

# MICROBIOTA

12

BIOCODEX NEWSLETTER | ABRIL 2021



# RESUMO

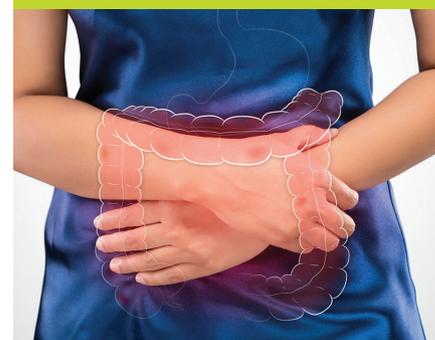


**SÍNTESE**  
—  
DIÁLOGO ENTRE A  
MICROBIOTA INTESTINAL  
E AS RESPOSTAS IMUNI-  
TÁRIAS DO HOSPEDEIRO

4

**ARTIGO COMENTADO**  
—  
RUBRICA DE ADULTOS  
RUBRICA DE CRIANÇAS

8

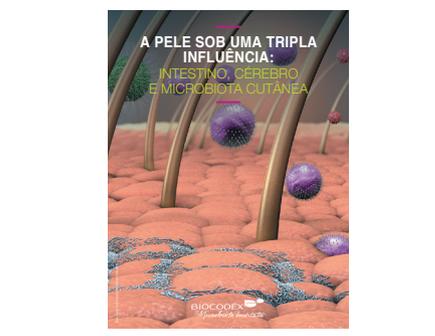


**MICROBIOTA  
E COVID 19**  
—  
**FEEDBACK  
DE CONGRESSOS**

12

**REVISTA  
DE IMPRENSA**  
—

16



**A PELE SOB UMA TRIPLA  
INFLUÊNCIA:  
INTESTINO, CEREBRO  
E MICROBIOTA CUTÂNEA**

**NOTÍCIAS**  
—  
BIOCODEX MICROBIOTA  
INSTITUTE

19

# ÉDITORIAL

---



---

**Dr Maxime Prost, MD**  
*Diretor de Assuntos Médicos  
de França*



---

**Marion Lenoir, PhD**  
*Responsável de Assuntos Médicos  
Internacionais*

---

“ NÃO HÁ DÚVIDA  
DE QUE, NOS PRÓXIMOS  
MESES, NOVAS PUBLI-  
CAÇÕES IRÃO LEVANTAR  
AINDA MAIS O VÉU  
SOBRE ESTA “JOVEM”  
PANDEMIA E AS SUAS  
INTERAÇÕES COM A  
MICROBIOTA INTESTINAL.  
”

---

C aros leitores,

Durante mais de um ano, as nossas notícias têm girado em torno de uma palavra de duas sílabas à qual foi acrescentado um número: Covid-19. Não passa um dia que não seja publicado um artigo de imprensa, uma notícia no jornal, rádio ou televisão dedicados a esta pandemia global. O motor de busca Google é um bom exemplo e um bom indicador: mais de 5,6 mil milhões de pedidos para “Covid-19”, 43 milhões para “sintomas da Covid-19”, 10 milhões para “microbiota e Covid-19”. As notícias médicas não param. Faça a experiência e digite “Covid-19 microbiota” no motor de busca PubMed e surgem cerca de 300 publicações!

Esta emulação científica é uma boa notícia: a investigação está a progredir. Rapidamente. Permite uma melhor compreensão da pandemia: modo de transmissão, sintomas, prevenção, tratamentos... Tantos progressos em pouco mais de um ano! Mas muitas questões permanecem, nomeadamente sobre a ligação entre a Covid-19 e a microbiota. Este vírus tem impacto nos seres humanos através de uma perturbação da sua microbiota? Ou as modificações da microbiota são a consequência da infeção pelo vírus? Algumas publicações mostram que a disbiose intestinal persiste de forma duradoura após o desaparecimento dos sintomas, mas até quando? E quanto ao papel da microbiota nos casos de Covid de longa duração? O artigo do Professor Tao Zuo dá algumas pistas.

Outras questões permanecem, nomeadamente sobre o envolvimento da microbiota intestinal na resposta imunitária à infeção pelo vírus e sobre a gravidade dos sintomas. Esta é uma oportunidade para voltar aos princípios básicos do diálogo entre a microbiota e a imunidade intestinal, que começa logo na vida fetal. Não há dúvida de que, nos próximos meses, novas publicações irão levantar ainda mais o véu sobre esta “jovem” pandemia e as suas interações com a microbiota intestinal. E quem sabe, podem surgir potenciais meios de prevenção. Novos conhecimentos a descobrir nas próximas edições de *Microbiota!*

Boa leitura.

## SÍNTESE

# DIÁLOGO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E AS RESPOSTAS IMUNITÁRIAS DO HOSPEDEIRO PARA COMBATER AS INFEÇÕES PELA

Os seres vivos evoluíram durante milhões de anos em ambientes complexos ocupados por ecossistemas microbianos, e assim forjaram relações simbióticas reguladas pelo sistema imunitário. As novas técnicas de sequencição revolucionaram os nossos conhecimentos e permitiram revelar que cada indivíduo abriga uma microbiota única, bem como o seu papel na fisiologia do hospedeiro e em muitas doenças como as infeções. O diálogo entre a microbiota intestinal e o sistema imunitário começa na vida fetal. A organização específica da microbiota – separada do hospedeiro por uma monocamada celular – representa um desafio particular para o sistema imunitário, cujo papel é reconhecer o “não-eu” como um sinal, potencial de infeção, de modo a iniciar as cascatas imunitárias. Por conseguinte, as trocas contínuas com a microbiota têm um impacto considerável no sistema imunitário do hospedeiro. A resposta imunitária, que devem incluir a microbiota, tem também um impacto quer na composição quer na função. Assim, as trocas bidirecionais e constantes entre estas duas entidades modelam tanto a imunidade do hospedeiro como a microbiota intestinal para proteger contra infeções e muitas doenças.



**Pelo Dra. Dorota Czerucka**

*Bióloga médica, Equipa eco sistemas e Imunidade, Centro científico do Mónaco, Mónaco*

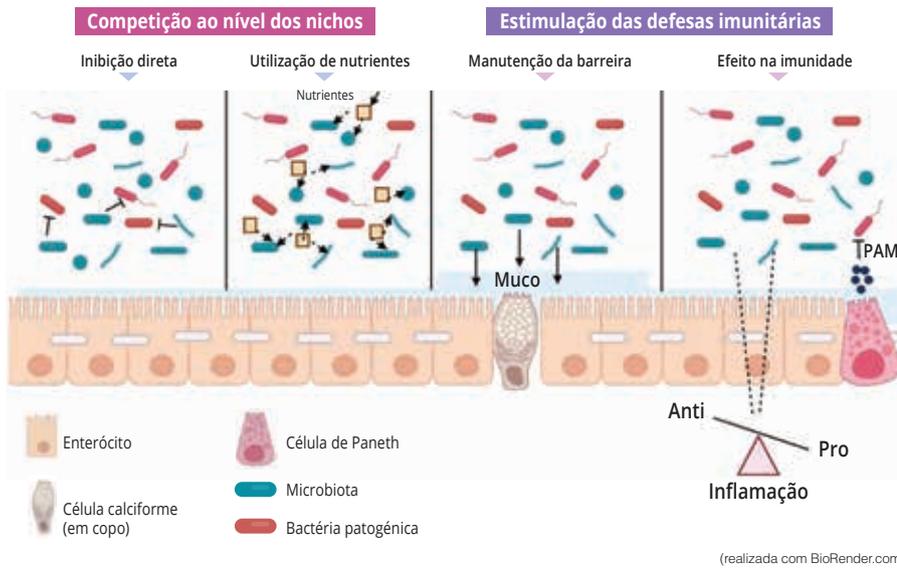
## MICROBIOTA INTESTINAL E A BARREIRA INTESTINAL

A microbiota intestinal é constituída por uma primeira barreira que protege a mucosa intestinal dos agentes patogénicos. Este complexo ecossistema habita de forma estável no trato gastrointestinal e limita o acesso aos nichos do intestino bem como aos nutrientes necessários para a multiplicação das bactérias exógenas do intestino através do fenómeno de “resistência à colonização” [1] (**Figura 1**). Os enterócitos, que asseguram uma barreira física entre o lúmen intestinal e o hospedeiro, absorvem a água e os nutrientes, e

segregam péptidos antimicrobianos PAM (RegIIIγ, β-defensins e cathelicidin) [2]. Graças ao reconhecimento dos padrões moleculares associados aos microrganismos (*Microbe-Associated Molecular Patterns*, MAMP) por recetores específicos (*incluindo os Toll-Like-Receptors*, TLR), estas células serão capazes de traduzir o sinal em citocinas e quimiocinas para assinalar uma infeção e recrutar as células imunitárias (**Figura 2**). As células de Paneth participam na resistência à colonização ao segregarem também PAM (lisozima, α-defensinas, RegIIIγ) [2]. As células caliciformes – secretoras de muco – e as células M têm a capacidade de fazer passar antigénios intactos e aleatoriamente capturados no lúmen intestinal a partir das

▼ FIGURA 1

Funções da microbiota intestinal que contribuem para a resistência à colonização



bactérias comensais, dos agentes patogênicos ou dos antígenos alimentares. Estas serão, em seguida, preparados pelas células dendríticas (CD) e apresentados às células da imunidade adaptativa. Esta função é essencial para a tolerância intestinal e a indução das respostas imunitárias da mucosa [2]: um equilíbrio entre respostas pró- e anti-inflamatórias que ocorrem, de forma permanente (Figura 2). Tudo isto foi demonstrado em modelos murinos de colite induzida e em ratos com depleção de receptores TLR: a ausência de microbiota ou de reconhecimento desta reduz a proliferação das células epiteliais intestinais ou a reparação da barreira [2]. Por último, o muco também proporciona proteção através da captura dos PAM que manterão os agentes patogênicos afastados do epitélio. Num modelo de rato deficiente em *Muc2* (um gene que codifica uma das proteínas que compõem o muco), observa-se um aumento na translocação de bactérias comensais e estes animais desenvolvem doenças inflamatórias intestinais [3].

DIÁLOGO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E O SISTEMA IMUNITÁRIO INATO

Entre os atores do sistema imunitário inato envolvidos na homeostase intestinal, as células apresentadoras de antígenos (CPA), tais como os macrófagos (Mφ) e as CD têm um papel importante. Os Mφ e as CD sintetizam a IL-10 e, assim, promovem a diferenciação em Treg [4], bem como

a maturação dos linfócitos Th17 através do envolvimento de bactérias comensais: as bactérias segmentadas filamentosas (*Segmented Filamentous Bacteria*, SFB). Estas bactérias têm a particularidade de aderir às células epiteliais intestinais, levando a uma estimulação ativa do sistema imunitário [5] (Figura 3). Um estudo mostra que a colonização de ratos por estas SFB induz a diferenciação de Th17 e exerce, assim, uma proteção contra o *Citrobacter rodentium* (equivalente murino dos EPEC e EHEC). Esta proteção é atribuída à capa-

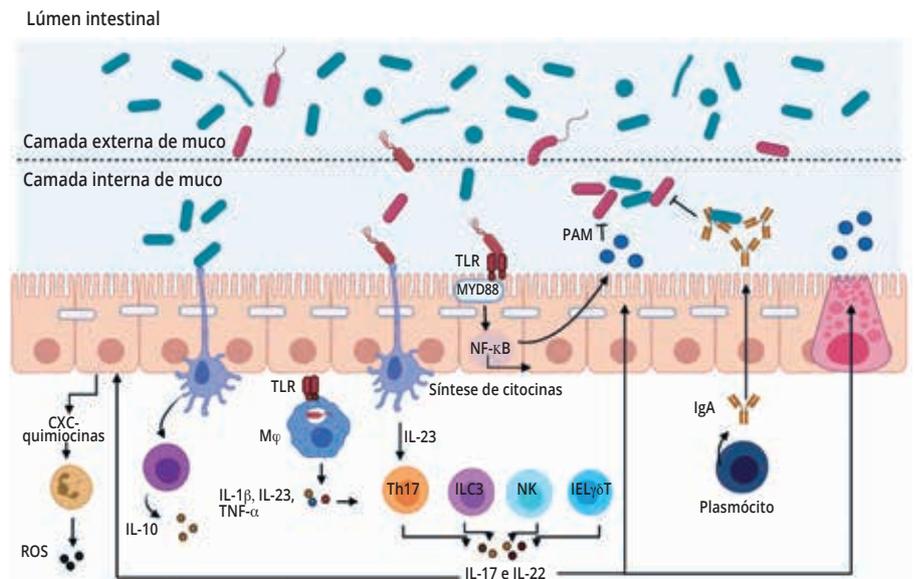
cidade das SFB de estimular a síntese da IL-22 por Th17, uma citocina conhecida por estimular a síntese dos PAM [6]. As CD, por outro lado, são capazes de fagocitar bactérias presentes no lúmen intestinal graças a uma extensão das suas dendrites entre as células epiteliais. Estas bactérias comensais são, em seguida, transportadas até aos gânglios linfáticos mesentéricos para induzir a produção de IgA segregada pelos plasmócitos [1].

As células linfoides inatas (*Innate Lymphoid Cells*, ILC) também desempenham um papel importante na homeostase intestinal através da sua capacidade de iniciar e orientar as respostas imunitárias intestinais. Em particular, as ILC de tipo 3 (ILC3) têm um lugar especial na interação com a microbiota intestinal. Através da síntese da IL-22, estas células estimulam a produção de muco, de PAM, bem como a secreção de quimiocinas e o recrutamento de células polimorfonucleares (PMN) (Figura 2) [1].



▼ FIGURA 2

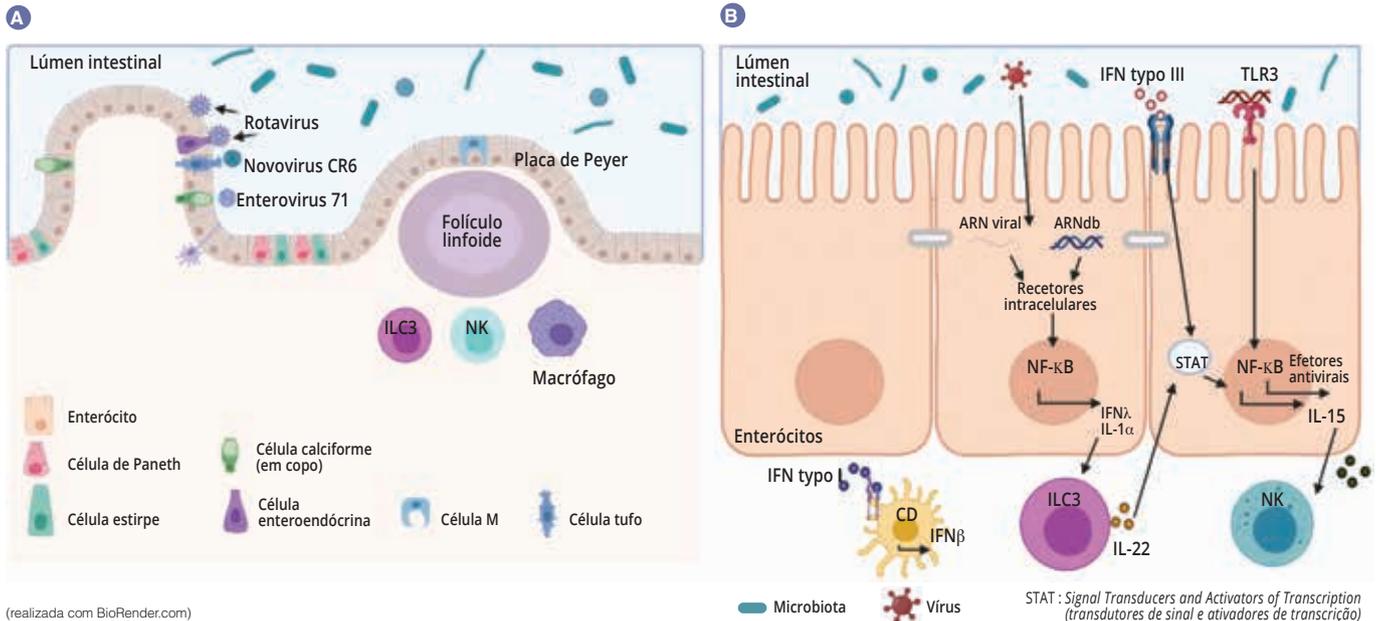
Resposta do sistema imunitário às infeções





▼ FIGURA 4

**A. Diferentes tipos celulares para a fixação dos vírus entéricos**  
**B. Respostas antivirais nas células epiteliais intestinais em caso de infeção**



## DIÁLOGO MICROBIOTA-SISTEMA IMUNITÁRIO INTESTINAL PARA SE PROTEGER CONTRA INFEÇÕES VIRAIS

Entre os vírus entéricos, o norovírus e o rotavírus estão as principais causas de gastroenterites [12]. Os vírus entéricos infetam diferentes tipos celulares: os enterovírus 71 infetam especificamente as células calciformes, enquanto o tropismo dos rotavírus é dirigido principalmente para os enterócitos [13] (Figura 4A). A microbiota intestinal atua como uma barreira contra as infeções virais entéricas. Os vírus evoluíram e adaptaram-se ao seu hospedeiro para desenvolver mecanismos que lhes permitem passar a barreira intestinal e escapar à imunidade de barreira: de facto, é difícil infetar efetivamente, por via oral, os ratos com vírus entéricos humanos [13]. A penetração do vírus no enterócito resulta na secreção do interferão (IFN) de tipo III. A deteção viral pode induzir a IL-1 $\alpha$  que

ativa as ILC3 para produzir IL-22. Esta IL protege contra infeções virais entéricas e atua sinergicamente com os IFN de tipo III para induzir a expressão de efetores antivirais e de IL-15. O reconhecimento viral pelos TLR-3 leva à ativação da via NF- $\kappa$ B e também à produção de IL-15. A IL-15 ativa os linfócitos citotóxicos (células NK). Os vírus que atravessaram a barreira intestinal induzem a produção de IFN tipo I pelos macrófagos na lamina própria (Figura 4B). Alguns vírus entéricos (rotavírus, reovírus enterovírus) são capazes de se ligar às bactérias intestinais, promovendo a penetração nas células epiteliais intestinais [13]. As SFB, que permitem uma renovação epitelial, resultam na proteção contra a infeção pelo rotavírus em ratos ao expulsarem as células infetadas [14]. Os ácidos biliares metabolizados pela microbiota intestinal também desempenham um papel ao protegerem o intestino delgado (mas não o cólon) contra a infeção aguda pelo norovírus em ratos, promovendo a produção de IFN de tipo III a nível do intestino delgado [15].

## CONCLUSÃO

O estudo das relações entre a microbiota intestinal e a imunidade intestinal é um grande avanço na investigação em gastroenterologia. A homeostase intestinal é mantida graças ao reconhecimento de bactérias comensais pelas células do sistema inato e pelas células do epitélio intestinal, quer por contacto direto (caso das SFB), quer através da síntese de metabolitos saídos da microbiota. A perturbação da homeostase (disbiose intestinal, infeções, etc.) leva a uma estimulação das respostas inatas e a uma ativação do sistema adaptativo. Uma má “gestão” da inflamação poderia levar ao surgimento de doenças como a síndrome do cólon irritável pós-infecioso.

**Referências**

• 1. Perez-Lopez A, Behnsen J, Nuccio SP, Raffatellu M. Mucosal immunity to pathogenic intestinal bacteria. *Nat Rev Immunol* 2016 ; 16 : 135-48. • 2. Allaire JM, Crowley SM, Law HT, et al. The intestinal epithelium: central coordinator of mucosal immunity. *Trends Immunol* 2018 ; 39 : 677-96. • 3. Van der Sluis M, De Koning BA, De Bruijn AC, et al. Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology* 2006 ; 131 : 117-29. • 4. Kim M, Hill A A, Wu WJ, et al. Intestinal microbes direct CX3CR1+ cells to balance intestinal immunity. *Gut Microbes* 2018 ; 17 : 151-63. • 5. Flannigan KL, Denning TL. Segmented filamentous bacteria-induced immune responses: a balancing act between host protection and autoimmunity. *Immunology* 2018 ; 154 : 537-46. • 6. Ivanov I I, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell* 2009 ; 139 : 485-98. • 7. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K, et al. Treg induction by rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature* 2013 ; 500 : 232-6. • 8. Miquel S, Martin R, Rossi O, et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health. *Curr Opin Microbiol* 2013 ; 16 : 255-61. • 9. Levy M, Blacher E, Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr Opin Microbiol* 2017 ; 35 : 8-15. • 10. Michaudel C, Sokol H. The gut microbiota at the service of immunometabolism. *Cell Metabolism* 2020 ; 32 : 514-23. • 11. Schulthess J, Pandey S, Capitani S, et al. The short Chain Fatty Acid Butyrate imprints an antimicrobial program in macrophages. *Immunity* 2019 ; 50 : 432-45. • 12. Bányai K, Estes MK, Martella V, et al. Viral gastroenteritis. *Lancet* 2018 ; 392 : 175-86. • 13. Segrist E, Chery S. Using diverse model systems to define intestinal epithelial defenses to enteric viral infections. *Cell Host Microbe* 2020 ; 27 : 329-44. • 14. Shi Z, Zou J, Zhang Z, et al. Segmented filamentous bacteria prevent and cure rotavirus infection. *Cell* 2019 ; 179 : 644-658.e13. • 15. Grau KR, Zhu S, Peterson ST, et al. The intestinal regionalization of acute norovirus infection is regulated by the microbiota via bile acid-mediated priming of type III interferon. *Nat Microbiol* 2020 ; 5 : 84-92.

## ARTIGO COMENTADO RUBRICA DE ADULTOS

# ANÁLISE MULTIÓMICA LONGITUDINAL REVELA MECANISMOS ESPECÍFICOS DO SUBCONJUNTO SUBJACENTES À SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

*Comentário sobre o artigo original de Mars et al. Cell 2020 [1]*



**Pelo Prof. Harry Sokol**  
*Gastroenterologia e Nutrição,  
Hospital Saint-Antoine, Paris, França*

hospedeiro e pelo ambiente, que também são conhecidos por modular o microbioma intestinal humano [2].

A evidência experimental que apoia o papel do microbioma intestinal na SII baseia-se em estudos de transplante em ratinhos, paciente-para-gnotobiótico que reproduziram determinados sintomas associados à SII-C e SII-D (tempo de trânsito, sensação de dor, permeabilidade intestinal...) [3]. No entanto, na ausência de modelos animais robustos para o estudo da SII são necessários, inclusive estudos em seres humanos para determinar as interações entre o microbioma intestinal e as vias patológicas específicas. Os estudos da SII em seres humanos são limitados em geral pela utilização de amostragem transversal e pela não estratificação em subconjuntos de pacientes, o que se reflete na falta de concordância nos resultados obtidos no grande número de estudos sobre o microbioma [4]. A influência bem descrita do trânsito gastrointestinal no microbioma intestinal aumenta ainda mais a variabilidade dos estudos. Além disso, a SII, em comum com outras doenças gastrointestinais crônicas, caracteriza-se por períodos de remissão e exacerbação dos sintomas pelo que, por conseguinte, a amostragem transversal não consegue ter em conta as flutuações da doença ao longo do tempo. Por último, as diferenças inerentes à fisiologia do hospedeiro entre seres humanos e animais têm sido um obstáculo ao pro-

O microbioma intestinal está implicado em inúmeros distúrbios gastrointestinais crônicos nos seres humanos. No entanto, a determinação do seu papel tem sido dificultada devido à falta de correlação entre estudos animais e humanos, bem como de uma visão multiômica integrada das alterações fisiológicas específicas da doença. Os autores integraram dados multiômicos longitudinais do microbioma intestinal, do metaboloma, do epigenoma hospedeiro e do transcriptoma no contexto da fisiologia hospedeira da síndrome do intestino irritável (SII). Identificaram variações específicas do subtipo de SII e relacionadas com os sintomas na composição e função microbiana. Um subgrupo de alterações identificadas nos metabolitos microbianos corresponde aos mecanismos fisiológicos do hospedeiro que são relevantes para a SII. Ao compilar múltiplas camadas de dados, os autores identificaram o metabolismo purina como sendo uma nova via metabólica hospedeiro- microbiota na SII com potencial aplicação terapêutica. Este estudo destaca o valor da amostragem longitudinal e a integração de dados multiômicos complementares na identificação de mecanismos funcionais que podem ser alvos terapêuticos futuros numa estratégia global de tratamento de doenças intestinais crônicas.

### O QUE É QUE JÁ SABEMOS SOBRE ISTO?

A síndrome do intestino irritável (SII) é um distúrbio observado em pacientes em todo o mundo, caracterizada por dor ou desconforto abdominal recorrente. Ocorrendo principalmente nas mulheres, a SII está associada a alterações na forma ou frequência das fezes e é a forma desta última que

define os subconjuntos da SII: SII com obstipação (SII-C), SII com diarreia (SII-D) ou SII com hábitos intestinais mistos (SII-M). A patogénese da SII envolve alterações na motilidade gastrointestinal, secreção intestinal, hipersensibilidade visceral e permeabilidade intestinal, podendo todas elas ser modificadas pelo microbioma intestinal [2]. Além disso, os sintomas da SII são influenciados pela dieta, pela genética do



## PONTOS CHAVE

- As funções da microbiota intestinal são prejudicadas na SII e existem diferenças entre a SII-C e a SII-D
- O aumento da produção de triptamina e a redução da transformação dos ácidos biliares podem estar implicados na SII-D
- O consumo excessivo de hipoxantina pela microbiota e pelas células hospedeiras pode ser implicado na SII alterando o nível de energia das células do epitélio da mucosa intestinal

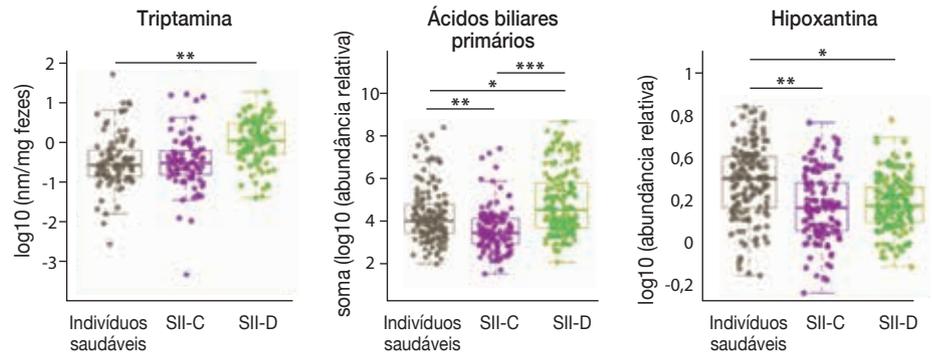
gresso na nossa compreensão dos papéis mecanicistas do microbioma intestinal na SII. Os autores realizaram um estudo longitudinal em subconjuntos de pacientes com SII, integrando medições multiômicas, incluindo o metagenoma microbiano, o transcriptoma do hospedeiro e o metiloma com avaliação das funções das células hospedeiras. Isto revelou mecanismos específicos do subconjunto da SII induzidos por metabolismo microbiano deficiente, que correspondiam a alterações simultâneas na fisiologia do hospedeiro.

## QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS CONCLUSÕES DESTA ESTUDO?

Aqui, os autores realizaram um estudo prospectivo longitudinal observacional com análise multiômica do microbioma intestinal e das células hospedeiras. Os indivíduos saudáveis foram comparados com pacientes com SII-C e SII-D. Numtotal de 77 participantes que forneceu pelo menos uma amostra de fezes (foram obtidas um total de 474 amostras de fezes), 42 dos participantes efetuaram uma sigmoidoscopia para a realização de biopsias do cólon. A fim de identificar os fatores microbianos que causam os sintomas específicos de cada um dos subconjuntos da SII, foi realizada uma sequenciação metagenômica e uma análise metabólica nas amostras de

## ▼ FIGURA 1

**Alterações nos metabolitos microbianos durante a SII: Níveis de triptamina, ácidos biliares primários e hipoxantina nas fezes**



fezes. Realizou-se uma análise metabolômica e ensaios de citocinas em amostras de soro. Por último, realizaram-se 16 sequenciações de S, e análises metabolômicas, transcriptômicas e metilômicas de biopsias do cólon.

Os autores identificaram diferenças na composição e diversidade da microbiota intestinal entre indivíduos saudáveis e pacientes com SII-C ou SII-D.

A análise metabolômica das fezes revelou níveis aumentados de triptamina, um metabolito de triptofano produzido por determinadas bactérias intestinais, em pacientes com SII-D (**Figura 1**). Como a triptamina acelera o trânsito devido a uma ação sobre o recetor de serotonina, 5-HT<sub>4</sub>, sugere-se que poderia ter um papel no fenótipo destes pacientes. Do mesmo modo, a proporção de ácidos biliares primários foi maior nos pacientes com SII-D, um sinal de transformação deficiente dos ácidos biliares pela microbiota. Experiências *in vitro* sugerem que os ácidos biliares primários aumentam a secreção no cólon e poderiam também participar no fenótipo.

Por último, a integração de dados multiômicos identificou um novo mecanismo potencial para a SII. Os resultados sugerem que nos pacientes com SII há uma degradação crescente dos nucleótidos purínicos e da hipoxantina em particular, pela microbiota e pelas células hospedeiras, o que induz o stress no cólon. Sugere-se que isto poderia levar a uma resposta compensatória com um aumento na recuperação da purina.

Os níveis baixos de nucleótidos purínicos poderiam levar a uma fonte de energia reduzida para o epitélio da mucosa e a uma capacidade reduzida para a reparação da mucosa intestinal, o que poderia contribuir parcialmente para a fisiopatologia da SII.

## QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS PRÁTICAS?

Estes dados sugerem um papel da microbiota intestinal na fisiopatologia da SII, com diferenças entre a SII-C e a SII-D. Além disso, estes resultados apontam para o papel potencial de uma deficiência em nucleótidos purínicos, em particular através de um consumo excessivo de hipoxantina pela microbiota e pelas células hospedeiras. Estes resultados apontam o caminho para tratamentos que estimulam a produção de hipoxantina microbiana ou que inibem localmente a xantina oxidase no intestino.

## CONCLUSÃO

**Este estudo longitudinal com multiômica integrada mostra o valor dos estudos longitudinais em seres humanos e destaca alterações funcionais da microbiota na SII que podem estar potencialmente implicadas na fisiopatologia desta doença. As novas pistas que foram identificadas podem ser novos alvos terapêuticos.**

## Referências

1. Mars RÅT, Yang Y, Ward T, et al. Longitudinal multi-omics reveals subset-specific mechanisms underlying irritable bowel syndrome. *Cell* 2020 ; 182 : 1460-73.e17. Erratum in : *Cell* 2020 ; 183 : 1137-40.
2. Bhattarai Y, Muniz Pedrogo DA, Kashyap PC. Irritable bowel syndrome: a gut microbiota-related disorder? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017 ; 312 : G52-G62.
3. Edogawa S, Edwinston AL, Peters SA, et al. Serine proteases as luminal mediators of intestinal barrier dysfunction and symptom severity in IBS. *Gut* 2020 ; 69 : 62-73.
4. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome- a systematic review. *Gastroenterology* 2019 ; 157 : 97-108.

## ARTIGO COMENTADO

### RUBRICA DE CRIANÇAS

# MICROBIOTA DUODENAL EM CRIANÇAS SUBNUTRIDAS COM ATRASO COM ENTEROPATIA

*Comentários sobre o artigo original de Chen et al. (N Engl J Med 2020) [1]*



Pelo Prof. Emmanuel Mas

Gastroenterologia e Nutrição,  
Hospital Saint-Antoine, Paris, França

A disfunção entérica ambiental (DEA) é um distúrbio enigmático do intestino delgado que é postulada para desempenhar um papel na subnutrição infantil, um problema de saúde global premente. A definição da incidência deste distúrbio tem sido um entrave pela dificuldade de amostragem direta da mucosa do intestino delgado e da microbiota.

Este estudo que envolveu 110 crianças que apresentavam um atraso do crescimento linear, que viviam numa favela urbana no Bangladesh, e que não tinham beneficiado de intervenção nutricional. Os autores realizaram uma endoscopia em 80 crianças com DEA confirmada por biópsia e para as quais estavam disponíveis amostras de plasma e duodeno.

Das estirpes bacterianas obtidas das crianças, os níveis absolutos de um grupo partilhado de 14 de taxa (não tipicamente classificados como agentes enteropatogénicos) foram negativamente correlacionados com o crescimento linear e positivamente correlacionados com proteínas duodenais implicadas em respostas imuno-inflamatórias. A representação destes 14 de taxa duodenal da microbiota fecal foi significativamente diferente da representação de amostras obtidas de crianças saudáveis. A enteropatia do intestino delgado desenvolveu-se em ratinhos gnotobióticos que tinham sido colonizados com estirpes duodenais cultivadas obtidas de crianças com DEA.

Estes resultados confirmam a existência de uma relação entre um atraso no crescimento e os componentes da microbiota do intestino delgado e da enteropatia, o que fornece uma fundamentação lógica para o desenvolvimento de terapias que visam contribuições microbianas efetivas para a DEA.

## O QUE É QUE JÁ SABEMOS SOBRE ISTO?

A proporção de subnutrição crónica com atraso do crescimento é de 25% em lactentes que tiveram mais de 5 episódios de diarreia. Estas infeções intestinais recorrentes resultam em DEA, um distúrbio

caracterizado por atrofia vilosa que combina uma redução da superfície intestinal e das capacidades de absorção, alteração da barreira intestinal e inflamação da mucosa. Dados mais recentes sugerem que a disbiose da microbiota do trato gastrointestinal superior pode estar presente na DEA.

## QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS CONCLUSÕES DESTA ESTUDO?

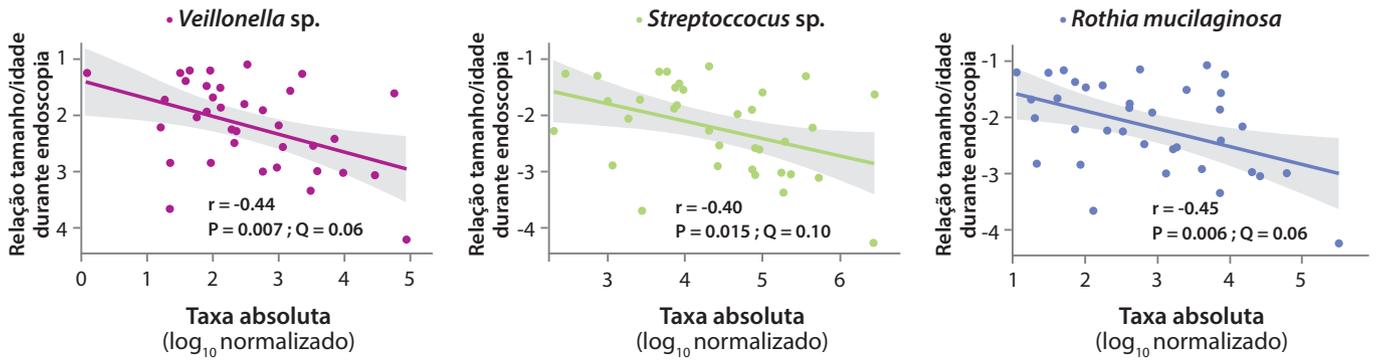
Este estudo incluiu 110 lactentes com uma idade média de 18 meses, de Dhaka, Bangladesh, que tinham subnutrição crónica e atraso no crescimento, e que foi definida uma intervenção nutricional. As biópsias duodenais confirmaram a presença de DEA em 80 deles. A microbiota aspirada duodenal de 36 destes lactentes foi analisada; um grupo de 14 de taxa de bacterianos estava presente em mais de 80% desta população e estavam negativamente correlacionadas com a relação comprimento/idade ( $r = -0,049$ ,  $p = 0,003$ ) (Figura 1). O estudo proteómico das biópsias duodenais mostrou uma correlação positiva entre estes 14 de taxa e 10 proteínas, incluindo 2 peptídeos antimicrobianos, um marcador de inflamação intestinal (LCN2), e uma correlação negativa com 10 proteínas produzidas pelos enterócitos (Figura 2).

Dos 80 lactentes com DEA, o estudo proteómico do plasma mostrou uma forte correlação positiva com REG3A e LCN2.

A comparação da microbiota fecal dos lactentes com EED com 27 controlos revelou um aumento significativo da bactéria do género *Veillonella*, com elevada correlação com as proteínas duodenais implicadas na inflamação gastrointestinal.

▼ FIGURA 1

Correlação entre subnutrição crónica com atraso do crescimento (pontuação z da relação comprimento/idade) e as abundâncias de *Veillonella*, *Streptococcus* e *Rothia mucilaginosa*.



Após a cultura de 39 estirpes bacterianas de aspirados duodenais de lactentes com disfunção entérica ambiental, incluindo 11 dos 14 de taxa, foram administrados por sonda oral a ratinhos que tinham sido alimentados com uma dieta semelhante à de um lactente de 18 meses de Dhaka. Vinte e três destas bactérias estavam presentes com uma abundância relativa > 0,1% em pelo menos uma parte do intestino. Os ratinhos de controlo receberam a microbiota cecal de ratinhos criados convencionalmente por sonda oral. Em contraste com os ratinhos de controlo, os ratinhos que receberam bactérias de “disfunção entérica ambiental” apresentaram infiltração de células mononucleares inflamatórias na lâmina própria do intestino delgado, além de anomalias epiteliais e distorção arquitetónica com criptas alongadas. Estas anomalias localizavam-se em placas no intestino delgado, mas não se estendiam ao cólon. Do ponto de vista funcional, os

resultados mostraram nestes ratinhos um aumento da expressão do mRNA dos peptídeos antimicrobianos (Reg3β e Reg3γ), um aumento de uma metaloproteinase (MMP8) e uma redução das proteínas de junção estanque codificadoras do mRNA. Estas alterações da resposta imunitária inata e da barreira epitelial da mucosa podem explicar a translocação bacteriana sistémica para o baço (*Escherichia coli* e *Enterococcus hirae*).

**QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS PRÁTICAS?**

Este estudo mostra o valor de uma endoscopia do trato gastrointestinal superior com biopsias para confirmar a existência de uma disfunção entérica ambiental.

No entanto, ainda não é possível recomendar um tratamento terapêutico específico.

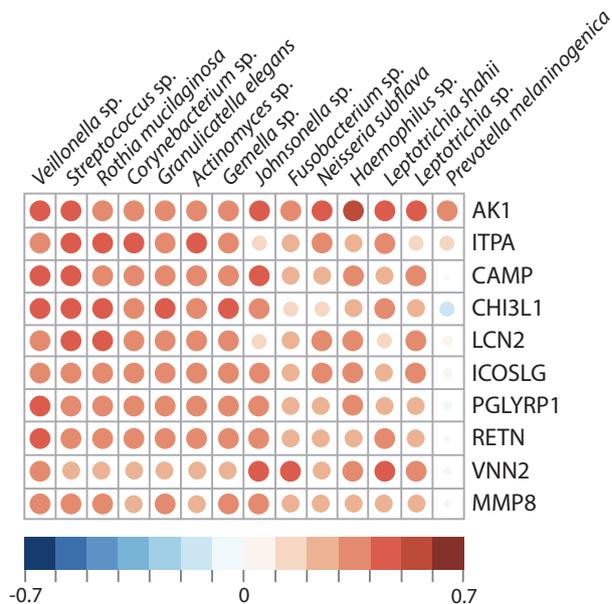


**PONTOS CHAVE**

- A disfunção entérica ambiental é promovida por um distúrbio na microbiota intestinal a nível duodenal
- Esta disbiose duodenal está correlacionada com a subnutrição crónica
- A patologia é transmissível aos ratinhos, o que pode ajudar a compreender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos (inflamação intestinal, anomalias da barreira epitelial e alterações imunitárias da sinalização bacteriana)

▼ FIGURA 2

Top 10 de correlações entre os 14 taxa bacterianos de núcleo e as proteínas duodenais.



**CONCLUSÃO**

Os resultados deste estudo sugerem a existência de uma relação causal entre as bactérias do duodeno, a disfunção entérica ambiental e a subnutrição crónica com atraso do crescimento. Por conseguinte, sugere-se que estas crianças podem beneficiar do desenvolvimento de tratamentos que visem tratar esta disbiose.

**Referência**

1. Chen RY, Kung VL, Das S, et al. Duodenal microbiota in stunted undernourished children with enteropathy. *N Engl J Med* 2020; 383: 321-33.



## MICROBIOTA E COVID 19

### ❖ A COVID-19 E O MICROBIOMA INTESTINAL

**A microbiota intestinal, incluindo as frações bacterianas, fúngicas e virais, está a co povoar os intestinos humanos e a regular a imunidade do hospedeiro contra as invasões patogénicas. As composições amplamente heterogéneas da microbiota intestinal (MI) entre indivíduos podem influenciar as respostas imunitárias do hospedeiro à infeção por SARS-CoV-2, levando a vários sintomas e resultados da doença da Covid-19. Por outro lado, embora a infeção por SARS-CoV-2 cause principalmente sintomas respiratórios, desregula profundamente a imunidade sistémica do hospedeiro e tem impacto nos sistemas gastrointestinais onde a microbiota intestinal pode ser afetada tanto a curto como a longo prazo. Aqui, revemos a evidência atual sobre o impacto da Covid-19 na GM humana, bem como as associações entre a composição da MI e a gravidade da Covid-19.**

A Covid-19 é uma doença respiratória causada por um novo coronavírus (SARS-CoV 2) e ainda hoje afeta dezenas de milhões de pessoas em todo o mundo. Embora a maioria dos doentes com Covid-19 apresente sintomas respiratórios, 20% deles apresentam sintomas gastrointestinais (GI), incluindo diarreia [1], o que sugere que o trato digestivo é um local extrapulmonar de expressão da doença e infeção por SARS-CoV-2. Além disso, a Covid-19 apresenta um largo espectro de gravidade da doença, variando desde assintomática, ligeira, grave, e até crítica, resultando em insuficiência respiratória ou mesmo em morte [2]. O trato GI é o maior órgão imunitário do ser humano, desempenhando papéis críticos na defesa do hospedeiro contra infeções patogénicas. Triliões de microrganismos vivem e colonizam o intestino humano - bactérias, fungos, vírus, e outras formas de vida que são coletivamente conhecidas como a microbiota -, regulando a imunidade do hospedeiro. Por conseguinte, é importante compreender se a microbiota intestinal modula a suscetibilidade e gravidade da infeção por

SARS-CoV-2, bem como o impacto da infeção por SARS-CoV-2 na Mdo hospedeiro e o seu efeito a longo prazo a jusante na saúde humana.

#### A MICROBIOTA BACTERIANA INTESTINAL E A COVID-19

Os doentes que contraíram Covid-19 tiveram alterações significativas no microbioma bacteriano intestinal em comparação com indivíduos saudáveis, caracterizadas pelo esgotamento de organismos comensais benéficos e enriquecimento de agentes patogénicos oportunistas no intestino (**Figura 1**) [3]. O esgotamento dos simbiontes intestinais persistiu mesmo após a resolução da Covid-19. A abundância de linha de base (na hospitalização) das bactérias *Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* e *Clostridium hathewayi* mostrou uma correlação positiva com a gravidade da Covid-19, ao passo que se verificou uma correlação inversa entre a abundância de *Faecalibacterium prausnitzii* (conhecida como bactéria anti-inflamatória) e a gravidade da doença.



Pelo Prof. Tao Zuo

*Instituto de Investigação em Gastroenterologia SYSU, Instituto de Investigação em Gastroenterologia de Guangdong, Sexto Hospital Afiliado da Universidade de Sun Yat-sen, Universidade de Sun Yat-sen (SYSU), Guangzhou, China*

ASARS-CoV-2 utiliza o recetor da enzima conversora da angiotensina 2 (ACE2) para entrar no hospedeiro e este recetor apresenta uma expressão elevada tanto no trato respiratório como gastrointestinal [4]. A ACE2 é importante no controlo da inflamação intestinal e da ecologia microbiana intestinal [5]. Quatro espécies de *Bacteroides*, *B. dorei*, *B. thetaiotaomicron*, *B. massiliensis* e *B. ovatus*, foram descritas como estando inversamente associadas à expressão da ACE2 em intestino murino [6]. Curiosamente, a sua abundância no microbioma fecal também mostrou uma correlação inversa com a carga viral fecal SARS-CoV-2 em doentes com Covid-19 durante o curso da doença. Estes achados sugerem que a GM bacteriana humana é afetada pela Covid 19 e pode calibrar a defesa do hospedeiro contra a infeção por SARS-CoV-2.

#### O MICROBIOMA FÚNGICO E A COVID-19

O trato GI também alberga um grande número de fungos, coletivamente conhecidos como microbioma (microbioma fúngico), que demonstraram estar implicados de forma causal na montagem e desenvolvimento imunitário da MI [7]. Os doentes com Covid 19 também tinham micobiomas intestinais alterados, caracterizados pelo enriquecimento de *Candida albicans* e

▼ FIGURA 1 O microbioma intestinal na Covid-19



configurações altamente heterogêneas de microbiomas (Figura 1) [8]. A diversidade do microbioma fecal em doentes com Covid 19 na alta foi 2,5 vezes maior do que a dos indivíduos saudáveis. Agentes patogênicos fúngicos oportunistas, *Candida albicans*, *Candida auris* e *Aspergillus flavus*, estavam altamente presentes nas fezes dos doentes com Covid-19 durante o curso da doença. Foram detetados dois agentes patogênicos fúngicos associados a sintomas respiratórios, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus niger*, em amostras fecais de um subconjunto de doentes com Covid-19, mesmo após a resolução da doença. Microbiomas intestinais instáveis e disbiose prolongada persistiram em aproximadamente 30% dos doentes com Covid-19.

**O VIROMA INTESTINAL E A COVID-19**

Através da sequenciação viral do RNA de shotgun, foi encontrada uma assinatura de infecção viral intestinal ativa em 47% dos doentes com Covid-19, mesmo na ausência de sintomas gastrointestinais e após a depuração respiratória do SARS-CoV-2 [9], o que sugere uma infecção “quiescente” por SARS-CoV-2 no trato gastrointestinal e potencial risco de transmissão fecal-oral. Os doentes com tal atividade gastrointestinal do SARS CoV-2 albergaram composições

e funções GM anormais, caracterizadas por uma elevada abundância de agentes patogênicos oportunistas e uma maior capacidade de biossíntese de nucleótidos e aminoácidos e metabolismo de hidratos de carbono (glicólise) [9].

O trato GI humano também alberga abundantes membros virais/fágicos coletivamente conhecidos como o viroma intestinal. Os doentes com Covid-19 tinham sub-representação do vírus do mosqueado ligeiro da pimenta (vírus RNA) e múltiplas linhagens de bacteriófagos (vírus DNA) e enriquecimento de vírus DNA eucarióticos derivados do ambiente em amostras fecais, em comparação com indivíduos não-Covid 19 (Figura 1) [10]. O viroma fecal na infeção por SARS-CoV-2 mostrou mais capacidades de codificação genética associada ao stress, inflamação e virulência. Na linha de base do doente, abundância fecal do vírus RNA, vírus da mancha clorótica da pimenta e múltiplas espécies de bacteriófagos mostraram uma correlação inversa com a gravidade da Covid-19. Estes vírus também estiveram inversamente associados a níveis sanguíneos de proteínas pró-inflamatórias, glóbulos brancos e neutrófilos, o que indica que os vírus residentes no intestino poderiam afinar a resposta imunitária do hospedeiro à infeção por SARS-CoV-2. Entre as espécies de vírus

DNA associados à gravidade da Covid-19, 40% das espécies mostraram correlação inversa com a idade, o que pode estar subjacente à observação de que os indivíduos idosos correm um risco maior para a Covid-19 manifestamente mais grave.

**CONCLUSÃO**

Em resumo, a recolha de evidência sugere que a MI humana (microbiota bacteriana, microbioma e viroma) é afetada na Covid-19. Tal desregulação persiste mesmo após a resolução da doença, o que constitui potencialmente uma ameaça a longo prazo para a saúde do hospedeiro. A composição da microbiota intestinal está associada às respostas imunitárias do hospedeiro e à gravidade da Covid-19 à infeção por SARS-CoV-2. É necessária mais investigação para explorar os efeitos a longo prazo da Covid-19 e para melhorar a MI do hospedeiro, e a imunidade desta pandemia viral sem precedentes.

**Referências**

1. Liang W, Feng Z, Rao S, et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut* 2020; 69: 1141-3. 2. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to Covid-19 in Italy. *Jama* 2020; 323: 1775-6. 3. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in gut microbiota of patients with Covid-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology* 2020; 159: 944-55. 4. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020; 26: 681-7. 5. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature* 2012; 487: 477-81. 6. Geva-Zatorsky N, Sefik E, Kua L, et al. Mining the human gut microbiota for immunomodulatory organisms. *Cell* 2017; 168: 928-43. 7. van Tilburg Bernardes E, Kuchařová Pettersen V, Gutierrez MW, et al. Intestinal fungi are causally implicated in microbiome assembly and immune development in mice. *Nature Communications* 2020; 11: 2577. 8. Zuo T, Zhan H, Zhang F, et al. Alterations in fecal fungal microbiome of patients with Covid-19 during time of hospitalization until discharge. *Gastroenterology* 2020; 159: 1302-10. 9. Zuo T, Liu Q, Zhang F, et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut* 2020; 70: 276-84. 10. Zuo T, Liu Q, Zhang F. Temporal landscape of human gut RNA and DNA virome in SARS-CoV-2 infection and severity. *Microbiome*, in press.

# UEG Week virtual 2020

UNITED EUROPEAN  
GASTROENTEROLOGY

ueg

## FEEDBACK DE CONGRESSOS



**Pelo Prof. Magnus Simrén**

*Departamento de Medicina Molecular e Clínica, Instituto de Medicina Academia Sahlgrenska, Universidade de Gotemburgo Gotemburgo, Suécia*

## ❖ DESTAQUES DA MICROBIOTA DA SEMANA VIRTUAL UEG 2020



OUTUBRO 2020

**Devido à pandemia em curso, a Semana UEG 2020 foi, pela primeira vez realizada de forma virtual. Tal como nos anos anteriores, o evento atraiu um grande número de resumos de alta qualidade, e destes, um número substancial focou-se no papel dos micróbios na saúde e na doença.**

### **MICROBIOTA, FATORES AMBIENTAIS E FATORES DO HOSPEDEIRO NA SAÚDE E NA DOENÇA**

O microbioma intestinal tem sido associado a um grande número de doenças, mas ainda não é claro como deve ser definido um microbioma saudável ou pouco saudável. Um grande estudo que foi

desenvolvido em holandeses (*OP178 R Gacesa et al.*) demonstrou padrões microbianos comuns a várias doenças, incluindo doença inflamatória intestinal (DII), síndrome do intestino irritável (SII), asma, diabetes e perturbações mentais), tornando possível definir grupos de micróbios e funções intestinais ligados à saúde e à doença. Especificamente, verificou-se que o microbioma associado às doenças era caracterizado por um aumento significativo da prevalência e abundância de agentes patogénicos oportunistas dos géneros *Clostridium*, *Gordonibacter* e *Eggerthella*, devido a uma redução do catabolismo dos hidratos de carbono, da síntese de aminoácidos e vitaminas, e do aumento da síntese de ácidos gordos de cadeia longa. Por outro lado, o microbioma saudável

mostrou uma grande abundância de comensais produtores de butirato dos géneros *Alistipes*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* e *Butyrivibrio*. Os autores também mostraram que o microbioma foi principalmente moldado pelo ambiente e estilo de vida e, por conseguinte, concluíram que as alterações através da melhoria da dieta, dos estilo de vida e do ambiente, bem como o uso de probióticos podem ser defendidos para melhorar a saúde em geral. Além disso, um estudo de acompanhamento longitudinal (*OP201 L Chen et al.*) destacou que as alterações microbianas ao longo do tempo parecem ser impulsionadas por exposições ambientais e podem afetar a saúde metabólica do hospedeiro.

## A MICROBIOTA NAS DOENÇAS INTESTINAIS

A restrição da lactose é a base do tratamento para evitar queixas gastrointestinais (GI) nos indivíduos que têm má absorção de lactose devido a deficiência de lactase. No entanto, a gravidade dos sintomas intestinais, como flatulência, inchaço e diarreia, após a ingestão de lactose varia substancialmente, e a razão para tal permanece pouco clara. Através de análises do projeto holandês Microbioma (OP177 MDF Brandao Gois et al.), foi demonstrado que existe um papel mediador e plausível do microbioma intestinal, na relação da ingestão de laticínios e da ocorrência de sintomas intestinais em indivíduos com deficiência de lactase; e em particular, o género *Bifidobacterium* foi considerado de potencial relevância. Assim, a modulação da composição da microbiota intestinal pode influenciar a sensibilidade aos produtos lácteos em indivíduos com má absorção de lactose.

Ainda que os mecanismos exatos que explicam os sintomas GI relacionados com os alimentos em pacientes com SII permaneçam pouco claros, mas sabe-se que diferentes ajustes dietéticos melhoram os sintomas GI em certos pacientes. Uma análise post-hoc de um ensaio clínico publicado anteriormente (P0786 E Colomier et al.) revelou padrões de fatores psicológicos, nutricionais e microbianos que podem prever a resposta ao tratamento tanto à dieta tradicional NICE (National Institute for Health and Care Excellence) pour le SII et au régime pauvre en oligo-, di-, monosaccharides et polyols fermentescibles (FODMAP, Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides, and Polyols) para a SII como à dieta com baixo teor de Oligo-, Di-, Monossacarídeos e Polióis Fermentáveis (FODMAP) para sintomas específicos. Isto indica que será possível, num futuro próximo, a personalização individual dos conselhos de tratamento dietético na SII.

Os micróbios intestinais e os seus metabolitos estão envolvidos na fisiopatologia de uma série de doenças intestinais, incluindo a SII e a DII, com vários resumos na semana UEG 2020 a destacar este facto. Na DII, um grande estudo de coorte confirmou a presença de disbiose intestinal tanto na colite ulcerosa (CU) como na doença de Crohn (DC) (OP002 A Vich Vila et al.), e que se traduz no perfil metabólico fecal, que pode ser utilizado como um potencial biomarcador para distinguir entre DII e não DII e entre CU e DC. Especificamente, os metabolitos rela-

cionados com a síntese de esfingolípídeos foram aumentados na DII, enquanto que os metabolitos de ácidos gordos foram diminuídos. Além disso, num estudo de prova de conceito (OP045 L Oliver et al.), uma combinação de quatro marcadores de microbioma (*Faecalibacterium prausnitzii* e um dos seus fitologrupos (PHG-II), *Ruminococcus* sp. e *Methanobrevibacter smithii*) podem prever a resposta do tratamento ao anti-TNF com um valor preditivo positivo de 100% e um valor preditivo negativo de 75%. Deste modo, as análises do microbioma podem ser utilizadas para personalizar o tratamento na DII futuramente. O papel da microbiota intestinal na SII foi destacado em vários resumos, incluindo um estudo de apoio aos bons efeitos a longo prazo do transplante microbiano fecal na SII (OP059 M El-Salhy et al.), e está associado a alterações no perfil bacteriano fecal e de ácidos gordos de cadeia curta e a aumento das células enteroendócrinas (P0783 M El-Salhy et al.). Além disso, outro estudo demonstrou um perfil microambiental intestinal distinto na SII com uma ligação ao hábito intestinal predominante do paciente (P0651 C Iribarren et al.), com a separação entre a SII e a saúde e entre os subtipos de SII (SII com diarreia versus SII com prisão de ventre) sendo na sua maioria impulsionada por metabolitos envolvidos, por exemplo, no metabolismo de aminoácidos e em determinadas funções celulares e moleculares. O papel que os micróbios desempenham parece ser mais importante do que a composição em si. Discutiram-se modelos animais de relevância para a fisiopatologia da SII. Os estudos destacaram a importância da microbiota intestinal para o desenvolvimento de interações anormais cérebro-intestino (P0052 M Constante et al.), bem como o papel do stress na indução de disbiose intestinal e hipersensibilidade visceral (OP056 C Petitfils et al.). Estes estudos são de grande relevância para a nossa compreensão das interações intestino-cérebro na SII e do papel dos micróbios intestinais e dos seus metabolitos nestas interações, enquadrando-se o conceito de que a SII e outros distúrbios GI funcionais são agora chamados distúrbios das interações intestino-cérebro.

## A MICROBIOTA NAS DOENÇAS EXTRAINTestinais

Por último, outros estudos focados no microbioma intestinal e em doenças extraintestinais foram analisados. Demonstrou-se que as alterações do microbioma intestinal tanto em recetores de

transplante renal como hepático (OP180 JC Swarte et al. et OP112 y Li et al.). Os pacientes com doença renal em fase terminal caracterizavam-se por uma baixa diversidade microbiana intestinal, aumento dos fatores de virulência e genes de resistência aos antibióticos. A diversidade microbiana diminuiu ainda mais após o transplante renal e a composição da microbiota intestinal não sendo restaurada. Além disso, os imunossupressores tiveram um efeito profundo na composição da microbiota intestinal. Os autores admitiram que estas alterações poderiam ter implicações de grande alcance para o resultado do transplante renal. Conclusões semelhantes relativas à diversidade microbiana, composição da microbiota intestinal e efeito dos agentes imunossupressores também foram observadas nos recetores de transplante hepático, e de forma intrigante, a diversidade microbiana foi associada à sobrevivência pós transplante hepático, revelando, por conseguinte, um novo potencial biomarcador ou alvo terapêutico.

Em jeito de conclusão e com base nos resumos apresentados na semana UEG 2020 é óbvio que o microbioma intestinal tem uma grande importância nos vários estados patológicos: desde a saúde à doença. Para uma melhor compreensão do papel dos micróbios intestinais e dos seus metabolitos nas várias doenças, e a influência substancialmente dos cuidados de saúde hoje em dia e num futuro próximo, esta evidência fará ainda mais sentido.





Fotografia: Shutterstock

## REVISTA DE IMPRENSA

### MICROBIOTA INTESTINAL

#### ❖ TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL (FMT) PARA LACTENTES NASCIDOS POR CESARIANA PARA RESTAURO DA MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal dos lactentes nascidos por via vaginal difere da dos lactentes nascidos de Cesariana (CS), uma vez que não são expostos a micróbios maternos durante o parto. Vários estudos relataram que a CS pode estar associada a consequências a curto e longo prazo, incluindo um risco maior de doenças imunitárias crônicas. Neste estudo, a eficácia e segurança do Transplante de Microbiota Fecal (em inglês FMT) foi avaliada com o objetivo de restaurar a microbiota intestinal de bebês nascidos por CS. Sete lactentes que nasceram via CS receberam um transplante de fezes da própria mãe na primeira alimentação com leite, e a composição da sua microbiota intestinal foi comparada com a de 82 bebês nascidos por via vaginal ou por CS que não se submeteram a FMT. Durante o seguimento de 3 meses, não foram comunicados efeitos adversos. Uma semana após o FMT, a microbiota intestinal dos lactentes CSD foi semelhante à dos lactentes nascidos por via vaginal, enquanto os lactentes CS sem FMT apresentaram uma menor diversidade microbiana. O FMT corrigiu a microbiota bacteriana dos lactentes nascidos por CS através da rápida normalização de *Bacteroidales*, que foi mais baixa no grupo CSe também reduziu os potenciais agentes patogênicos típicos dos lactentes CS. Este estudo de prova de conceito mostrou que o FMT normaliza o desenvolvimento de microbiota intestinal em bebês CS.

#### ❖ CESARIANA E RISCO DE ASMA INFANTIL

Os autores analisaram os efeitos do parto por Cesariana (CS) na composição da microbiota intestinal durante o primeiro ano de vida e estudaram se as perturbações estariam associadas a um risco de desenvolvimento de asma nos primeiros 6 anos de vida. Incluíram 700 crianças da coorte COPSAC<sub>2010</sub> (Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood<sub>2010</sub>), das quais 22% (151) nascidas por CS e 78% (549) por parto vaginal. A composição da microbiota intestinal variou com o modo de parto: os bebês nascidos por CS tiveram uma menor abun-

dância de *Bacteroidetes* e *Actinobacteria* com 1 semana de idade, mas a abundância de *Firmicutes* e *Proteobactérias* foi maior em comparação às crianças nascidas por via vaginal. Quanto ao gênero, apenas 3 crianças de um 1 ano de idade e de parto por CS foi associado a uma maior abundância relativa de um gênero pertencente à família *Enterobacteriaceae* e *Escherichia/Shigella*. Foi identificado um perfil microbiano que previa o tipo de parto com uma semana, um mês e um ano de idade, e as crianças nascidas de CS mantiveram uma microbiota intestinal



Pelo Prof. Markku Voutilainen  
Faculdade de Medicina da Universidade de Turku, Gastroenterologia, Hospital Universitário de Turku, Finlândia



Fotografia: Shutterstock

♦♦♦  
Korpela K, Helve O, Kolho K-L, Saisto T, *et al.* Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study. *Cell* 2020; 183: 324-34.

com com um risco três vezes maior de desenvolver asma aos 6 anos de idade. Este aumento do risco de asma melhorou nas crianças nascidas de CS cuja microbiota intestinal com 1 ano de idade se assemelhava à das crianças nascidas por via vaginal, indicando que a maturação saudável de uma microbiota intestinal, CS disbiótica poderia melhorar parte do risco de asma associado ao parto por CS.

♦♦♦  
Stokholm J, Thorsen J, Blaser MJ, *et al.* Delivery mode and gut microbial changes correlate with an increased risk of childhood asthma. *Sci Transl Med* 2020; 12, eaax9929.

## MICROBIOTA CUTÂNEA

### PERFIS DE MICROBIOTA CUTÂNEA RELACIONADOS COM A IDADE

O envelhecimento intrínseco da pele é um processo natural determinado por fatores internos, enquanto o fotoenvelhecimento é o envelhecimento acelerado da pele devido à exposição repetida à radiação ultravioleta (UV). Sabe-se pouco sobre como a microbiota cutânea como influência no processo de envelhecimento (seja natural ou por fotoenvelhecimento), e os efeitos dos micróbios cutâneos relacionados com o envelhecimento nos dois diferentes processos de envelhecimento. Para responder a esta pergunta, os autores analisaram 160 amostras de pele da bochecha da face e do abdômen de 80 indivíduos de idades variadas para desenvolver perfis de microbiota relacionados com o envelhecimento. Verificaram que a abundância de Cianobactérias era maior no grupo das crianças e estava associada a uma diminuição das lesões cutâneas e pigmentação induzidas pelos raios UV. Em pessoas jovens e de meia idade, espécies como *Staphylococcus*, *Cutibacterium* e *Lactobacillus* melhoraram a barreira cutânea e protegeram do fotoenvelhecimento. A *Cutibacterium* pode modular as respostas imunitárias e suprimir a inflamação e retardar os processos de envelhecimento. Em pessoas jovens e de meia idade, o *Staphylococcus*



Fotografia: Shutterstock

pode proteger do envelhecimento cutâneo intrínseco e manter a homeostase da microbiota cutânea. Os autores sugerem que estas descobertas podem ter grande valor de inovação e clínico, e que o desenvolvimento e utilização de reguladores da homeostase cutânea microbiana pode reduzir a incidência de doenças cutâneas relacionadas com a idade.

...

Li Z, Bai X, Peng T, et al. New insights into the skin microbial communities and skin aging. *Front Microbiol* 2020; 11: 565549.

### O ISOMERATO DE SACARÍDEO MODULA A MICROBIOTA CUTÂNEA

Muitos fatores intrínsecos, extrínsecos e relacionados com o hospedeiro modulam a microbiota cutânea. Produtos de limpeza da pele, tais como sabões em barra ou líquidos e detergentes, têm impacto na microbiota cutânea. O isomerato de sacarídeo (SI) é um hidratante derivado de plantas que se assemelha à fração de hidratos de carbono naturais da camada superior da pele. O SI liga-se à pele de forma mais forte do que outros ingredientes hidratantes e mantém a pele hidratada durante mais tempo do que o habitual. Os investigadores realizaram um

estudo clínico controlado por placebo, em ocultação simples e aleatorizado para investigar como a limpeza da pele com sabão líquido contendo SI afeta a microbiota da pele ao longo do tempo. Dos organismos potencialmente benéficos, *Paracoccus marcusii* foi positivamente associado à formulação ativa. Esta bactéria produz naturalmente astaxantina, um potente carotenoide antioxidante com potenciais efeitos positivos na saúde. *P. marcusii* é também um degradador de hidrocarbonetos poliaromático potencialmente carcinogénico e um produtor de

biosurfactantes, e pode ter um papel fundamental na manutenção de uma pele saudável. A lavagem com SI também reduziu a abundância de “corineformes” (*Brevibacterium casei* e *Rothia mucilaginosa*) ligados a infeções cutâneas e representa um benefício não caracterizado da formulação ativa da lavagem. Estes resultados sugerem que a lavagem de pele com SI pode ter efeitos benéficos na microbiota cutânea.

...

Sfriso R, Claypool J. Microbial reference frames reveal distinct shifts in the skin microbiota after cleansing. *Microorganisms* 2020; 8: 1634.

## MICROBIOTA VAGINAL

### ❖ PRÉ-ECLAMPSIA GRAVE E MICROBIOTA

A pré-eclampsia grave (SPE) é um distúrbio hipertensor da gravidez que pode ter consequências graves tanto para a mãe como para a criança. Caracteriza-se por hipertensão e manifestações de um distúrbio multissistêmico. O papel que a microbiota vaginal pode desempenhar na patogênese da SPE continua a ser desconhecido. O presente estudo revelou que as mulheres com SPE tinham uma maior abundância relativa de *Prevotella bivia* (Pb) vaginal. Pb é uma espécie bacteriana gram-negativa anaeróbica que estava anteriormente associada a doença inflamatória pélvica e vaginose bacteriana. Estudos anteriores mostraram que a obesidade é um fator de risco para a SPE e que a microbiota vaginal das mulheres obesas se caracterizava por uma maior diversidade e predominância de *Prevotella* spp. Neste estudo, o Índice de Massa Corporal (IMC) foi o preditor mais forte da SPE e os autores sugerem que a maior abundância relativa de Pb no microbial vaginal, que é fortemente regulado pelo IMC, pode estar envolvida na patogênese da SPE.

Lin CY, Lin CY, Yeh YM, et al. Severe preeclampsia is associated with a higher relative abundance of *Prevotella bivia* in the vaginal microbiota. *Sci Rep* 2020; 10: 18249.

### ❖ MUCO CERVICAL ESSENCIAL PARA A SAÚDE REPRODUTIVA FEMININA

Esta revisão aborda os conhecimentos atuais sobre o muco cervicovaginal (MC) e o tampão do muco cervical (TMC) e as interações entre o muco do trato genital feminino e as comunidades microbianas tanto no estado fisiológico como na vaginose bacteriana. O muco cervical (MC) é fundamental para a saúde das mulheres: protege o epitélio vaginal, ajuda a manter a fertilidade e a fecundidade. Neste estudo, os autores avaliaram o seu papel tanto no estado fisiológico como na vaginose bacteriana. Durante a gravidez, forma-se um tampão de muco cervical (TMC) para evitar que os micróbios vaginais subam para o útero, o que protege o feto dos agentes patogênicos. O TMC contém muco, compostos antimicrobianos e células imunitárias. A microbiota vaginal normal caracteriza-se pela dominância de *Lactobacillus* spp. Para a saúde vaginal é necessária uma cooperação sem perturbações entre a microbiota vaginal, o MC e as células hospedeiras. Isto inclui acidificação por ácido láctico, produção de espécies reativas de oxigênio, interação entre mucinas e células, e difusão de células sinalizadoras. A vaginose bacteriana, que pode causar o nascimento pré-termo, caracteriza-se pelo esgotamento dos Lactobacilos, levando a um comprometimento da função da barreira vaginal. Foi encontrado um TMC mais curto, mais permeável e menos muco-adesivo em mulheres em alto risco de parto pré-termo, em comparação com as de baixo risco. Para além dos antibióticos administrados por via oral ou vaginal, a vaginose bacteriana pode ser tratada restaurando a microbiota local com Lactobacilo vaginal. Em conclusão, o MC é essencial para a fertilidade e protege contra a vaginose bacteriana e infeções sexualmente transmissíveis, o que aumenta o risco de infertilidade e partos pré-termo.

Lacroix G, Gouyer V, Gottrand F, Desseyn JL. The cervicovaginal mucus barrier. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 8266.



## NOTÍCIAS

### BIODEX MICROBIOTA INSTITUTE

#### O INSTITUTO MICROBIOTA FAZ AGORA TWEETS PARA PROFISSIONAIS DE SAÚDE

As últimas publicações científicas, entrevistas com peritos, relatórios temáticos com conteúdo atualizado, relatórios em direto de conferências... Encontre e partilhe as últimas notícias sobre microbiota na nova conta do Twitter do Instituto Microbiota (@Microbiota\_Inst). Um feed do Twitter 100% dedicado aos profissionais de saúde com conteúdos científicos de origem e atualizados... para partilhar! Apoiada pelos conhecimentos científicos do Instituto Microbiota, esta conta do Twitter tem uma ambição: construir e fazer crescer uma comunidade internacional de profissionais de saúde em torno da microbiota. Junte-se agora à comunidade de profissionais de microbiota.



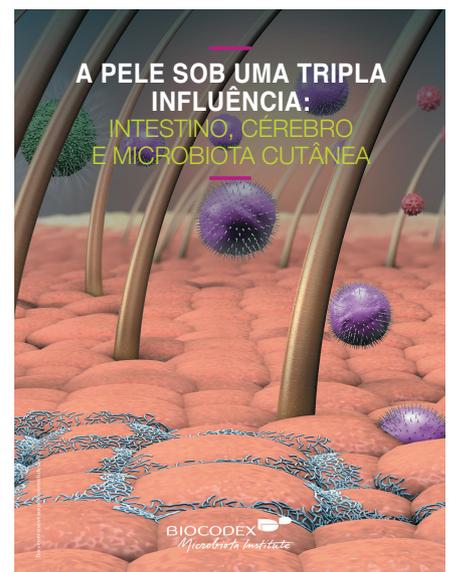
Aos vossos lugares,  
preparem-se, twitem  
@Microbiota\_Inst !



#### RELATÓRIO DA MICROBIOTA CUTÂNEA: A PELE DE TODOS OS ÂNGULOS

O Instituto Microbiota publicou um novo relatório temático sobre um dos maiores órgãos do corpo humano: a pele e o seu ecossistema microbiano. A pele tem muitas funções: separa o ambiente interno do corpo do ambiente externo, protege contra os raios UV, participa na termorregulação, confere a sensação do tato, absorve e sintetiza os compostos. Acolhe também uma comunidade complexa de microrganismos. Para os profissionais de saúde, este dossier fornece uma visão exaustiva do estado atual dos conhecimentos sobre a microbiota cutânea, questiona os microrganismos envolvidos e especifica os mecanismos de ação previstos, que vão muito para além do ambiente cutâneo, uma vez que poderiam envolver a microbiota intestinal e o cérebro.

<https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pt-pt/pro/services/publicacoes/pasta-tematica/pele-sob-uma-tripla-influencia-intestino-cerebro-e-microbiota-cutanea>



**Editores-chefes:****Dr Maxime Prost, MD**

*Diretor de Assuntos Médicos de França,*

**Marion Lenoir, PhD**

*Responsável de Assuntos Médicos Internacionais*

**Equipa editorial:****Perrine Hugon, PharmD, PhD**

*Responsável de Comunicação Científica*

**Olivier Valcke**

*Responsável Editorial e Relações com a Imprensa*

**Emilie Fargier, PhD**

*Responsável de Comunicação Científica*

**Síntese:****Dra. Dorota Czerucka**

*Bióloga médica, Equipa ecossistemas e Imunidade, Centro científico do Mónaco, Mónaco*

**Rubrica de adultos:****Prof. Harry Sokol**

*Gastroenterologia e Nutrição, Hospital Saint-Antoine, Paris, França*

**Rubrica de crianças:****Prof. Emmanuel Mas**

*Gastroenterologia e Nutrição, Hospital Pediátrico, Toulouse, França*

**Microbiota e Covid-19:****Prof. Tao Zuo**

*Instituto de Investigação em Gastroenterologia SYSU, Instituto de Investigação em Gastroenterologia de Guangdong, Sexto Hospital Afiliado da Universidade de Sun Yat-Sen, Universidade de Sun Yat-sen (SYSU), Guangzhou, China*

**Feedback de congressos:****Prof. Magnus Simrén**

*Departamento de Medicina Molecular e Clínica, Instituto de Medicina da Academia Sahlgrenska, Universidade de Gotemburgo, Gotemburgo, Suécia*

**Revista de imprensa:****Prof. Markku Voutilainen**

*Faculdade de Medicina da Universidade de Turku, Gastroenterologia, Hospital Universitário de Turku, Finlândia*

**Realizado por:****Editor:**

*John Libbey Eurotext  
Bât A / 30 rue Berthollet,  
94110 Arcueil, França  
[www.jle.com](http://www.jle.com)*

**Criação gráfica:**

*Agence Wellcom*

**Realização:**

*Scriptoria-crea*

**Créditos fotográficos:**

*Fotografia da capa : Science Photo,  
Bacteroides fragilis*