incluem os *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Faecalibacterium* spp., *Roseburia* spp. e *Ruminococcus* spp. Os Bacteroidetes incluem bactérias pertencentes ao gênero *Bacteroides* spp. e gênero *Prevotella* spp. O principal gênero pertencendo ao filo Actinobacteria no intestino humano é *Bifidobacterium* spp (Arumugam et al., 2011).

Em adultos pode ser frequente o encontro de *Bifidobacterium* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. e *Eubacterium*. Em menor frequência pode ser encontrados os gêneros *Lactobacillus* spp., *Escherichia* spp., *Enterobacter* spp., *Streptococcus* spp. e *Klebsiella* spp, como visto na figura 06.



Órgão		Concentração total de bactérias (células por grama)	Bactérias principais
Estômago	pH=2	10 ¹	<i>Helicobacter</i> Bactérias Gram-positivas Proteobacteria Bacteroidetes Actinobacteria
Intestino delgado	Duodeno	10 ²	Fusobacteria
	jejuno	10 ⁴	Enterococci Lactobacilli
	Íleo	10 ⁷	Bacteroides
Intestino grosso	cólon	10 ¹²	<i>Bifidobacterium</i> <i>Clostridium</i> Enterobacteria <i>Enterococcus</i> <i>Escherichia</i> <i>Eubacterium</i> Bacterias Gram-positivas <i>Klebsiella</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Methanobrevibacter</i> <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Proteus</i> <i>Ruminococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>Streptococcus</i>

Figura 06: Representação das principais bactérias no organismo no TGI humano.

- **Diversidade fúngica**

Considera-se que os fungos compreendem aproximadamente 0,03% do microbioma fecal (Ott et al., 2008); proporcionalmente os fungos são 3.300 vezes menos abundantes e menos diversos quando comparado com as bactérias (Scanlan et al., 2006). Estudos revelaram a presença de aproximadamente 267 gêneros fúngicos no intestino humano (Suhr et al., 2015), por outro lado, há trabalho que relatou 221 gêneros fúngicos (Gouba e Drancourt, 2015). Nota-se alta variabilidade fúngica entre os indivíduos. O gênero *Candida* spp. foi relatado como o mais comum (Scanlan et al., 2006) e o mais frequente, seguido de *Saccharomyces* spp. e *Cladosporium* spp. (Hoffmann, 2013).

Pesquisa desenvolvida na Espanha demonstrou que o *Mucor* spp. é frequente na população (Mar Rodríguez et al., 2015); entre os vegetarianos estudados, os fungos mais comuns foram *Fusarium* spp., *Malassezia* spp., *Penicillium* spp. e *Aspergillus* spp (Suhr et al., 2016). Alguns fungos podem estar presentes em taxas elevadas no intestino humano, a presença destes é devido a fontes ambientais tais como a água, local onde eles podem ser comumente encontrados. Gêneros como *Penicillium* spp. e *Aspergillus* spp., não são residentes no intestino (Gouba et al., 2014).

A maioria das espécies de fungos encontrados em organismos humanos parecem ser fungos transitórios ou ambientais e não podem colonizar o intestino, sendo frequentemente encontrados em um único estudo e / ou apenas em um hospedeiro. Há relatos de que a comunidade fúngica é instável e de que apenas 20% dos fungos isolados em primeira coleta, são identificados novamente após quatro meses (Hallen-Adams et al., 2015).

Alguns fungos estão associados a processos inflamatórios, como o *Malassezia sympodialis* que é conhecido por secretar alérgenos potentes que podem aumentar a inflamação local na parte lesada do intestino de pacientes com DII. Dados recentes mostram que *M. sympodialis* pode ativar os mastócitos para liberar leucotrienos cisteínicos e aumentar a resposta da IgE dos mastócitos, o que poderia contribuir para a inflamação.

Trabalhos recentes demonstram que a microbiota fúngica é distorcida em doenças inflamatórias intestinais, com um aumento na razão de

Basidiomycota/ Ascomycota, uma proporção diminuída de *Saccharomyces cerevisiae* e uma proporção aumentada de *Candida albicans*.

- Diversidade viral

Há poucos estudos sobre a presença de vírus no microbioma humano e as informações disponíveis são limitadas (Reyes et al., 2012). Esse desconhecimento contribuiu para as dificuldades em associar a presença destes com as atividades no trato gastrointestinal (Manrique et al., 2016). Estudos demonstram que tem aumentado o número de poliomavírus, há relatos de terem sido identificados 13 espécies (alguns que causam doenças e outros que não causam) (DeCaprio et al., 2013). As comunidades virais são principalmente constituídas por 90% de bacteriófagos, enquanto os vírus eucarióticos representam aproximadamente 10% (Rascovan et al., 2016).

Os bebês apresentam a maior diversidade de fagos, essa variabilidade diminui com o avançar da idade (Lim et al., 2016). De acordo com a literatura, a atividade funcional dos vírus no trato gastro intestinal humano é: aumentar a aptidão bacteriana como fontes de informação (por exemplo, a fonte de genes de resistência a antibióticos), para aumentar a imunidade das bactérias ou do hospedeiro humano e proteger contra patógenos (Columpsi et al., 2016).

- Diversidade Archaea

O gênero mais comumente relatado de Archaea e que tem sido encontrado no trato gastrointestinal é a *Methanobrevibacter* spp. (Gaci et al., 2014). Outros gêneros que também foram detectados são *Methanosphaera* spp. (Dridi et al., 2011), *Nitrososphaera* spp., *Thermogynomonas* spp., e *Thermoplasma* spp. (Hoffmann et al., 2013) e as novas espécies candidatas, *Methanomethylophilus alvus* (Borrel et al., 2012). Diferenças nas amostras de microbioma de Archaea podem ser devidas ao método utilizado (Dridi et al., 2011) e/ou relações complexas com outra microbiota. As espécies, *Methanobrevibacter* e *Nitrososphaera*, demonstraram previamente ser

mutuamente exclusiva e potencialmente relacionada à ingestão de carboidratos (Hoffmann et al., 2013).

Referências

Almeida-Bittencourt, P. A. D.; Ribeiro, P. S. A.; Naves, M. M. V. Estratégias de atuação do nutricionista em consultoria alimentar e nutricional da família. *Rev. Nutr.* Vol. 22. Núm. 6. p.919-927. 2009.

Bedani, R., & Rossi, E. A. (2009). Microbiota intestinal e probióticos: implicações sobre o câncer de cólon. *Jornal Português de Gastrenterologia*, 16(1), 19-28.

Brahe LK, Astrup A, Larsen LH. Can We Prevent Obesity-Related Metabolic Diseases by Dietary Modulation of the Gut Microbiota? *Adv Nutr.* 2016;7:90-101.

Catapani, W. R. (2004). Conceitos atuais em síndrome do intestino irritável. *Arquivos Médicos do ABC*, 29(1).

Claesson, M. J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., ... & Stanton, C. (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement 1), 4586-4591.

Di Mauro A, Neu J, Riezzo G, Raimondi F, Martinelli D, Francavilla R, et al. Gastrointestinal function development and microbiota. *Ital J Pediatr.* 2013;39:15.

Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans AD (2002) Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol* 68:219–226.

Galdino, J. J., Oselame, G. B., Oselame, C. D. S., & Neves, E. B. (2016). Questionário de rastreamento metabólico voltado a disbiose intestinal em profissionais de Enfermagem. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, 10(57), 117-122.

Gibson PR, Sheperd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:252-8.

Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev.* 2015;73:32-40.

Lacerda, F. V., & Pacheco, M. T. T. (2006). A ação das fibras alimentares na prevenção da constipação intestinal. *Universidade do Vale do Paraíba*.

Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016;375:2369-79.

MAZZA, G. Alimentos funcionales: aspectos bioquímicos y de procesado. Zaragoza: Editora Acribia, 2000.

Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO(2007) Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* **5**:e177

PASSOS, M. D. C. F., & MORAES-FILHO, J. P. (2017). Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arquivos de gastroenterologia*, *54*(3), 255-262.

Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JI: Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2008, 3 (6): 417-27. 10.1016/j.chom.2008.05.001.

Portela-Cidade, J. P., Borges-Canha, M., Leite-Moreira, A. F., & Pimentel-Nunes, P. (2015). Systematic review of the relation between intestinal microbiota and toll-like receptors in the metabolic syndrome: what do we know so far?. *GE Portuguese journal of gastroenterology*, *22*(6), 240-258.

REIS, N. T. *Nutrição Clínica: Sistema Digestório*. Rio de Janeiro: Rubio, 2003. 294p.

Robles-Alonso V, Guarner F. Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota. *Nutr Hosp*. 2013;28:553-7.

Round JL, Mazmanian SK: The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009, 9 (5): 313-23. 10.1038/nri2515.

Sommer F, Backhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11:227-38.

Vandenplas, Y., Huys, G., & Daube, G. (2015). Probiotics: an update. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, *91*(1), 6-21.

Vizzotto, M., KROLOW, A., & Teixeira, F. C. (2010). Alimentos funcionais: conceitos básicos. *Embrapa Clima Temperado-Documentos (INFOTECA-E)*.

Zoetendal EG, Akkermans AD, De Vos WM (1998) Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Appl Environ Microbiol* **64**:3854–3859.

Capítulo 3. Alterações no metabolismo microbiano no TGI

Lorena da Motta Silva

Mônica de Oliveira Santos

O aparelho digestivo recebe importantes estímulos fisiológicos ao receber e metabolizar os alimentos. O sistema nervoso entérico coordena importantes e fundamentais funções como a motilidade, a secreção de enzimas e hormônios, o fluxo sanguíneo e o próprio crescimento e manutenção da mucosa (GIBSON & SHEPHERD, 2012).

Em estado saudável, as características do epitélio do TGI estabelecem uma permeabilidade intestinal adequada que permitem a absorção e motilidade dos alimentos bem como, proporcionam uma barreira física contra a entrada de agentes patogênicos, antígenos, moléculas pró-inflamatórias e toxinas do lúmen intestinal para o espaço basolateral (NATIVIDAD & VERDU, 2013). Em estado alterado, seja por ação de moléculas estranhas ou alteração da microbiota normal e/ou alterações metabólicas, o TGI pode sobre sintomas como hipersensibilidade visceral e/ou respostas de motilidade anormais.

Compreender quais situações, estruturas ou eventos bioquímicos podem desencadeiam um super estímulo do sistema nervoso entérico e consequente alteração fisiológica no TGI é fundamental para a prevenção e tratamento de várias alterações e doenças do mesmo.

- Fatores que alteram o metabolismo microbiano no TGI

Fatores internos são grandes causadores da alteração da microbiota intestinal, e por consequência o metabolismo microbiano. Entre esses fatores podemos citar: 1) a não interação simbiótica entre os microrganismos, o epitélio e os tecidos linfoides intestinais (GUARNER, 2007; 2) a má digestão, em que o estômago produz ácido insuficiente para extinguir as bactérias patogênicas ingeridas na maioria das vezes com alimentos; 3) o abuso do laxante; 4) o consumo excessivo de alimentos crus; 5) exposição com frequência a toxinas

ambientais; 6) disponibilidade de material fermentável; 7) o estado imunológico do hospedeiro (ALMEIDA et al., 2009).

O efeito de alguns antibióticos permanece por longos períodos, produzindo uma seleção dos microrganismos, proporcionando a perda da microbiota comensal e a propagação de bactérias mais adaptadas, podendo ser ou não patogênicas (JERNBERG et al., 2010).

Alguns alimentos podem contribuir para a alteração do metabolismo microbiano do TGI. Alimentos que favorecem a fermentação bacteriana ou fúngica contribuem para a modificação de produtos e subprodutos no TGI, o que favorece o desenvolvimento de alguns microrganismos em detrimento de outros e geram desconfortos, processos inflamatórios ou doenças no TGI.

Alguns indivíduos apresentam pouca ou nenhuma produção de lactase, devido a mutações no gene a LAC, dessa forma a presença de lactose provoca um excesso de fermentação e modificação da permeabilidade intestinal, figura 07.

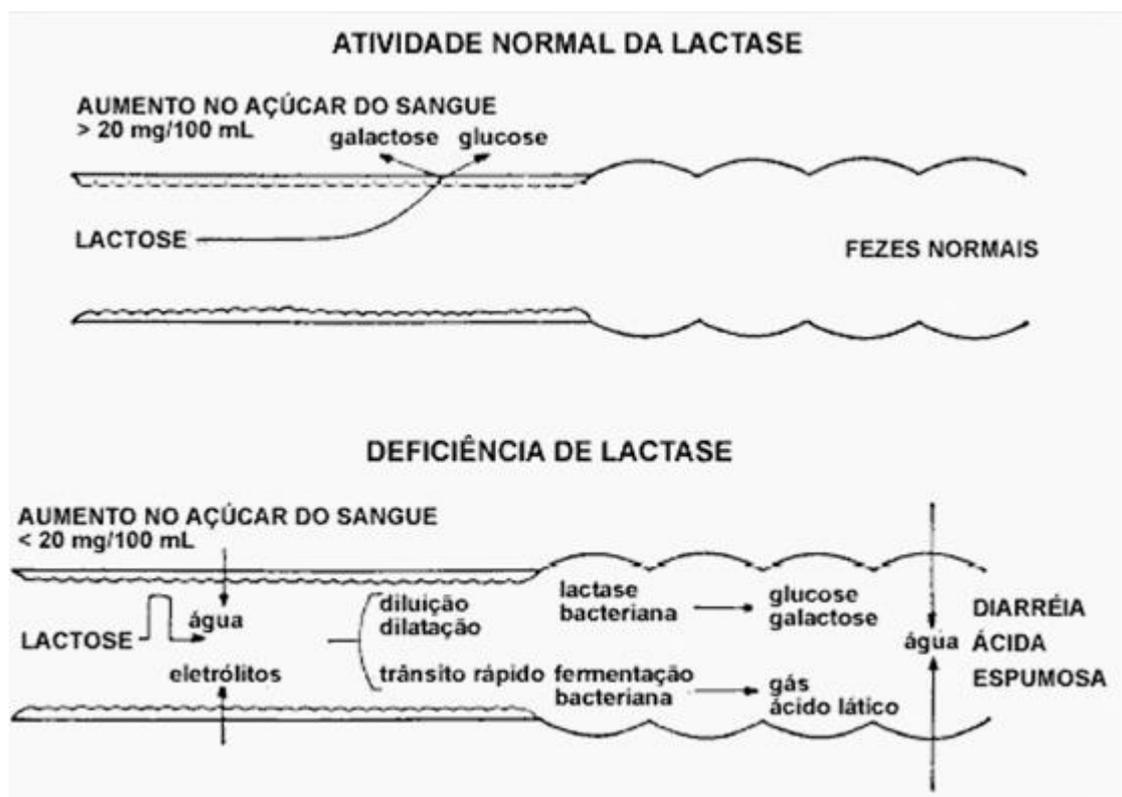


Figura 07: Representação esquemática da fisiopatologia da má absorção à Lactose.

Em indivíduos com frutosemia congênita, não ocorre o metabolismo completo da frutose, ou em dietas com quantidade excessiva de frutose adicionada ocorre o excesso de fermentação por microrganismos.

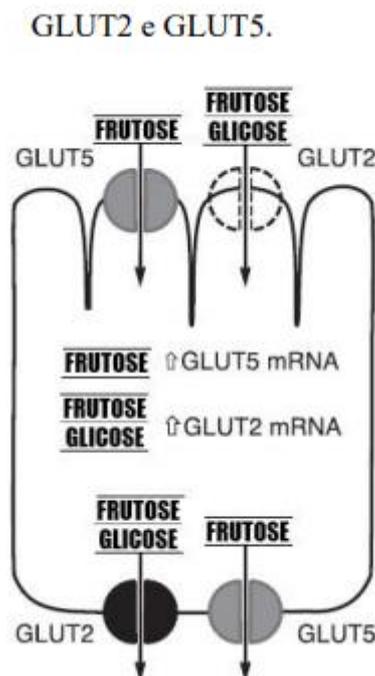


Figura 08: Esquema da ação dos canais receptores de glicose e frutose nas células intestinais.
 Fonte: Brooks et al., 2010.

Depois de absorvida, a frutose sai do enterócito pela membrana basolateral com auxílio do transportador GLUT2 (Figura 2), atingindo o sangue da veia porta que a transporta até os hepatócitos, onde é primariamente metabolizada (BROOKS, JONES, BUTLER, 2010).

As etapas iniciais do metabolismo não são dependentes de insulina, e conseqüentemente, a frutose é largamente metabolizada sem exigir a secreção desse hormônio e sem influência significativa na glicemia pós-prandial. Apesar do seu metabolismo hepático primário, sabe-se que parte da frutose parece ser diretamente metabolizada nos enterócitos, onde é convertida em lactato e glicose (DINGFELDER et al., 2008). No hepatócito (Figura 3), a frutose é fosforilada no carbono 1, em uma reação mediada pelas enzimas frutoquinase ou cetoquinase, ou no carbono 6, mediada pela enzima hexoquinase, gerando a frutose-1 fosfato. Essa é clivada em duas trioses, gliceraldeído-3- fosfato e dihidroxiacetona (sendo uma a forma isomérica da outra), em uma reação mediada pela enzima aldolase B. Essas duas trioses poderão seguir três caminhos diferentes: participar da via glicolítica fornecendo piruvato e energia; ser reduzidas até glicerol, necessário para a síntese de triacilgliceróis,

fosfolipídios e outros lipídios; ou ser condensadas até formar a frutose-1,6 difosfato e, a partir dela, formar glicose ou glicogênio (HALLFRISCH, 1990).

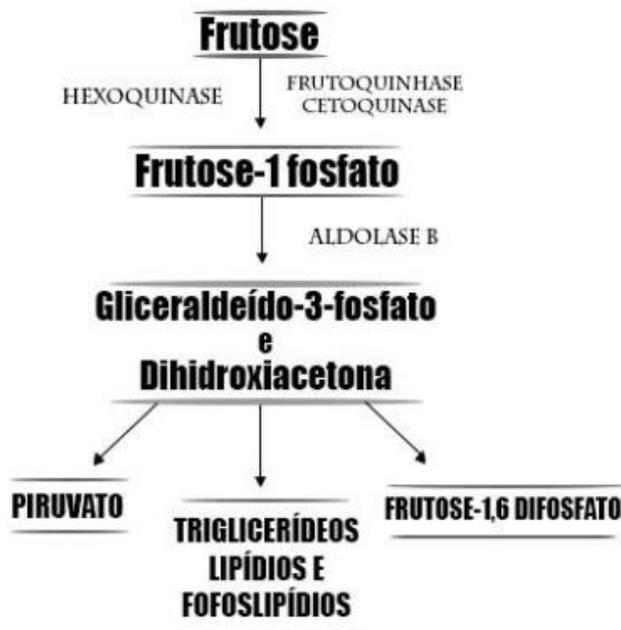


Figura: 09: Via resumida da frutose no hepatócito.

As alterações metabólicas podem ter sinais e sintomas diferentes entre os indivíduos.

Referências

- Almeida-Bittencourt, P. A. D.; Ribeiro, P. S. A.; Naves, M. M. V. Estratégias de atuação do nutricionista em consultoria alimentar e nutricional da família. *Rev. Nutr.* Vol. 22. Núm. 6. p.919-927. 2009.
- Bedani, R., & Rossi, E. A. (2009). Microbiota intestinal e probióticos: implicações sobre o câncer de cólon. *Jornal Português de Gastreterologia*, 16(1), 19-28.
- Brahe LK, Astrup A, Larsen LH. Can We Prevent Obesity-Related Metabolic Diseases by Dietary Modulation of the Gut Microbiota? *Adv Nutr.* 2016;7:90-101.
- BROOKS, D. A.; JONES, H. F; BUTLER, R. N. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, v.300, p.202-206, 2010.
- Catapani, W. R. (2004). Conceitos atuais em síndrome do intestino irritável. *Arquivos Médicos do ABC*, 29(1).

Claesson, M. J., Cusack, S., O'Sullivan, O., Greene-Diniz, R., de Weerd, H., Flannery, E., ... & Stanton, C. (2011). Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(Supplement 1), 4586-4591.

Di Mauro A, Neu J, Riezzo G, Raimondi F, Martinelli D, Francavilla R, et al. Gastrointestinal function development and microbiota. *Ital J Pediatr*. 2013;39:15.

DINGFELDER, C. S. et al. Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults. *Journal of Nutrition*, v. 138, p.1039-1046, 2008.

Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, Akkermans AD (2002) Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates. *Appl Environ Microbiol* **68**:219–226.

Galdino, J. J., Oselame, G. B., Oselame, C. D. S., & Neves, E. B. (2016). Questionário de rastreamento metabólico voltado a disbiose intestinal em profissionais de Enfermagem. *RBONE-Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*, 10(57), 117-122.

Gibson PR, Sheperd SJ. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:252-8.

Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev*. 2015;73:32-40.

HALLFRISCH, J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB Journal*, 1990.

Lacerda, F. V., & Pacheco, M. T. T. (2006). A ação das fibras alimentares na prevenção da constipação intestinal. *Universidade do Vale do Paraíba*.

Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016;375:2369-79.

MAZZA, G. Alimentos funcionales: aspectos bioquímicos y de procesado. Zaragoza: Editora Acribia, 2000.

Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO(2007) Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* **5**:e177

PASSOS, M. D. C. F., & MORAES-FILHO, J. P. (2017). Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arquivos de gastroenterologia*, 54(3), 255-262.

Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JI: Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host Microbe*. 2008, 3 (6): 417-27. 10.1016/j.chom.2008.05.001.

Portela-Cidade, J. P., Borges-Canha, M., Leite-Moreira, A. F., & Pimentel-Nunes, P. (2015). Systematic review of the relation between intestinal microbiota and toll-like receptors in the metabolic syndrome: what do we know so far?. *GE Portuguese journal of gastroenterology*, 22(6), 240-258.

REIS, N. T. *Nutrição Clínica: Sistema Digestório*. Rio de Janeiro: Rubio, 2003. 294p.

Robles-Alonso V, Guarner F. Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota. *Nutr Hosp*. 2013;28:553-7.

Round JL, Mazmanian SK: The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009, 9 (5): 313-23. 10.1038/nri2515.

Sommer F, Backhed F. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11:227-38.

Vandenplas, Y., Huys, G., & Daube, G. (2015). Probiotics: an update. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, 91(1), 6-21.

Vizzotto, M., KROLOW, A., & Teixeira, F. C. (2010). Alimentos funcionais: conceitos básicos. *Embrapa Clima Temperado-Documentos (INFOTECA-E)*.

Zoetendal EG, Akkermans AD, De Vos WM (1998) Temperature gradient gel electrophoresis analysis of 16S rRNA from human fecal samples reveals stable and host-specific communities of active bacteria. *Appl Environ Microbiol* **64**:3854–3859.

Capítulo 4. Patologias Associadas a Microbiota do Aparelho Digestivo Humano

Lilian Carla Carneiro
Mônica de Oliveira Santos

Atualmente, existem cinco critérios que precisam ser preenchidos pelo indivíduo para que se possa confirmar o diagnóstico de intestino saudável, conforme descrito na Tabela 1 (BISCHOFF, 2011).

CRITÉRIOS PARA TGI SAUDÁVEL	SINAIS ESPECÍFICOS DE SAÚDE GASTROINTESTINAL
Digestão e absorção de alimentos eficazes	Estado nutricional normal e efetiva absorção de alimentos, água e minerais. Movimento intestinal regular, trânsito normal e sem dor abdominal Consistência normal das fezes e raras náuseas, vômitos, diarreia, constipação e inchaço
Ausência de doença gastrointestinal	Nenhuma doença péptica ácida, refluxo gastroesofágico ou outra doença gástrica inflamatória Ausência de deficiências enzimáticas ou intolerâncias a carboidratos Ausência de doença inflamatória intestinal, doença celíaca ou outro estado inflamatório Ausência de câncer colorretal ou outro gastrointestinal
Microbiota intestinal normal e estável	Ausência de supercrescimento bacteriano Composição normal e vitalidade do microbioma intestinal Nenhuma infecção gastrointestinal ou diarreia associada a antibióticos
Estado imune eficaz	Função de barreira gastrointestinal eficaz, produção normal de muco e sem aumento de translocação bacteriana Níveis normais de IgA, número e atividade normal de células imunes Tolerância imunológica e ausência de alergia ou hipersensibilidade de mucosa
Estado de bem-estar	Qualidade de vida normal "Qi (ch'i)", ou sensação intestinal positiva Produção equilibrada de serotonina e função normal do sistema nervoso entérico

Tabela 01: Critérios para um trato gastro intestinal saudável em humanos.

Observando os critérios para um intestino saudável é fundamental estabelecer uma anamnese detalhada e eficaz na detecção dos sinais e sintomas das alterações de microbiota, na permeabilidade intestinal e nos processos inflamatórios diversos.

- Disfunções gástricas

Algumas doenças são intimamente relacionadas ao consumo de glúten, como: Doença Celíaca (DC) A doença celíaca (DC) ou intolerância ao glúten é uma enteropatia autoimune causada pela intolerância permanente ao glúten, em

peças que possuem tendência genética, com graus variados de atrofia das vilosidades da mucosa intestinal, o que causa prejuízo na absorção de nutrientes (SILVA & FURLANETO, 2010). A DC atinge cerca de 1% da população mundial, segundo a OMS; no Brasil, faltam dados estatísticos, pois é uma doença de diagnóstico pouco preciso (EVARISTO, 2017), assim como a Síndrome do Intestino Irritável e a Sensibilidade ao Glúten Não-Celíaca. Esta enfermidade pode ou não apresentar sintomas. No caso da DC assintomática ou silenciosa, as paredes do intestino delgado apresentam as características ligadas à doença, associada à ausência de sintomas. No caso da DC clássica, os principais sintomas são: diarreia, perda de peso, cólicas, náuseas, vômitos, fraqueza, anemia, osteoporose, queda do nível de crescimento, alterações hormonais queda de fertilidade e distensão abdominal por gases (ASSIS et al., 2012).

Sensibilidade ao Glúten Não-Celíaca (SGNC) A sensibilidade ao glúten não-celíaca (SGNC) é um distúrbio definido como uma reação ao glúten, no qual tanto os mecanismos gastrointestinais alergênicos quanto os autoimunes foram descartados (BARBARO et al., 2018). Segundo Reig-Otero et al. (2018), a patogênese da SGNC permanece não elucidada e os sintomas são caracterizados como provenientes de desconfortos intestinais (diarreia ou constipação, plenitude pós-prandial, distensão e dor abdominal por gases) e manifestações extra intestinais (dor de cabeça, fadiga, depressão, dor muscular, dermatite e anemia).

Síndrome do Intestino Irritável (SII) A síndrome do intestino irritável é um distúrbio do sistema gastrointestinal que provoca dor e desconforto abdominal crônico. Está associado a alterações na frequência de evacuações e na mudança da aparência das fezes (MOLINAINFANTE et al. 2015). A dor ocorre por diversos motivos; nos casos de diarreia, relata-se dor por desconforto abdominal na forma de cólica, devido ao excesso de motilidade do intestino, mesmo após o seu esvaziamento e dor anal sob a forma de ardência; nos casos de constipação, há dor devido ao acúmulo de gases provocado pela motilidade intestinal deficitária e dor anal no momento da evacuação, devido à dificuldade em eliminar o material fecal ressecado ou endurecido.

Nesses pacientes, o aparecimento de hemorroidas também pode estar presente (GIMENES & BOHM, 2010). Há também relatos de desconfortos não dolorosos como a sensação de inchaço abdominal e de evacuação incompleta

que sugerem hipersensibilidade visceral como o problema fundamental (TILLISCH & MAYER, 2005). A patogênese dessa doença ainda não foi elucidada seus sintomas são provocados por fatores biopsicossociais (CRUZ, 2016). O modelo biopsicossocial permite que a doença seja vista como um resultado da interação de mecanismos celulares, teciduais, interpessoais e ambientais. Assim, o estudo de qualquer doença deve incluir o indivíduo, seu corpo e seu ambiente circundante como componentes essenciais do sistema total.

Os fatores psicossociais podem operar para facilitar, manter ou modificar o curso da doença, embora o seu peso relativo possa variar de doença para doença, de um indivíduo para outro e até mesmo entre dois episódios diferentes da mesma doença no mesmo indivíduo. Dessa forma, mostra-se cada vez mais a necessidade de incluir a análise da função na vida diária, produtividade, desempenho de papéis sociais, a capacidade intelectual, estabilidade emocional e bem-estar como parte crucial da investigação clínica (FAVA & SONINO, 2008).

A SII é frequentemente categorizada em subtipos de acordo com o padrão intestinal predominante: forma diarreica (SII-D), forma constipada (SII-C), forma mista (SII-M), na qual os indivíduos alternam entre diarreia e constipação, e sem classificação (SII-NC), forma na qual a alteração na consistência das fezes é insuficiente para corresponder às formas citadas. Deve-se ter em atenção que esta classificação não é definitiva e os doentes podem mudar várias vezes de uma forma para outra (MEARIN, 2003; FURNARI et al., 2015; BASTOS, 2016).

A microbiota gástrica pode entrar em desequilíbrio com o hospedeiro e manifestar patologias associadas advindas desse desequilíbrio. Entre as alterações gastrointestinais estão diarreia aguda, síndrome do intestino irritável (SII) e doenças inflamatórias intestinais (DIIs) (Van Nimwegen et al., 2011). Estudos sugerem que a bactéria intestinal pode iniciar o câncer de cólon através da produção de químicos cancerígenos. Por outro lado, os antibióticos podem ter efeitos em curto prazo na microbiota intestinal e causar diarreia, por exemplo, *C. difficile* ou enterococos resistente à vancomicina (Guarnier, 2011).

- Síndrome do Intestino Irritável – SII

A síndrome do intestino irritável é um desconforto abdominal, acompanhado de estímulos incomuns, quando há desequilíbrio orgânico. Ela pode manifestar vários mecanismos de doença. Alterações secundárias como a diferença entre as Unidades Formadoras de Colônias (UFC) dos microrganismos que compõem a microbiota e o grupo controle, podem ocorrer em pacientes que manifestam a SII (Simren et al., 2012). Nessas situações há uma diminuição dos lactobacilos e das bifidobactérias e um aumento simultâneo do número de enterobactérias, coliformes, bacteroides (Jeffery et al., 2012).

Na ocorrência da SII, algumas bactérias, durante o metabolismo, produzem gás por fermentação, em locais como o intestino distal e o cólon, desencadeando pressão abdominal, dor, inchaço e flatulência (Azpiroz et al., 2005). A SII também tem sido associada ao processo inflamatório no epitélio do cólon. Tal sintomatologia pode ser devida à multiplicação da microbiota (Quigley, 2011).

Interações microbianas desestruturadas podem alterar a permeabilidade do intestino, aumentar a carga antigênica e contribuir para o desenvolvimento sensorio-motor; desencadeando a uma disfunção frequentemente observada na SII. Além disso, há evidência de resposta imune sistêmica alterada na SII com uma relação anormal de IL-10 e IL-12, na estimulação de células mononucleares do sangue periférico que costumam normalizar após o uso de probióticos (Quigley, 2011).

Estudos clínicos têm demonstrado a eficiência da interação microbiota-hospedeiro, na SII e os benefícios desta microbiota aos antibióticos (Quigley, 2010). Têm sido desenvolvidos testes para avaliar os benefícios dos probióticos específicos em comparação ao placebo, com a finalidade de ajudar a reduzir sintomatologias e nota-se que os produtos com tensão única são melhores do que aqueles com várias cepas.

- Doença de Crohn

Doença de Crohn envolve um grau de antígeno microbiano em contínua estimulação às respostas imunes patogênicas, devido a defeitos genéticos do hospedeiro, na função de barreira mucosa inata e morte bacteriana ou imunorregulação (Sartor, 2008). Infantis expostos á antibióticos, pode ter uma diminuição da diversidade microbiana e esta diminuição pode aumentar o risco de desenvolver doença de Crohn. Há evidências científicas de que pacientes com microbiota anormal pode estimular o surgimento de colite ulcerativa e de doença de Crohn (Frank et al., 2007).

A manifestação da Doença de Crohn pode ser correlacionada á presença de Enterobacteriaceae, essa família bacteriana em desarmonia pode interagir para aumentar o risco de colite ulcerativa. Por outro lado, a diminuição das bactérias *Faecalibacterium prausnitzii*, *Enterococcus faecium* e protobactérias, presentes na microbiota do hospedeiro, podem levar a um processo inflamatório e manifestar na Doença de Crohn (Sokol et al., 2008).

Processos inflamatórios causados por *E. coli*, estimula o desenvolvimento da doença de crohn e pode ser tratada com probióticos (Guarnier, 2011). Em termos de terapia, há fortes evidências de que os probióticos podem atuar como substâncias adjuvantes (Cain e Karpa, 2011).

Os hábitos alimentares influenciam na constituição da microbiota intestinal e as consequências para a saúde gastrointestinal (De Filippo et al., 2010). Existe uma correlação entre dieta, diversidade da microbiota, estado de saúde, envelhecimento e inflamação intestinal (Claesson et al., 2012). Há estudos que demonstram a influência da dieta na composição e na função da microbiota. Uma dieta rica em fibra favorece uma diversidade em Bacteroidetes (De Filippo et al., 2010).

Vários autores descrevem que a dieta afeta a composição e a atividade metabólica da microbiota intestinal e que esta, por sua vez, pode ter efeitos sobre respostas imunes e inflamatórias que têm consequências de longo alcance para a saúde do hospedeiro. Uma dieta rica em fibra, estimula a formação de uma microbiota tripla, capaz de exercer efeitos anti-inflamatórios (Maslowski e Mackay, 2011).

- Obesidade e doenças metabólicas

A microbiota do intestino tem uma função ambiental relacionada à obesidade. O fenótipo obeso se associa com aumento na fermentação da microbiota e com a extração de energia a partir de nutrientes, além de alterações na composição da microbiota intestinal, que pode aumentar a eficiência da colheita de energia dos alimentos e assim contribuir para a obesidade (Waldram et al., 2013).

Indaga-se que mudanças na composição da microbiota intestinal, correlacionada com a dieta, pode produzir moléculas pró-inflamatórias e desencadear alterações na expressão do gene hospedeiro, afetando o epitélio celular intestinal e suas funções endócrinas, desequilibrando vias homeostáticas e impactando na resistência e na adiposidade da insulina (Raybould, 2012). Outro exemplo de correlação entre microbiota intestinal e alterações metabólicas, advém da alteração dos microrganismos após um processo de cirurgia bariátrica, que pode estar relacionada à anorexia e à inanição (Furet et al., 2010).

Outro exemplo categoriza que a microbiota intestinal pode desempenhar tanto um papel etiológico, quanto efetivo, na doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Ambas as condições têm sido associadas à obesidade, *diabetes mellitus* tipo 2 e a síndrome metabólica. Pesquisas básicas e clínicas sugerem que a microbiota intestinal é, portanto, um potencial nutricional e farmacológico no manejo da obesidade e transtornos relacionados à obesidade (Abu-Shanab e Quigley, 2010).

- Outras gastroenterites/ distúrbios nutricionais e sintomas funcionais

Um interesse relacionado à microbiota intestinal é o impacto nutricional desta na constipação. A fibra dietética é importante tanto para evitar como para manejo da constipação e tem sido utilizada em contextos clínicos. Tem crescido o interesse em delinear a microbiota que implica diretamente na constipação, como por exemplo, a interação entre a microbiota e a fibra alimentar, interagindo na função intestinal (Quigley, 2011). Sugere-se que tal fator relacionado à

microbiota possa conduzir a alterações metabólicas e influenciar na fisiologia intestinal, contribuindo para a patogênese da SII (Chassard et al., 2012).

- Doença celíaca e SII

Doença celíaca é uma enteropatia imunomediada caracterizada por inflamação crônica da mucosa do intestino delgado e há algumas evidências que sugerem que a microbiota intestinal pode desempenhar um papel em processos pró-inflamatório no duodeno, contribuindo para a patologia e os sintomas da doença. O crescimento acelerado do intestino delgado pode ser uma situação de alterações na microbiota intestinal, que impacta negativamente na má digestão e má absorção nutricional, desencadeando deficiências nutricionais e vitamínicas (Nadal et al., 2007).

A SII envolve a correção de transtorno subjacente, ou, se isso não for possível, o uso de antibióticos para suprimir a população bacteriana do intestino delgado. Ainda há poucas evidências, que demonstram o papel dos suplementos probióticos no acompanhamento do paciente com SII (Quigley, 2010).

Referências

Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 691–701.

Abusleme, L., & Moutsopoulos, N. M. (2017). IL-17: overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral diseases*, 23(7), 854–865. doi:10.1111/odi.12598

Akbari, P., Braber, S., Varasteh, S., Alizadeh, A., Garssen, J., & Fink-Gremmels, J. (2017). The intestinal barrier as an emerging target in the toxicological assessment of mycotoxins. *Archives of toxicology*, 91(3), 1007–1029. doi:10.1007/s00204-016-1794-8

Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014; 5: 427.

Arumugam M, Raes J, Pelletier E *et al*. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174–80.

Suhr, M.J., and H.E. Hallen-Adams. The human gut mycobiome: pitfalls and potentials—a mycologist’s perspective. *Mycologia* 2015. 107:1057–1073.

Gouba, N., and M. Drancourt. 2015. Digestive tract mycobiota: A source of infection. *Med. Mal. Infect.* 45:9–16.

Gouba, N., D. Raoult, and M. Drancourt.. Eukaryote culturomics of the gut reveals new species. *PLoS One*; 2014. 9:e106994.

Hoffmann, C., S. Dollive, S. Grunberg, J. Chen, H. Li, G.D. Wu, J.D. Lewis, and F.D. Bushman. Archaea and fungi of the human gut microbiome: Correlations with diet and bacterial residents. *PLoS One*; 2013. 8:e66019.

Mar Rodríguez, M., D. Pérez, F. Javier Chaves, *et al.*. Obesity changes the human gut mycobiome. *Sci. Rep.*; 2015. 5: 14600.

Capítulo 5. Características específicas da síndrome fúngica

Mônica de Oliveira Santos

A disbiose tem sido associada com diversas doenças tais como a asma, as doenças inflamatórias crônicas, obesidade e esteato-hepatite não alcoólica (NASH). No entanto, a maioria dos estudos avalia alterações na microbiota intestinal de forma geral não distinguindo as patologias associadas a disbiose bacteriana ou fúngica.

Apesar dos avanços da tecnologia, a microbiota fúngica intestinal humana ainda não foi amplamente examinada para compreender de forma abrangente a composição e distribuição das comunidades fúngicas. É fundamental descobrir as espécies fúngicas patogênicas específicas que podem estar envolvidas na etiologia de doenças gastrointestinais e dessa forma desenvolver melhores condutas de controle e tratamento.

Uma barreira intestinal dinâmica e bem regulada é essencial para proteger o corpo contra antígenos alimentares e microbiota intestinal residencial. Essa barreira é criada por uma camada impermeável de células epiteliais, seladas por proteínas de junção apertada (TJ) entre as células adjacentes. As TJ específicas, atuam impedindo a difusão paracelular de antígenos e microrganismos luminiais, figura. Uma barreira intestinal comprometida leva à inflamação da mucosa e tem sido associada à patogênese de várias doenças inflamatórias intestinais crônicas, como doença de Crohn, colite ulcerativa, doença celíaca e síndrome do intestino irritável, como mostrado na figura 10.

Aspecto da disfunção da barreira relacionada ao TJ em doenças inflamatórias intestinais crônicas

Doença inflamatória	Proteínas TJ	Referências
Doença de Crohn	↓ OCLN, ↓ CLDN3, ↓ CLDN5, ↓ CLDN8, ↓ JAM ↑ CLDN2 Redistribuição de OCLN, CLDN3, CLDN5, CLDN8	Prasad et al. (2005), Vetrano et al. (2008), Zeissig et al. (2007)
Colite ulcerativa	↓ OCLN, ↓ CLDN1, ↓ CLDN4, ↓ JAM, ↓ Tricelulina ↑ CLDN2 Redistribuição de OCLN, CLDN1, CLDN4	Heller et al. (2005), Hering et al. (2012), Prasad et al. (2005), Vetrano et al. (2008)
Doença celíaca	↓ OCLN, ↓ ZO-1 ↑ CLDN2, ↑ CLDN3 Redistribuição de OCLN	Drago et al. (2006), Szakal et al. (2010)
Síndrome do intestino irritável	↓ OCLN, ↓ CLDN1, ↓ ZO-1 Redistribuição de OCLN, CLDN1, ZO-1	Bertiaux-Vandaele et al. (2011)

Expressão: ↓ diminuir, ↑ aumentar

Figura 10: Relação entre a expressão alterada das proteínas TJ intestinais provocada por micotoxinas e doenças inflamatórias intestinais.

Fonte: Akbari et al., 2017.

A exposição alimentar de humanos e animais a micotoxinas é uma preocupação crescente devido à prevalência aparentemente crescente dessas toxinas fúngicas em alimentos e rações alimentares. Devido a essa crescente prevalência de commodities alimentares, as micotoxinas parecem ser importantes, mas muitas vezes negligenciam substâncias que são capazes de afetar as proteínas TJ, e prejudicar a integridade da barreira intestinal, figura 10. Embora as micotoxinas não tenham sido associadas a uma doença intestinal específica, as investigações resumidas acima demonstram que as micotoxinas prejudicam a expressão e a função das proteínas TJ de diferentes maneiras. Entre as várias micotoxinas, em particular, DON foi identificado para modular a expressão, localização intracelular e função das proteínas TJ, enquanto o TAP parece afetar diretamente a monocamada de células epiteliais. O PAT só é

encontrado acidentalmente como um contaminante de sucos de frutas e outros produtos de frutas, enquanto o DON é encontrado em grandes suprimentos de alimentos, como trigo e outros produtos de cereais, que são consumidos diariamente.

A exposição contínua do organismo sugere um papel das micotoxinas na etiologia das doenças inflamatórias intestinais crônicas. A observação de que mesmo as bactérias patogênicas são translocadas do lúmen intestinal para o ambiente interno, quando os animais são desafiados com micotoxinas, confirma sua significância nas reações inflamatórias. Além disso, considerando a transferência de lactação aparente de várias micotoxinas (transferência do plasma materno para o leite), a exposição de crianças merece atenção especial. Mesmo pequenas alterações na função de barreira (em desenvolvimento) podem levar à exposição a antígenos luminiais nas fases iniciais da vida e podem resultar em respostas imunológicas aceleradas e manifestações clínicas, como alergias em fases posteriores da vida. A prevalência de alergia ao trigo em crianças está aumentando, e como o DON é encontrado principalmente em produtos derivados de trigo e milho, não se pode excluir que o DON desempenhe também um papel no aparecimento de reações alérgicas em crianças. Outros estudos devem ser dedicados aos efeitos das micotoxinas que ocorrem com frequência em suprimentos alimentares humanos nas proteínas TJ, e seu efeito sobre a barreira intestinal deve ser incluído na avaliação geral de risco de micotoxinas em alimentos.

- Relação da *Candida spp* e doenças autoimunes

Alguns fungos são comumente encontrados compondo a microbiota intestinal. As infecções fúngicas causam altas taxas de morbidade e mortalidade em pacientes em terapia intensiva e imunocomprometidos, e podem representar uma doença fatal.

O gênero *Candida*, sobretudo a *C. albicans* pode invadir a barreira do epitélio intestinal através de células microfiltradoras e entrar na corrente sanguínea. O potencial defensivo da barreira intestinal contra *C. albicans* invasiva depende de respostas imunes inatas e adaptativas que permitem ao

hospedeiro eliminar os fungos patogênicos. A camada de lâmina própria do intestino contém numerosas células imunológicas capazes de induzir uma resposta imune celular inata contra fungos invasivos.

Estudos demonstram que alterações no sistema imune, como expressão aumentada de IL-17 (interleucina-17) provoca respostas alteradas em situações de autoimunidade e inflamação crônica. A IL-17 tem um papel bem reconhecido na vigilância imunológica em superfícies mucosas e de barreira, mas também tem sido cada vez mais implicada como um direcionador da imunopatologia.

Em pacientes com a deficiências de células T hereditárias ou adquiridas, erros metabólicos podem comprometer a via da dectina e a imunidade à IL-17. A IL-17 é secretada principalmente por um subgrupo distinto de células T CD4⁺, conhecido como células T helper 17 (Th17). Defeitos na via Th17 estão associados a um supercrescimento de fungos levando à candidíase oral e mucocutânea. Por outro lado, as respostas exageradas de IL-17 têm sido relacionadas ao supercrescimento bacteriano e à disbiose, figura 11.

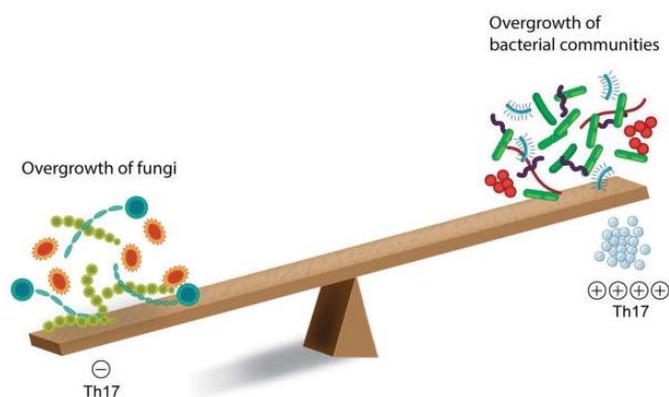


Figura 11: Conceitos de como a imunidade à IL-17 pode participar do estabelecimento do microbioma e micobiome oral.

Fonte: Abusleme; Moutsopoulos. 2017.

Estudos demonstram a imunidade à IL-17 é essencial para a proteção mucocutânea contra *Candida albicans*. A IL-17 controla a resposta inflamatória mediada por neutrófilos.

Referências

Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 691–701.

Abusleme, L., & Moutsopoulos, N. M. (2017). IL-17: overview and role in oral immunity and microbiome. *Oral diseases*, 23(7), 854–865. doi:10.1111/odi.12598

Akbari, P., Braber, S., Varasteh, S., Alizadeh, A., Garssen, J., & Fink-Gremmels, J. (2017). The intestinal barrier as an emerging target in the toxicological assessment of mycotoxins. *Archives of toxicology*, 91(3), 1007–1029. doi:10.1007/s00204-016-1794-8

Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol*. 2014; 5: 427.

Arumugam M, Raes J, Pelletier E *et al*. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174–80.

Aziz Q, Dore´ J, Emmanuel A, Guarner F, Quigley EMM. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 4–15.

Azpiroz F, Malagelada JR. The pathogenesis of bloating and Sorokulova, I. Preclinical testing in the development of probiotics: a regulatory perspective with *Bacillus* strains as an example. *Clin. Infect. Dis.* 2008. 46 (Suppl. 2), S92–S95.

Turnbaugh, P.J., and J.I. Gordon. 2009. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J. Physiol.* 587:4153–4158.

Vanhoutte T, Huys G, Brandt E, Swings J. Temporal stability analysis of the microbiota in human feces by denaturing gradient gel electrophoresis using universal and group-specific 16S rRNA gene primers. *FEMS Microbiol Ecol* 2004; 48: 437–46.

Van De Veerdonk, F. L.; Marijnissen, R. J.; Kullberg, B. J.; Koenen, H. J.; Cheng, S. C.; Joosten, I.; Van Den Berg, W. B.; Willians, D. L.; Van Der Meer, J. W.; Joosten, I. A.; Netea, M. G. The macrophage mannose receptor induces IL17 in response to *Candida albicans*. *Cell Host Microbe*, Cambridge, v. 23, n. 4, p. 311-313, 2009.

Capítulo 6. Profilaxia e Tratamento da Disbiose

Lilian Carla Carneiro
Mônica de Oliveira Santos

A definição de probióticos é a de um organismo vivo, que proporciona um benefício ao hospedeiro quando fornecido em quantidades adequadas (FAO/WHO, 2002). Os probióticos são específicos para situações particulares, a escolha acertiva depende do resultado clínico a ser atingido. Dentre os organismos com atividade probiótica destaca-se: *S. boulardii*, *E. coli* e bifidobactérias (Mileti et al., 2009). A seguir, está demonstrada a Tabela 1, que relaciona probióticos.

Tabela 1: Exemplos de doenças humanas com proteção de probióticos

Probióticos	Doença humana com ação benéfica de probióticos	Modelos animais com ação benéfica dos probióticos
Leveduras		
<i>Saccharomyces boulardii</i>	Infecção por <i>Clostridium difficile</i>	Colites induzidas por <i>Citrobacter rodentium</i>
Bactérias Gram negativas		
<i>Escherichia coli</i> Nissie 1917	NA	Colite induzida por DSS
Bactéria Gram positiva		
<i>Bifidobacteria bifidum</i>	NA	Modelo de rato com enterocolite necrozante
<i>Bifidobacteria infantis</i>	IBS	NA
<i>Lactobacillus rhamnous</i> GG (usado com lactoferrina)	Sepsis em infantis de baixo peso ao nascer	NA

<i>Lactobacillus lactis</i> (manipulado para produzir IL-10 ou fatores de trevo)	Doença de Crohn	Colite induzida por DSS e IL—10 de ratos (IBD espontânea)
<i>Lactobacillus plantarum</i> 299v	Antibiótico associado á diarreia	IL-10 em ratos (IBD espontânea)
<i>Lactobacillus acidphilus</i>	NA	Hiperalgisia visceral e colite induzida por <i>C. rodentium</i>
<i>Lactobacillus rhamnous</i>	Diarreia pediátrica associada á antibiótico	-
<i>Lactobacillus casei</i>	NA	Colite induzida por DNBS
<i>Bacillus polyfermenticus</i>	NA	Colite induzida por DSS e TNBS
Combinação de regimes		
<i>Lactobacillus rhamnous</i> GG combinado com <i>Bifidobacterium lactis</i>	Infecção bacteriana	NA
<i>Lactobacillus rhamnous</i> combinado com <i>Lactobacillus helveticus</i>	NA	Colite, estresse crônico e estresse precoce induzido por <i>C. rodentium</i>
VSL3 (<i>Lactobacillus casei</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i>)	Colite ulcerativa bolite ou pediátrica	Colite induzida por DSS, IL-10 de ratos (IBD espontânea, somente DNA) e IBD espontânea de modelos de ratos SAMP.

e	<i>Streptococcus thermophilus</i>)		
---	-------------------------------------	--	--

Abreviações: DNBS. Ácido dinitrobenzeno sulfônico, DSS. Sulfato de sódio dextran, IL-10. Interleucina 10, NA. Não avaliado, TNBS. Ácido trinitrobenzeno sulfônico.

Fonte: Gareau et al., 2010.

Organismos utilizados como probióticos, podem comportar-se diferentemente quando administrados em condições diferentes daquelas testadas durante o isolamento (Gareau et al., 2010). Um teste para eleger um potencial probiótico dentre vários microrganismos, inicia com um nível pré-clínico e inclui avaliações de resistência a antibióticos (Sorokulova, 2008).

Existem cepas utilizadas como probióticas, que apresentam capacidade de redução da doença. Exemplo dessa condição foi um teste *in vitro*, realizado com cepas de *Lactobacillus spp.*, sugerindo que o *L. paracasei* tem os efeitos menos estimulantes quando comparados com *L. plantarum*, sobre as células dendríticas. Estudos demonstram a importância de ter cuidado na seleção de cepas probióticas, reforçando a necessidade de elucidar os mecanismos de ação dos probióticos, o que ajudará a determinar quais organismos específicos são mais propensos a fornecer um benefício para uma doença específica (Mileti et al., 2009).

Além da segurança, a seleção do melhor probiótico é influenciada pela capacidade de trazer benefícios aos organismos humanos. Os probióticos precisam suportar as variações do órgão onde atua, a Tabela 2 elucida essa sazonalidade.

Tabela 2: Local de atuação dos probióticos e as variações que dificultam as atividades.

Probióticos	Variações
Produtos alimentícios	Ser capazes de sobreviver até que tenham alcançado a parte do trato gastrointestinal.
Atuarem no cólon	Precisam resistir a enzimas salivares, ácido gástrico, secreções de bile e enzimas no intestino delgado, bem como alterações de pH e meios químicos de outros alimentos e bebidas que encontrarão durante sua passagem pelo trato gastrointestinal

Precisam competir com a microbiota residente

Precisa atender a uma série de critérios tecnológicos, como ser passível de cultivo em grande escala, apresentar estabilidade genética e ser capaz de manter sua viabilidade em produtos alimentícios ou suplementos.

Identificar estirpes de probióticos adequadas, que justificariam estudos mais avançados.

Fonte: Nino, 2014.

Referências

Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7: 691–701.

Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol.* 2014; 5: 427.

Arumugam M, Raes J, Pelletier E *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174–80.

Aziz Q, Dore J, Emmanuel A, Guarner F, Quigley EMM. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions *Neurogastroenterol Motil* 2013; 25: 4–15.

Azpiroz F, Malagelada JR. The pathogenesis of bloating and visible distension in irritable bowel syndrome *Gastroenterol. Clin North Am* 2005; 34: 257–69.

Blaser MJ. The microbiome revolution. *J Clin Invest.* 2014; 124: 4162-5.

Cain AM, Karpa KD. Clinical utility of probiotics in inflammatory bowel disease. *Altern Ther Health Med* 2011; 17: 72–9.

Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature* 2012; 488: 178–84.

Chassard C, Dapoigny M, Scott KP et al. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 828–38.

Dave M, Higgins PD, Middha S, Rioux KP. The human gut microbiome: current knowledge, challenges, and future directions. *Transl Res.* 2012; 160: 246-57.

De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci* 2010; 107: 14691–6.

Flint, H.J., S.H. Duncan, K.P. Scott, and P. Louis. 2007. Interactions and competition within the microbial community of the human colon: links between diet and health. *Environ. Microbiol.* 9:1101– 1111.

Furet JP, Kong LC, Tap J et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes* 2010; 59: 3049–57.

Mélanie G. Gareau, Philip M. Sherman and W. Allan Walker. probiotics and the gut microbiota in intestinal health and disease. *Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. 7: 503–514.

Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 13780–5.

Guarnier F. The enteric microbiota. In: Granger DN, Granger J, Morgan & Claypool Life Sciences, eds. *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function to Disease.* USA: Morgan & Clay pool Life Sciences Publishers, 2011: 1–77.

Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev.* 2015; 73: 32-40.

Iqbal S, Quigley EM. Progress in our understanding of the Gut Microbiome: Implications for the Clinician. *Curr Gastroenterol. Rep.* 2016; 18: 49-57.

Jeffery IB, O'Toole PW, O'hman L et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota. *Gut* 2012; 61: 997–1006.

Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375: 2369-79.

Quigley EM. Gut microbiota and the role of probiotics in therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2011; 11: 593– 603.

Quigley EM. Prebiotics and probiotics; modifying and mining the microbiota. *Pharmacol Res* 2010; 61: 213–8.

Nadal I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *J Med Microbiol* 2007; 56: 1669–74.

Rajilic-Stojanovic, M., and W.M. de Vos. The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol.* 2014 Rev. 38: 996–1047.

Robles-Alonso V, Guarner F. Progress in the knowledge of the intestinal human microbiota. *Nutr Hosp.* 2013; 28: 553-7.

Saavedra JM, Dattilo AM. Early development of intestinal microbiota: implications for future health. *Gastroenterol Clin North Am.* 2012; 41: 717-31.

Sorokulova, I. Preclinical testing in the development of probiotics: a regulatory perspective with *Bacillus* strains as an example. *Clin. Infect. Dis.* 2008. 46 (Suppl. 2), S92–S95.

Turnbaugh, P.J., and J.I. Gordon. 2009. The core gut microbiome, energy balance and obesity. *J. Physiol.* 587:4153–4158.

Vanhoutte T, Huys G, Brandt E, Swings J. Temporal stability analysis of the microbiota in human feces by denaturing gradient gel electrophoresis using universal and group-specific 16S rRNA gene primers. *FEMS Microbiol Ecol* 2004; 48: 437–46.

Woodmansey, E.J. 2007. Intestinal bacteria and ageing. *J. Appl. Microbiol.* 102:1178–1186.

Wu GD, Chen J, Hoffmann C *et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105–8.

Ott, S.J., T. Kuhbacher, M. Musfeldt, *et al.*. Fungi and inflammatory bowel diseases: Alterations of composition and diversity. *Scand. J. Gastroenterol*; 2008. 43: 831–841.

Scanlan, P.D., F. Shanahan, C. O'Mahony, and J.R. Marchesi.. Culture-independent analyses of temporal variation of the dominant fecal microbiota and targeted bacterial subgroups in Crohn's Disease. *J. Clin. Microbiol*; 2006. 44: 3980–3988.

Suhr, M.J., and H.E. Hallen-Adams. The human gut mycobiome: pitfalls and potentials—a mycologist's perspective. *Mycologia* 2015. 107:1057–1073.

Gouba, N., and M. Drancourt. 2015. Digestive tract mycobiota: A source of infection. *Med. Mal. Infect.* 45:9–16.

Gouba, N., D. Raoult, and M. Drancourt.. Eukaryote culturomics of the gut reveals new species. *PLoS One*; 2014. 9:e106994.

Hoffmann, C., S. Dollive, S. Grunberg, J. Chen, H. Li, G.D. Wu, J.D. Lewis, and F.D. Bushman.. Archaea and fungi of the human gut microbiome: Correlations with diet and bacterial residents. *PLoS One*; 2013. 8:e66019.

Mar Rodríguez, M., D. Pérez, F. Javier Chaves, *et al.*. Obesity changes the human gut mycobiome. *Sci. Rep.*; 2015. 5: 14600.

Hallen-Adams, H.E., S.D. Kachman, J. Kim, R.M. Legge, and I. Martínez.. Fungi inhabiting the healthy human gastrointestinal tract: A diverse and dynamic community. *Fung. Ecol.*; 2015. 15:9–17.

Suhr, M.J., N. Banjara, and H.E. Hallen-Adams.. Sequence-based methods for detecting and evaluating the human gut mycobiome. *Lett. Appl. Microbiol*; 2016. 62: 209–215.

Borrel, G., H.M. Harris, W. Tottey, *et al.*. Genome sequence of “Candidatus *Methanomethylophilus alvus*” Mx1201, a methanogenic archaeon from the human gut belonging to a seventh order of methanogens. *J. Bacteriol.* 2012. 194:6944–6945.

Reyes, A., N.P. Semenkovich, K. Whiteson, F. Rohwer, and J.I. Gordon.. Going viral: next-generation sequencing applied to phage populations in the human gut. *Nat. Rev. Microbiol.*; 2012. 10:607–617.

Manrique, P., B. Bolduc, S.T. Walk, J. van der Oost, W.M. de Vos, and M.J. Young. Healthy human gut phageome. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2016. 113: 10400–10405.

DeCaprio, J.A., and R.L. Garcea. A cornucopia of human polyomaviruses. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013. 11:264–276.

Rascovan, N., R. Duraisamy, and C. Desnues.. Metagenomics and the human virome in asymptomatic individuals, p. 125–141. *InS. Gottesman (ed.), Ann. Rev. Microbiol.* 2016. 70:125–141.

Lim, E.S., D. Wang, and L.R. Holtz. The bacterial microbiome and virome milestones of infant development. *Trends Microbiol.* 2016. 24: 801–810.

Columpsi, P., P. Sacchi, V. Zuccaro, S. Cima, C. Sarda, M. Mariani, A. Gori, and R. Bruno. Beyond the gut bacterial microbiota: The gut virome. *J. Med. Virol.* 2016. 88:1467–1472.

Gaci, N., G. Borrel, W. Tottey, P.W. O’Toole, and J.-F. Brugère.. Archaea and the human gut: New beginning of an old story. *World J. Gastroenterol.* 2014. 20:16062–16078.

Dridi, B., D. Raoult, and M. Drancourt.. Archaea as emerging organisms in complex human microbiomes. *Anaerobe* 2011. 17: 56–63.

FAO/WHO. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the evaluation of Probiotics in Food (FAO/WHO, London, Canada, 2002).

Maslowski KM, Mackay CR. Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat Immunol* 2011; 12: 5–9.

Mileti, E., Matteoli, G., Iliev, I. D. & Rescigno, M. Comparison of the immunomodulatory properties of three probiotic strains of Lactobacilli using complex culture systems: prediction for in vivo efficacy. *PLoS ONE* 4, e7056 (2009).

Nino B. PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E A MICROBIOTA INTESTINAL. ILSE (Brasil International Life Sciences Institute do Brasil), Europe. 2014.

Raybould HE. Gut microbiota, epithelial function and derangements in obesity. *J Physiol* 2012; 590: 441–6.

Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2008; 134: 577–94.

Simre´n M, Barbara G, Flint HJ et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 2012. (in press).

Sokol H, Pigneur B, Watterlot L et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 16731–6.

Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 948–55.

Waldram A, Holmes E, Wang Y et al. Top-down systems biology modeling of host metabotype-microbiome Q. Aziz et al. *Neurogastroenterology and Motility* 14 2013 Blackwell Publishing Ltd associations in obese rodents. *J Proteome Res* 2009; 8: 2361–