

Importância do Microbioma Intestinal em Gastroenterologia

Importance of Intestinal Microbiome in Gastroenterology

Maria do Carmo Friche Passos

Pós-Doutora em Gastroenterologia pela Universidade de Harvard/EUA

Membro da American Gastroenterology Association

Ex-Presidente da Federação Brasileira de Gastroenterologia

Correspondência

Maria do Carmo Friche Passos

Bios.Nad – Rua Aimorés 3140/307-10

Belo Horizonte - MG – CEP: 30140073

E-mail: mcpassos@medicina.ufmg.br

RESUMO

A microbiota intestinal presente no sistema digestivo humano é extremamente variada e abriga trilhões de microrganismos. O microbioma intestinal é moldado no nascimento, enquanto inúmeras variáveis genéticas, dietéticas e ambientais influenciam sobretudo a sua composição. Na última década, a investigação relativa ao microbioma intestinal humano explodiu e a importância da microbiota intestinal na saúde do hospedeiro se tornou amplamente reconhecida. Mudanças na composição e na função da microbiota intestinal pode alterar a digestão, a permeabilidade intestinal, as respostas imunológicas e metabólicas. Pesquisas recentes sugerem que alterações específicas da microbiota intestinal podem estar associadas ao desenvolvimento de diversas doenças gastrointestinais, incluindo síndrome do intestino irritável, doença inflamatória intestinal, doença celíaca e neoplasias digestivas. Estas alterações são frequentemente referidas como “disbiose”, um termo genérico que designa a redução da biodiversidade da microbiota intestinal e alterações na sua composição. Nesta revisão, destacamos o papel fundamental do microbioma intestinal na fisiopatologia das doenças gastrointestinais.

Palavras-chave: microbiota intestinal; microbioma; disbiose; doenças gastrointestinais; probióticos.

ABSTRACT

The gut microbiota present in the human digestive system is incredibly varied and is home to trillions of microorganisms. The intestinal microbiome is shaped at birth, while numerous genetic, dietary and environmental variables mainly influence its composition. In the last decade, research into the human gut microbiome has exploded and the importance of the gut microbiota in host health has become widely recognized. Changes in the composition and function of the intestinal microbiota can alter digestion, intestinal permeability, immunological and metabolic responses. Recent research suggests that specific changes in the intestinal microbiota may be associated with the development of several gastrointestinal diseases, including irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, celiac disease and digestive neoplasms. These changes are often referred to as “dysbiosis”, a generic term that designates the reduction in the biodiversity of the intestinal microbiota and changes in its composition. In this review, we highlight the fundamental role of the intestinal microbiome in the pathophysiology of gastrointestinal diseases.

Keywords: gut microbiota; microbiome; dysbiosis; gastrointestinal diseases; probiotics.

1. INTRODUÇÃO

A microbiota humana é composta por um conjunto diverso de microrganismos que colonizam diferentes regiões do corpo, como a pele, as mucosas e o trato gastrointestinal (TGI). Esses microrganismos estão envolvidos em numerosas funções orgânicas fundamentais à vida humana, desempenhando um papel crucial na manutenção

da homeostase do hospedeiro. Nas últimas décadas, numerosas pesquisas nessa área vêm contribuindo significativamente para a compreensão da função microbiota e sua relação com a saúde humana.^(1,2)

Os cientistas definem a microbiota como o conjunto de microrganismos (bactérias, arqueias, eucariontes, vírus e fungos) presentes em determinado ambiente ou hospedeiro (como a microbiota intestinal nos seres humanos).⁽³⁾ O TGI alberga a maior parte desses microrganismos, presentes, predominantemente, na porção distal do intestino delgado e no cólon.⁽³⁻⁵⁾ O termo microbioma compreende todo o *habitat*, incluindo os microrganismos (bactérias, arqueias, eucariontes e vírus), os seus genes (bacterioma, microbioma, arqueoma e viroma) e condições ambientais externas, tendo um profundo efeito na saúde humana.⁽⁵⁾

O microbioma é uma realidade complexa não apenas pelo número e diversidade de espécies de microrganismos, mas também pela forma como as espécies de microrganismos interagem entre si e com o hospedeiro.^(3,4) Nos últimos anos, especialmente com o desenvolvimento de sofisticadas técnicas metagenômicas, as pesquisas nessa área se intensificaram transformando de forma radical os nossos conhecimentos sobre a microbiota, seu sequenciamento genético, sua relação com a manutenção da saúde do ser humano ou o desencadeamento de inúmeras doenças.^(4,5)

Acredita-se que anormalidades de suas funções, sobretudo imunológicas e

metabólicas, podem originar ou favorecer o aparecimento de numerosas doenças digestivas e extradigestivas⁽⁶⁻⁹⁾ como doenças inflamatórias intestinais (DII), síndrome do intestino irritável (SII), neoplasias, dislipidemia, diabetes, síndrome metabólica, depressão, autismo, dentre tantas outras, como mostra a Figura 1.⁽¹⁰⁾

2. MICROBIOTA/MICROBIOMA INTESTINAL

A microbiota intestinal consiste em um ecossistema complexo, constituído por centenas de milhares de microrganismos que colonizam o tubo digestivo.⁽⁶⁻⁸⁾ Estima-se que existam mais de 40 trilhões de células bacterianas presentes no cólon de um ser humano adulto. Os microrganismos presentes no TGI adicionam uma média de 600.000 genes a cada ser humano.⁽⁹⁾ No âmbito de espécies e cepas, a diversidade microbiana entre indivíduos é enorme e cada um de nós apresenta um padrão próprio de distribuição e composição bacteriana, determinado, em parte, pelo genótipo do hospedeiro, pela colonização intestinal que se inicia ainda *in utero* e por hábitos alimentares.⁽⁶⁾

A microbiota intestinal dos adultos é dominada por dois filos, *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, que compreendem cerca de 90% de todas as espécies de bactérias intestinais.^(6,7) Outros filos encontrados em menores proporções são *Proteobacterias*, *Actinobacterias*, *Fusobacterias* e *Verrucomicrobia*.⁽⁷⁻⁸⁾

As populações de microrganismos sofrem variações ao longo do TGI de acordo com o pH, conteúdo de bile e tempo de trânsito intestinal.⁽⁶⁻⁸⁾ A distribuição da microbiota varia de acordo com a sua localização no tubo digestivo. No estômago e duodeno, por exemplo, em decorrência do suco gástrico ácido e enzimas pancreáticas, a densidade bacteriana é bastante baixa, contudo vai gradativamente aumentando no intestino delgado distal, alcançando a maior concentração (10^{11} - 10^{13} bactérias/g) no cólon, onde predominam os anaeróbios.^(9,10)

Vários fatores como o tipo de parto e de aleitamento, o estilo de vida, a dieta, o uso de medicamentos, as condições higiênicas e ambientais são capazes de interferir diretamente no perfil da microbiota intestinal, que vai se modificando de forma individualizada nos primeiros anos de vida, tornando-se na idade adulta de maior complexidade e relativa estabilidade.^(6,7,10) Desse modo, a composição tanto quantitativa como qualitativa da microbiota intestinal é de fundamental importância, determinando um papel protetor à saúde do hospedeiro.^(7,10-12)

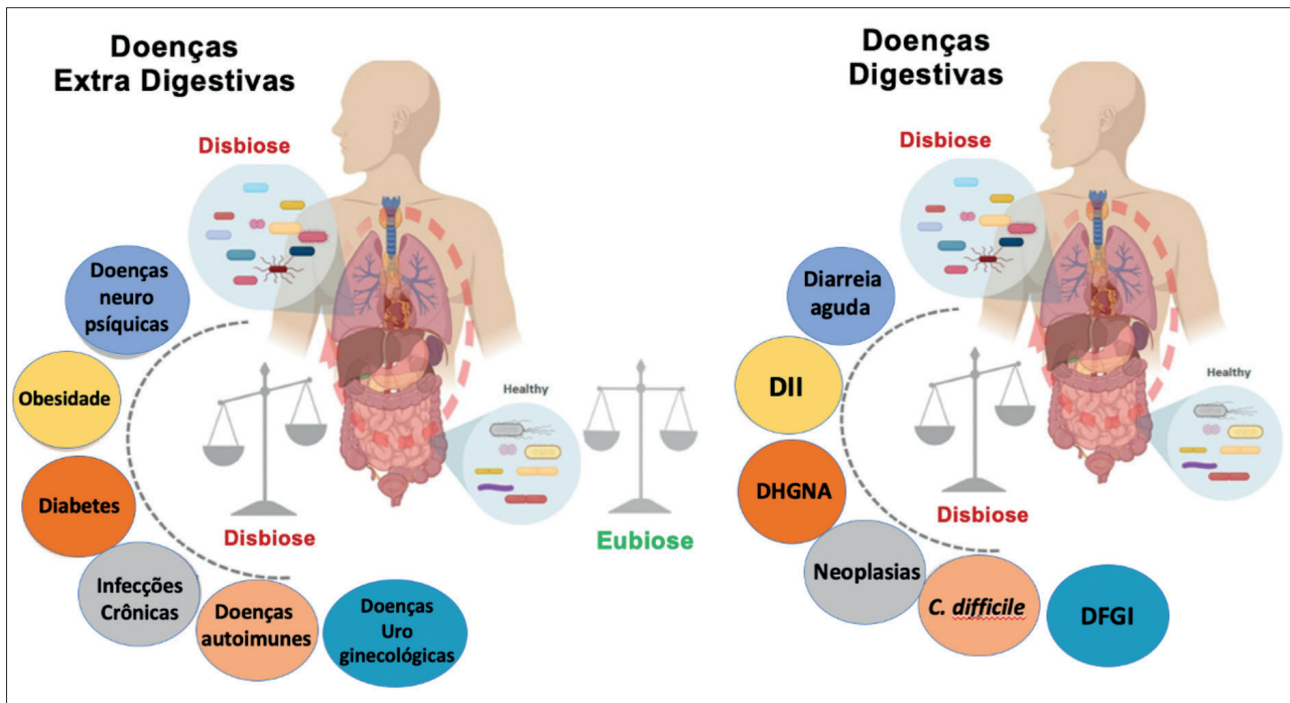


Figura 1

Relação entre disbiose e doenças do ser humano: Possível relação do microbioma intestinal com doença do ser humano (disbiose).

DII: Doença inflamatória intestinal; DFGI: Doenças funcionais gastrointestinais; DHGNA: Doença hepática gordurosa não alcoólica.

Adaptado de Singhvi M, et al. Indian J Microbiol. 2020;60:26-36⁽¹⁰⁾

Investigações recentes demonstraram que ocorre uma associação dinâmica de benefícios mútuos (simbiose) entre o ser humano e o seu microbioma intestinal e que este exerce um papel essencial nas funções imunológicas, metabólicas e motoras, bem como na digestão e absorção de nutrientes.^(1,4) Em condições de eubiose, o microbioma intestinal atua como uma verdadeira barreira a agentes potencialmente agressivos, competindo com patógenos por nutrientes e sítios de ligação, produzindo substâncias inibitórias e impedindo a penetração de patógenos na mucosa intestinal.^(1,2,5)

Uma das principais funções do microbioma intestinal é sintetizar neurotransmissores e neuromoduladores, como, por exemplo, dopamina, serotonina, triptofano e serotonina, capazes de influenciar nas funções cerebrais e no comportamento, tendo, assim, participação direta no eixo cérebro-intestino.⁽¹¹⁻¹⁴⁾ Como resultado desses novos conhecimentos o seu conceito se expandiu, sendo designado atualmente como “eixo cérebro-intestino-microbioma”, destacando, desse modo, a importância do microbioma na comunicação entre os dois cérebros, como mostra a Figura 2.⁽¹⁴⁾

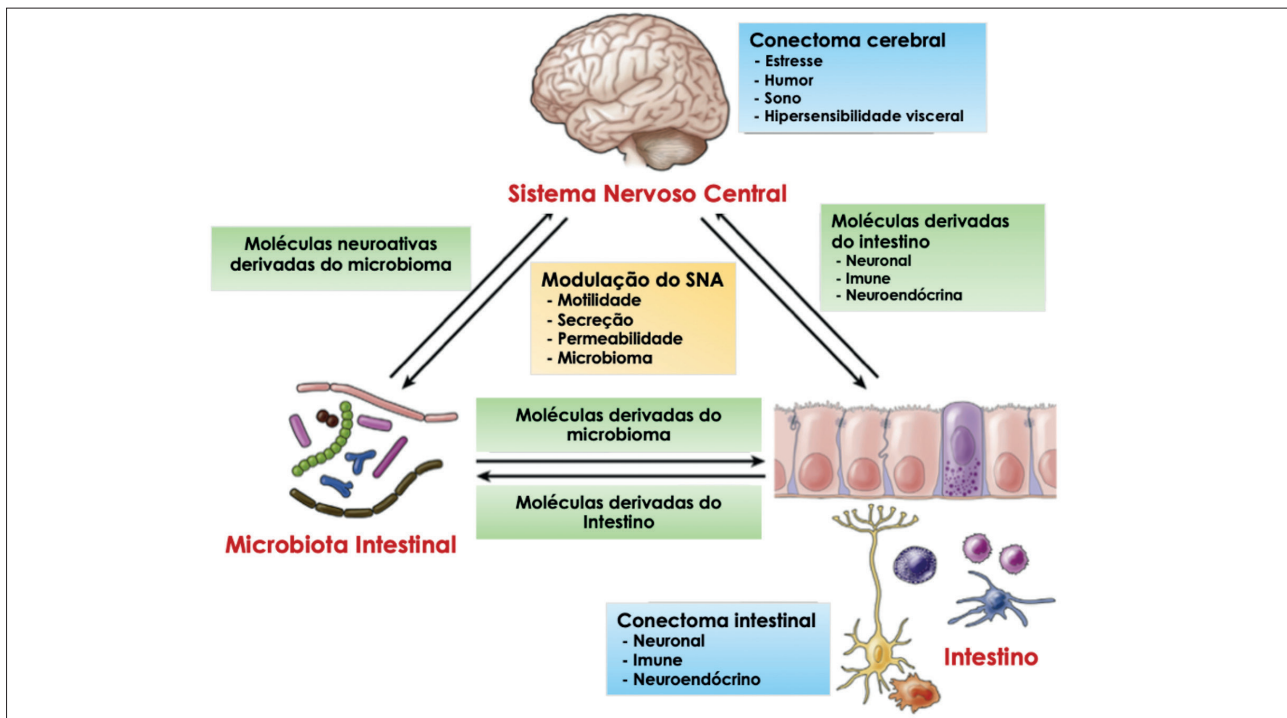


Figura 2

Eixo cérebro-intestino-microbioma: O microbioma intestinal comunica-se com o conectoma intestinal, células neuronais, gliais, endócrinas e imunológicas através de metabólitos microbianos, enquanto alterações na função intestinal podem modular o comportamento microbiano intestinal.

SNA: Sistema Nervoso Autônomo.

Adaptado de Martin CR et al. Cell Mol Gastroenterol Hepatol. 2018;6:133-48.⁽¹⁴⁾

3. MICROBIOTA INTESTINAL E DOENÇAS GASTROENTEROLÓGICAS

Atualmente, existem pesquisas envolvendo o microbioma em todas as áreas da gastroenterologia. Acredita-se que os microrganismos participem efetivamente da fisiopatologia de doenças esofágicas, gástricas, intestinais, hepatobiliares e pancreáticas.^(3,5,13) Nesse artigo, destacamos a possível participação da microbiota intestinal na síndrome do intestino irritável, nas doenças inflamatórias intestinais, na doença celíaca, nas neoplasias e nas doenças metabólicas (esteatohepatite não alcoólica).

3.1. Síndrome do Intestino Irritável

Embora a etiopatogenia da síndrome do intestino irritável (SII) não seja totalmente conhecida, diversas alterações fisiopatológicas são descritas, tratando-se provavelmente de uma desordem multifatorial. Nos últimos anos, vários pesquisadores demonstraram uma evidente alteração da microbiota (disbiose) em parcela significativa de pacientes com SII.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

Um dos mais fortes indícios da importância da microbiota e da inflamação de baixo grau na etiologia da SII é o aparecimento de sintomas crônicos compatíveis com a SII após um quadro de gastroenterite aguda.^(18,19) A SII pós-infecção (SII-PI) tem sido descrita após infecções bacterianas (*Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* e *Yersinia*), viróticas (rotavírus, adenovírus, calicivírus)

e parasitárias (*Giardia lamblia*, *Blastocystis hominis*).⁽¹⁹⁾ Estima-se que até 20% dos pacientes com quadro de gastroenterite aguda possam desenvolver sintomas compatíveis com a SII, destacando-se alguns fatores considerados de risco para o seu aparecimento, como sexo feminino, toxicidade do microrganismo, diarreia prolongada e presença de eventos estressantes durante o curso da infecção (ansiedade e depressão).^(15,18,19) Considera-se ainda que a gravidade do quadro inicial (baseando-se na necessidade de busca ao serviço de urgência e hospitalização) é o principal fator preditivo para o desenvolvimento de um quadro crônico compatível com a SII-PI.⁽¹⁹⁾

Outro dado importante é a presença frequente de supercrescimento bacteriano do intestino delgado em pacientes com SII.⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ Um estudo realizado por Pimentel e colaboradores observou clara associação entre a presença de supercrescimento bacteriano e redução das células intersticiais de Cajal, o que poderia explicar o desenvolvimento da SII-PI.⁽¹⁸⁾ Evidências na literatura sugerem que terapias capazes de modular a microbiota intestinal como dieta, antibióticos, probióticos, prebióticos e até mesmo o transplante fecal, podem melhorar os pacientes com SII, reforçando o papel da disbiose na etiopatogenia da síndrome.⁽¹⁵⁻²⁰⁾

Ensaio clínico controlado compararam o efeito de antibióticos *versus* placebo no tratamento de pacientes com SII, demonstrando melhora dos sintomas, especialmente da diarreia e flatulência, no

grupo que recebeu a substância ativa.⁽¹⁷⁾ Pimentel e colaboradores demonstraram que um tratamento único com rifaximina durante uma semana pode melhorar os sintomas da SII em 46% a 90% dos pacientes.⁽¹⁸⁾

Dois estudos relataram melhora significativa da dor e distensão abdominal com o emprego de probióticos contendo *Bifidobacterium infantis* 35624. Foi também observado que a suplementação com algumas cepas de *Lactobacilos* associa-se com diminuição de sintomas relacionados à produção de gases em pacientes com SII.⁽⁸⁾ Revisões sistemáticas incluindo estudos controlados e randomizados demonstram que os probióticos são superiores ao placebo no alívio dos sintomas da síndrome.⁽²⁰⁾ Poucos trabalhos controlados mostraram a eficácia do transplante de microbiota fecal na SII, mas os resultados iniciais são bastante promissores.^(17,18)

3.2. Doenças Inflamatórias Intestinais

Tem sido grande o interesse dos pesquisadores em avaliar uma possível participação da microbiota intestinal na complexa etiopatogenia das DII.^(3,5,21) Estudos iniciais baseados em culturas de material fecal observaram redução significativa da biodiversidade da microbiota intestinal tanto em pacientes com doença de Crohn como naqueles com retocolite ulcerativa.⁽²¹⁻²³⁾ Certamente, apenas a alteração da diversidade não determina o aparecimento

da DII, sendo indispensável um genótipo suscetível, o que ocorre na presença de mutações específicas.^(22,23)

Algumas pesquisas comprovaram que a concentração de bactérias na mucosa colônica é substancialmente maior em pacientes com DII do que em voluntários saudáveis, e esta concentração aumenta também de acordo com a gravidade da doença.⁽²²⁾ Tem sido observada uma redução dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes* e aumento concomitante de *Proteobacterias* e *Actinobacterias*. Destaca-se ainda uma tendência para o excesso de organismos pró-inflamatórios com concomitante depleção de organismos com propriedades anti-inflamatórias, como o *Faecalibacterium prausnitzii*.⁽²¹⁻²³⁾

Foram descritas mutações do gene *NOD2* (proteína intracelular de oligomerização de nucleotídeos) que podem se associar ao aparecimento da doença de Crohn; variações do gene receptor de interleucina (IL-23) são observadas tanto na doença de Crohn como na retocolite ulcerativa. Verificou-se que a disfunção de *NOD2* causa a translocação de bactérias entéricas para a lâmina própria, com alteração da expressão de citocinas. Tais achados observados em animais de experimentação e em pacientes com DII sugerem que a microbiota intestinal, de fato, parece desempenhar importante papel na etiopatogenia da doença de Crohn e retocolite ulcerativa.⁽²¹⁻²³⁾

Os probióticos parecem capazes em aliviar os sintomas de parcela de pacientes com DII.^(22,24) Alguns autores evidenciaram

que cepas probióticas de VSL#3 (contendo diferentes tipos de lactobacilos, bifidobacterias e estreptococos) são capazes de induzir remissão clínica em um subgrupo de pacientes com retocolite ulcerativa.^(8,24) Este probiótico também se mostrou eficaz na prevenção da pouchite.⁽²⁴⁾ Novas cepas probióticas, teoricamente capazes de modular a microbiota intestinal, inibir a colonização e aderência de bactérias patogênicas aos enterócitos e diminuir a síntese de citocinas pró-inflamatórias, são aguardadas e poderão, de fato, participar do arsenal terapêutico das DII^(8,24) Embora alguns ensaios clínicos iniciais tenham evidenciado que o transplante fecal seja capaz de promover indução da remissão clínica em pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa, os resultados ainda são bastante controversos na literatura.^(21,23)

3.3. Doença Celíaca

Além dos conhecidos mecanismos imunológicos e genéticos, acredita-se que fatores ambientais e a microbiota intestinal possam ter participação efetiva na fisiopatologia da doença celíaca.⁽²⁵⁾ Trabalhos recentes evidenciam a presença de uma disbiose intestinal nesses pacientes (tanto no grupo não tratado como naqueles tratados com a dieta isenta de glúten), quando comparados a indivíduos saudáveis. De fato, alguns genes alterados na doença celíaca parecem ter papel importante na colonização bacteriana e na sua sensibilização. Por outro lado, a disbiose parece

capaz de provocar uma resposta anormal ao glúten (e a outros fatores ambientais promotores da doença) em indivíduos geneticamente predispostos.⁽²⁵⁾

Foi observado que a dieta isenta de glúten favorece a diminuição de bactérias consideradas benéficas, como *Bifidobacterium* e *Lactobacilos*, e o aumento de bactérias Gram-negativas como *E. coli* e *Bacteroidetes*.⁽²⁶⁾ Para se compreender se a disbiose intestinal é a causa ou a consequência da doença, são necessários estudos em indivíduos saudáveis de famílias com risco aumentado da doença.⁽²⁵⁾ Estas investigações poderão revelar quais os genes e genótipos estão envolvidos, assim como identificar fatores microbianos capazes de influenciar o desenvolvimento da tolerância oral ao glúten. É possível que cepas específicas de probióticos ou os posbióticos se mostrem, no futuro, de valia no tratamento e até mesmo na prevenção da doença celíaca.^(25,26)

3.4. Neoplasias gastrointestinais

Diversas espécies microbianas participam direta ou indiretamente na gênese de um número substancial de neoplasias malignas.⁽²⁷⁾ Estima-se que pelo menos 15% de todos os casos de câncer estão relacionados a agentes infecciosos.⁽²⁸⁾ Microrganismos entéricos podem promover a carcinogênese através de diferentes mecanismos, como a indução de inflamação, aumento da proliferação celular, alteração da dinâmica das

células-tronco, assim como pela produção de algumas substâncias como o butirato, capazes de afetar a integridade do DNA e a regulação imune.⁽²⁷⁻²⁹⁾

Estudos em animais de experimentação e em humanos têm identificado espécies efetoras e/ou inter-relações entre os membros da comunidade microbiana do estômago e do cólon, o que aumenta o risco do desenvolvimento de lesões malignas nestes órgãos.⁽²⁹⁾

Os estudos clínicos envolvendo a participação da microbiota intestinal no desenvolvimento das neoplasias digestivas ainda são bastante limitados em razão do baixo número de pacientes incluídos e do curto período de acompanhamento. É possível que as diversas estratégias de manipulação da microbiota e/ou a resposta imune do hospedeiro a esses microrganismos poderão futuramente prevenir ou mesmo tratar determinados tipos de neoplasias gastrointestinais.⁽²⁷⁻²⁹⁾

Câncer de Esôfago

Embora ainda existam poucas pesquisas sobre os efeitos da microbiota no desenvolvimento do câncer de esôfago é possível considerar que alterações da microbiota gástrica possam contribuir para o aumento da incidência do adenocarcinoma de esôfago – particularmente aqueles que surgem próximo à junção gastroesofágica.⁽²⁷⁾ Alguns trabalhos sugerem que a microbiota endógena do esôfago difere entre

indivíduos com mucosa esofágica normal e aqueles portadores de esôfago de Barrett.⁽²⁸⁾ Os estudos nessa área ainda são embrionários, mas é provável que a diferenciação entre os microbiomas esofágico e gástrico venha se constituir em fator importante para futuras investigações.

Câncer Gástrico

Há alguns anos reconhece-se que o *H. pylori* inicia a cascata inflamatória no estômago que progride através da gastrite crônica para metaplasia intestinal, atrofia gástrica e câncer, sendo considerado um carcinógeno do tipo 1A pela OMS.⁽³⁰⁾ Contudo, somente a minoria dos pacientes infectados desenvolve câncer gástrico e a bactéria está ausente ou minimamente presente nas lesões neoplásicas do estômago. Recentemente, estudos em animais de experimentação demonstraram que a microbiota que se desenvolve no estômago, em resposta às condições de baixa acidez, também participa da cascata da carcinogênese gástrica.^(27,30) Assim sendo, as inter-relações entre o *H. pylori* e a microbiota gástrica *não H. pylori* representam um novo desafio ao dogma da carcinogênese gástrica.

Câncer Colorretal

O microbioma intestinal, juntamente com fatores ambientais, como a dieta e o estilo de vida, têm sido considerados por renomados pesquisadores como potenciais promotores do desenvolvimento do câncer

colorretal (CCR).⁽²⁷⁻²⁹⁾ Não está claro se existem microrganismos específicos particularmente patogênicos (participando diretamente da carcinogênese) ou se o processo requer interações específicas entre os tecidos do hospedeiro e a microbiota colônica.^(27,28) Análises do microbioma fecal de pacientes com CCR têm demonstrado aumento das espécies de *Bacteroides*, diminuição de bactérias produtores de butirato e aumento daquelas potencialmente patogênicas.⁽²⁹⁾ Alguns microrganismos, como o *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides fragilis* e *Escherichia coli*, estão relacionados ao desenvolvimento e progressão do câncer colorretal. A presença dessas bactérias em tecidos tumorais indica maior agressividade da doença.⁽³¹⁾ Foi observado que a microbiota presente na lesão neoplásica difere daquela encontrada na mucosa colônica circunvizinha (normal), com maior abundância de *Coriobacteriaceae*. É provável que as alterações da microbiota junto ao câncer estejam relacionadas com a disponibilidade de nutrientes e outras condições criadas pelas próprias células neoplásicas.⁽³¹⁾

Estudos experimentais empregando cepas probióticas específicas têm evidenciado resultados encorajadores, sugerindo que estes produtos são capazes de inibir o CCR ao interferir no sistema imune e apoptose, sendo capaz de modular as bactérias intestinais e seu metabolismo.⁽²⁴⁾ Tem sido demonstrado que *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* induzem apoptose e inibem a

proliferação de células cancerígenas de pacientes com CCR. As espécies *L. johnsonii* e *L. reuteri* em altas concentrações podem levar a danos nas membranas de células cancerígenas e causar a liberação elevada de lactato desidrogenase. Metabólitos derivados das espécies de *L. plantarum* apresentam efeitos antiproliferativos e indução de apoptose em células afetadas.⁽³²⁾ A combinação de sobrenadantes celulares com ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) aumenta a expressão gênica pró-apoptótica, assim como aumenta a citotoxicidade em células cancerígenas.⁽³¹⁾

MICROBIOTA E DOENÇAS METABÓLICAS

A microbiota intestinal contribui diretamente para a metabolização de nutrientes e vitaminas essenciais para a viabilidade do hospedeiro, colaborando para a obtenção de energia a partir dos alimentos.^(5,6) Esta energia é adquirida especialmente através da fermentação de carboidratos não absorvíveis em uma reação que induz a produção de AGCC, hidrogênio e dióxido de carbono. É também importante ressaltar que a microbiota intestinal tem participação direta no metabolismo dos ácidos biliares provenientes do colesterol da dieta.⁽¹⁰⁾ No intestino, os ácidos biliares primários ligam-se a receptores celulares, promovem a absorção das gorduras e vitaminas lipossolúveis e ligam-se a receptores celulares, como o TGR-5, que ao serem ativados desencadeiam diversos efeitos

metabólicos protetores como a resistência ao ganho de peso e ao desenvolvimento de esteatose hepática.^(5,6) O metabolismo anaeróbio das bactérias inclui também a fermentação proteolítica no cólon distal, originando derivados nitrogenados como aminas e amônia, alguns dos quais com efeitos carcinogênicos.⁽¹⁰⁾

OBESIDADE E ESTEATO-HEPATITE NÃO ALCOÓLICA

A obesidade surge sobretudo como consequência do consumo de alimentos altamente calóricos, carboidratos e gorduras saturadas, embora o simples aumento da ingesta calórica não seja suficiente para explicar a verdadeira epidemia atual de obesidade.⁽¹⁰⁾ Camundongos obesos possuem mais genes codificadores de enzimas que quebram polissacarídeos não digeríveis da dieta, além de terem mais produtos de fermentação (AGCC) e menor número de calorias em suas fezes, sugerindo que nesses animais a microbiota parece auxiliar extraindo calorias adicionais da dieta.⁽³³⁾

A microbiota intestinal participa também da digestão dos polissacarídeos, incrementando a quantidade de glicose no fígado e, portanto, a lipogênese. Tem sido descrita uma microbiota humana do “tipo obeso” associada à síndrome metabólica e excesso de peso, na qual nota-se aumento da relação *Firmicutes/Bacteroidetes*.

^(5,7,33) Foi demonstrado que camundongos geneticamente obesos têm 50% menos *Bacteroidetes* e mais *Firmicutes* que os animais magros.⁽³⁴⁾ É também interessante a observação de que a administração de uma dieta de elevado teor calórico em animais de peso normal determina marcante redução de *Bacteroidetes* e incremento de *Firmicutes*³⁴. Pesquisas atuais sugerem que bifidobactérias e *Bacteroides* ssp. parecem ser capazes de proteger contra o ganho de peso, surgindo a “hipótese microbiana para a obesidade”, o que pode determinar implicações terapêuticas muito importantes no futuro.⁽³³⁻³⁵⁾

CONCLUSÃO

As alterações na composição e na função da microbiota gastrointestinal (disbiose) têm um impacto direto na saúde humana e parecem desempenhar um papel importante na etiopatogenia de várias doenças gastroenterológicas, sejam elas funcionais, inflamatórias, neoplásicas ou metabólicas.

Novas pesquisas sobre a inter-relação do microbioma intestinal com o hospedeiro serão essenciais para que possamos reconhecer as possíveis estratégias de como manipular de forma favorável os milhares de microrganismos que habitam o trato digestivo, promovendo a eubiose e combatendo as possíveis doenças digestivas associadas.

REFERÊNCIAS

1. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut*. 2019;68(6):1108-14.
2. Manos J. The human microbiome in disease and pathology. *APMIS*. 2022;130(12):690-705.
3. Wallace TC, Guarner F, Madsen K, Cabana MD, Gibson G, Hentges E, et al. Human gut microbiota and its relationship to health and disease. *Nutr Rev*. 2011;69(7):392-403.
4. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's role in health and diseases. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(28):36967-83.
5. Ruan W, Engevik MA, Spinler JK, Versalovic J. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):695-705.
6. Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev*. 2015;73:32-40.
7. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2369-79.
8. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera C, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics World Gastroenterology Organization. 2023.
9. Chen Y, Zhou J, Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:625913.
10. Singhvi N, Gupta V, Gaur M, Sharma V, Puri A, Singh Y, Dubey GP, Lal R. Interplay of Human Gut Microbiome in Health and Wellness. *Indian J Microbiol*. 2020;60(1):26-36.
11. Weiss GA, Hennot T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(16):2959-77.
12. Colella M, Charitos IA, Ballini A, Cafiero C, Topi S, Palmirotta R, et al. Microbiota revolution: How gut microbes regulate our lives. *World J Gastroenterol*. 2023;29(28):4368-83.
13. Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM, et al. Microbiota medicine: towards clinical revolution. *J Transl Med*. 2022;20(1):111.
14. Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The Brain-Gut-Microbiome Axis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2018;6(2):133-148.
15. Passos MDCF, Moraes-Filho JP. Intestinal Microbiota in Digestive Diseases. *Arq Gastroenterol*. 2017;54:255-62.
16. Hillestad EMR, van der Meeren A, Nagaraja BH, Bjørsvik BR, Haleem N, Benitez-Paez A, et al. Gut Bless You: The microbiota-gut-brain axis in irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol*. 2022;28(4):412-31.
17. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review. *JAMA*. 2021;325(9):865-77.
18. Pimentel M, Lembo A. Microbiome and Its Role in Irritable Bowel Syndrome. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):829-39.
19. Barbara G, Grover M, Bercik P, Corsetti M, Ghoshal UC, Ohman L, et al. Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*. 2019;156:46-58.e7.
20. So D, Quigley EMM, Whelan K. Probiotics in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: review of mechanisms and effectiveness. *Curr Opin Gastroenterol*. 2023;39(2):103-109.
21. Haneishi Y, Furuya Y, Hasegawa M, Picarelli A, Rossi M, Miyamoto J. Inflammatory Bowel Diseases and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):3817.
22. Lee M, Chang EB. Inflammatory Bowel Diseases (IBD) and the Microbiome-Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*. 2021;160(2):524-37.

23. Askari H, Shojaei-Zarghani S, Raeis-Abdollahi E, Jahromi HK, Abdullahi PR, Daliri K, et al. The Role of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease-Current State of the Art. *Mini Rev Med Chem.* 2023;23(13):1376-1389.
24. Campaniello D, Bevilacqua A, Speranza B, Racioppo A, Sinigaglia M, Corbo MR. A narrative review on the use of probiotics in several diseases. Evidence and perspectives. *Front Nutr.* 2023;10:1209238.
25. Chibbar R, Dieleman LA. The Gut Microbiota in Celiac Disease and probiotics. *Nutrients.* 2019;11(10):2375.
26. Bascuñán KA, Araya M, Roncoroni L, Doneda L, Elli L. Dietary Gluten as a Conditioning Factor of the Gut Microbiota in Celiac Disease. *Adv Nutr.*;11(1):160-174.
27. Abreu MT, Peek RM Jr. Gastrointestinal Malignancy and the Microbiome. *Gastroenterology.* 2014;146:1534-46.
28. Park EM, Chelvanambi M, Bhutiani N, Kroemer G, Zitvogel L, Wargo JA. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer. *Nat Med.* 2022;28(4):690-703.
29. Wong-Rolle A, Wei HK, Zhao C, Jin C. Unexpected guests in the tumor microenvironment: microbiome in cancer. *Protein Cell.* 2021;12(5):426-35.
30. Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of Helicobacter pylori-induced Gastric Cancer. *Gastroenterology.* 2016;150:64-78.
31. Wong CC, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer development and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.*;20(7):429-52.
32. Orlando A, Refolo MG, Messa C, Amati L, Lavermicocca P, Guerra V, et al. Antiproliferative and proapoptotic effects of viable or heat-killed Lactobacillus paracasei IMPC2.1 and Lactobacillus rhamnosus GG in HGC-27 gastric and DLD-1 colon cell lines. *Nutr Cancer.* 2012;64(7):1103-11.
33. Cai J, Rimal B, Jiang C, Chiang JYL, Patterson AD. Bile acid metabolism and signaling, the microbiota, and metabolic disease. *Pharmacol Ther.* 2022;237:108238. \
34. Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol.* 2021;27(25):3837-50.
35. Fang J, Yu CH, Li XJ, Yao JM, Fang ZY, Yoon SH, et al. Gut dysbiosis in nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnosis, and therapeutic implications. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:997018.