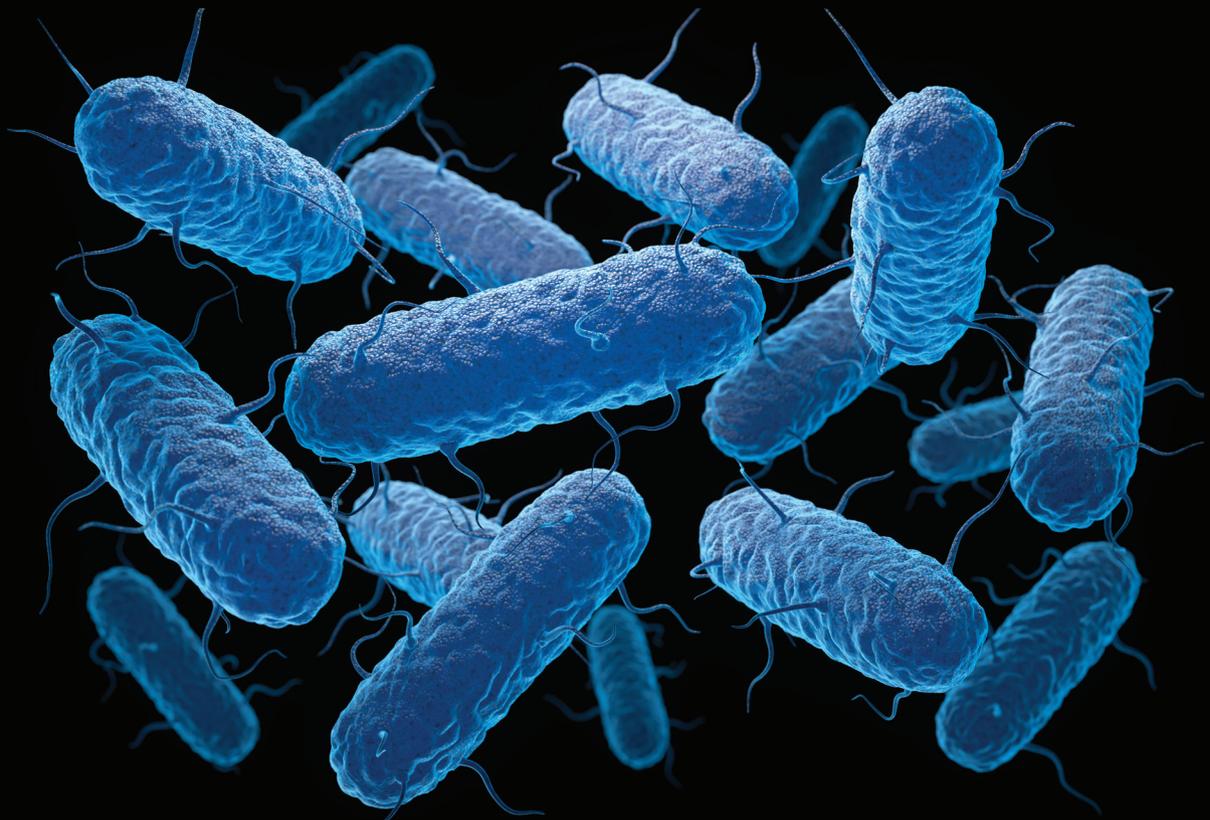


MICROBIOTA

14

BIOCODEX NEWSLETTER | DEZEMBRO 2021



RESUMO



SÍNTESE
—
PLAUSIBILIDADE DE UM
PAPEL FISIOPATOLÓGICO
PARA A MICROBIOTA
INTESTINAL ALT ERADA
NA DOENÇA INFLAMATÓRIA
INTESTINAL

4

ARTIGO COMENTADO
—
FASE ADULTA
RUBRICA PEDIÁTRICA

8



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

12

**REVISTA
DE IMPRENSA**
—

16



**What's worth
reading about
microbiota**

Stay informed about microbiota
Deepen your knowledge
Pass it on your patients

NOTÍCIAS
—
BIOCODEx MICROBIOTA
INSTITUTE

19

EDITORIAL



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



Marion Lenoir, PhD
*Responsável de Assuntos Médicos
Internacionais*

“ ESTUDOS RECENTEMENTE PUBLICADOS LANÇARAM, ASSIM, NOVA LUZ SOBRE A FORMA COMO A MICROBIOTA INTESTINAL PODE SER AFETADA PELO VÍRUS. CONTUDO, ATÉ À DATA, NENHUM ESTUDO EXAMINOU O IMPACTO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA EFICÁCIA DA VACINA CONTRA O SRAS-COV-2. ”

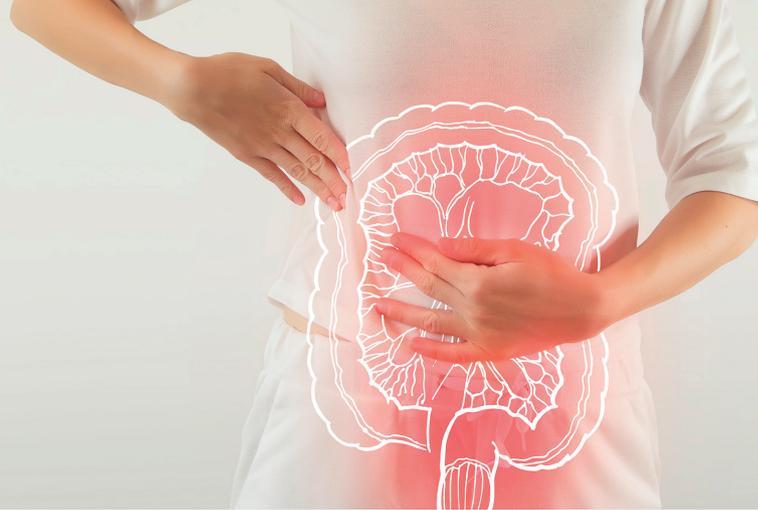
Caros leitores,

Todos os dias aprendemos mais sobre o papel central que as diferentes microbiotas desempenham na nossa saúde. Mecanismos de ação, ligações entre a disbiose e determinadas patologias (DII, diabetes, obesidade, Parkinson, etc.), o papel preventivo da microbiota nestas mesmas patologias, interação ou mesmo interligação entre as diferentes microbiotas do nosso organismo, sinergia de ação entre a microbiota e determinados medicamentos... Não passa uma semana sem que um novo estudo ateste a importância da microbiota. E o ritmo até acelerou com a pandemia. Estudos recentemente publicados lançaram, assim, nova luz sobre a forma como a microbiota intestinal pode ser afetada pelo vírus (ver *Microbiota* 11, 12 e 13). Contudo, até à data, nenhum estudo examinou o impacto da microbiota intestinal na eficácia da vacina contra o SRAS-CoV-2.

Sabe-se que a vacinação serve para ativar a resposta do sistema imunitário. Existe mesmo uma correlação entre a resposta imunitária à vacinação e a microbiota intestinal. Esta resposta imunitária é, além disso, variável de um indivíduo para outro (estado de saúde, patologias crónicas, idade, stress, etc.). Mas subsistem perguntas. O que faz com que esta resposta varie? Que papel desempenha a microbiota intestinal? O artigo de Genelle Healey nesta edição levanta gradualmente o véu sobre os fatores que podem influenciar a imunogenicidade da vacina. Segundo o autor, «é possível que a disbiose do microbioma intestinal causada por fatores do hospedeiro possa estar envolvida nas diferentes respostas vacinais observadas». O autor vai ainda mais longe, «determinados perfis bacterianos da microbiota intestinal (ou seja, maior abundância de Actinobactérias, Clostridium do cluster XI e Proteobactérias) estão associados a uma melhor resposta vacinal contra determinadas doenças virais, como o VIH, a gripe e o rotavírus».

É agora um facto indiscutível que as vacinas são a principal esperança para controlar o SRAS-CoV-2, mas a heterogeneidade das respostas vacinais pode comprometer a luta contra a COVID-19. E se a microbiota intestinal se tornasse o melhor aliado da vacinação? Assunto a seguir...

Entretanto, desejamos-lhe uma leitura agradável.



SÍNTESE

PLAUSIBILIDADE DE UM PAPEL FISIOPATOLÓGICO PARA A MICROBIOTA INTESTINAL ALTERADA NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL



Pelo Prof. Jan Tack
TARGID, Universidade de Leuven
Divisão de Gastroenterologia
e Hepatologia, Hospitais Universitários
de Leuven, Bélgica

A doença inflamatória intestinal (DII) é um distúrbio intestinal funcional comum caracterizado por dor abdominal, que está associada a alterações na frequência e/ou consistência das fezes. Embora ainda não estabelecidos, a patogênese e uma multitude de mecanismos fisiopatológicos putativos foram propostos, incluindo: motilidade desordenada, hipersensibilidade visceral, inflamação de baixo grau, microbiota alterada, ativação imunitária, reações adversas a alimentos e disfunção do sistema nervoso central, etc. Em 2017, foram publicados 5 critérios putativos para mecanismos em distúrbios gastrointestinais funcionais em Gut. Aqui discutimos em que medida a microbiota intestinal alterada cumpre estes critérios de plausibilidade no contexto da DII e revemos a literatura disponível sobre o assunto.



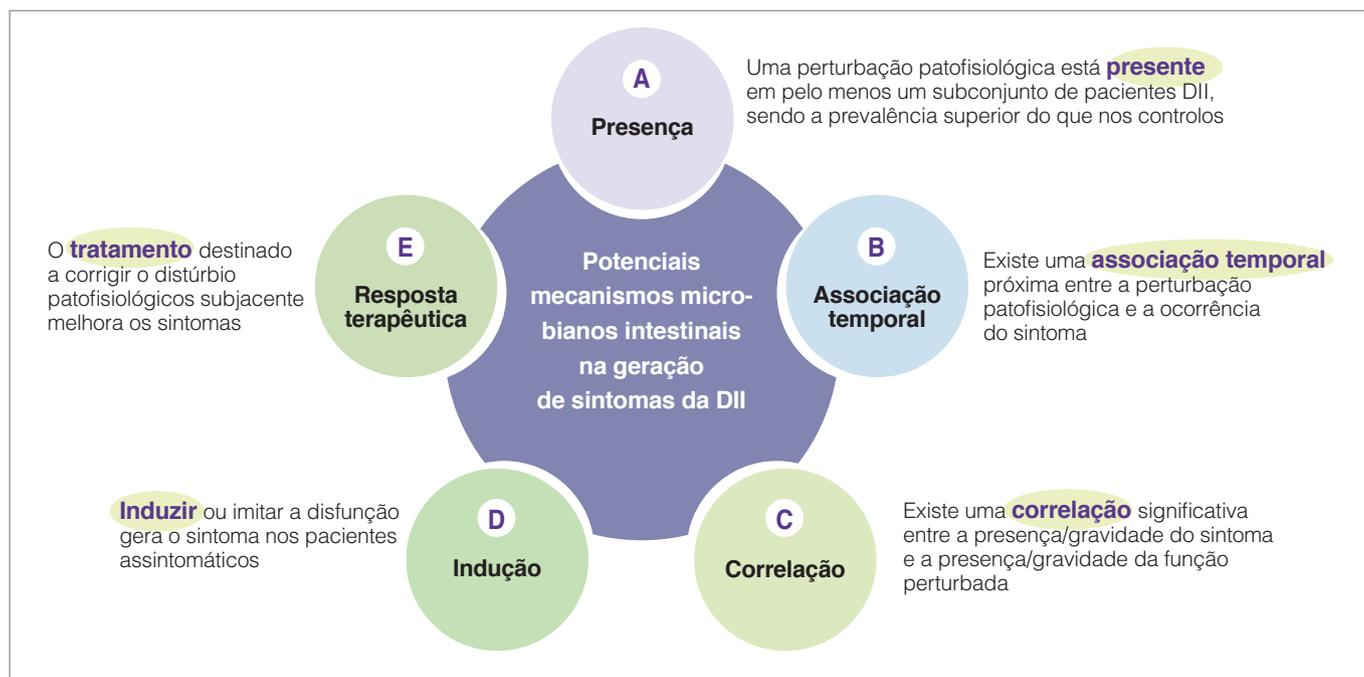
INTRODUÇÃO

O distúrbio intestinal funcional mais comum, a doença inflamatória intestinal (DII), caracteriza-se por dor ou desconforto abdominal e está associado a alterações na frequência e/ou consistência das fezes, sem anomalias estruturais ou bioquímicas identificáveis que indiquem doença orgânica durante os exames complementares de diagnóstico de rotina [1, 2]. Para além da dor abdominal, os pacientes relatam também outros sintomas gastrointestinais como inchaço, distensão abdominal e flatulência. A DII pode ser dividida em

diferentes subtipos, com base na consistência mais dominante das fezes: DII-C (obstipação predominante), DII-D (diarreia predominante), e DII-M (DII com hábitos intestinais mistos). Em termos de fisiopatologia, a DII é considerada um distúrbio heterogéneo e têm sido envolvidos diferentes mecanismos, incluindo dismotilidade gastrointestinal, hipersensibilidade visceral, disfunção do eixo cérebro-intestino e, mais recentemente, alterações na composição e manipulação do sal biliar, inflamação de baixo grau, ativação imunitária da mucosa e microbiota intestinal alterada [3].

▼ FIGURA 1

Critérios de plausibilidade dos mecanismos fisiopatológicos nos distúrbios da DII baseados numa publicação consensual [6], como pode ser aplicado para o papel dos mecanismos microbianos intestinais na patogénese dos sintomas da DII.



A última década assistiu a um grande aumento do interesse pelo papel da microbiota intestinal na DII. A comunidade microbiana do intestino exerce uma série de funções, incluindo o metabolismo dos polissacáridos indigestíveis, a absorção de determinados nutrientes e iões, a absorção e deposição de lípidos alimentares, a regulação do metabolismo dos ácidos biliares e a produção de vitaminas como o folato, biotina e vitamina K [3, 4]. Ao competir com agentes patogénicos microbianos, reforça a proteção da barreira gastrointestinal. Ao interagir intensamente com a mucosa, a microbiota intestinal também afeta o sistema imunitário e a sinalização do intestino-cérebro do hospedeiro [5]. Estas diversas propriedades identificam a microbiota intestinal como um potencial contribuinte importante para a fisiopatologia e como um alvo apelativo para a terapia na DII.

De facto, múltiplos mecanismos associados ao ecossistema microbiano intestinal foram identificados em estudos fisiopatológicos da DII. Estes levaram a argumentos e observações variáveis para apoiar a relevância destes mecanismos candidatos individuais. Para avançar no terreno é necessário identificar o nível de relevância de tais putativos processos fisiopatológicos, uma vez que tal aumentaria o conhecimento e poderia dar prioridade ao alvo para a inovação ou otimização terapêutica. Há alguns anos, um grupo de peritos internacionais desenvolveu cinco cri-

térios de plausibilidade para mecanismos em distúrbios gastrointestinais funcionais, tais como a DII [6]. Estes baseiam-se em aspetos tais como presença, associação temporal, correlação entre nível de deficiência e gravidade dos sintomas, indução em indivíduos saudáveis e resposta ao tratamento (ou história natural congruente se não for possível qualquer tratamento) (Figura 1). As secções seguintes avaliarão a hipótese putativa que envolve uma mudança na microbiota intestinal como mecanismo na geração e apresentação dos sintomas da DII (Caixa). O conhecimento atual sobre a microbiota intestinal na DII é resumido e são identificadas áreas para investigação adicional.

PLAUSIBILIDADE DE UM PAPEL FISIOPATOLÓGICO PARA A MICROBIOTA INTESTINAL NA DII

PRESENÇA DE MICROBIOTA INTESTINAL ALTERADA NA DII (A)

O primeiro critério de plausibilidade é que as alterações na microbiota intestinal são encontradas em pelo menos um subconjunto de pacientes com DII [6]. Vários estudos têm investigado a presença e o tipo de alterações da microbiota intestinal na DII em comparação com os controlos saudáveis. Pittayanon e colegas publi-

caram em 2019 uma revisão sistemática de 24 estudos de 22 publicações comparando a microbiota intestinal de pacientes com DII (principalmente adultos) com a microbiota de indivíduos saudáveis [7]. Concluíram que a família *Enterobacteriaceae*, a família *Lactobacillaceae* e o género *Bacteroides* aumentaram, ao passo que *Clostridiales* I, o género *Faecalibacterium* e o género *Bifidobacterium* diminuíram em pacientes com DII em comparação com os controlos [7]. Embora estas observações justifiquem a alteração da microbiota na DII, existe uma grande heterogeneidade nos resultados entre os diferentes estudos, o tamanho das amostras é geralmente pequeno e a maioria dos estudos ocorreu em cuidados especializados. Além disso, muitos estudos não corrigiram estatísticas para testes múltiplos e não consideraram fatores dietéticos e uso prévio pró- ou anti-biótico. Além disso, não foram encontradas diferenças consistentes entre os subtipos de fezes da DII [7]. A proporção de pacientes com DII em que se pode identificar uma composição alterada de microbiota intestinal permanece pouco clara.

ASSOCIAÇÃO TEMPORAL, DE MICROBIOTA INTESTINAL ALTERADA COM SINTOMAS DA DII (B)

A melhor prova para uma associação temporal entre alterações nos sintomas da microbiota intestinal e da DII pode ser

derivada da entidade clínica de (PI-)DII pós-infecção [8]. Aproximadamente 10% dos pacientes com enterite infecciosa desenvolvem PI-DII com sexo feminino, idade mais jovem, sofrimento psicológico na altura da gastroenterite, e gravidade da infeção aguda como fatores de risco. O desenvolvimento de PI-DII está associado a alterações no microbioma intestinal, bem como a alterações da mucosa (inflamação de baixo grau, hiperplasia de células entero-endócrinas) [8]. Contudo, as alterações da microbiota na PI-DII parecem ser diferentes das descritas nos pacientes com DII em geral.

CORRELAÇÃO ENTRE O NÍVEL DE ALTERAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E A GRAVIDADE DOS SINTOMAS DA DII (C)

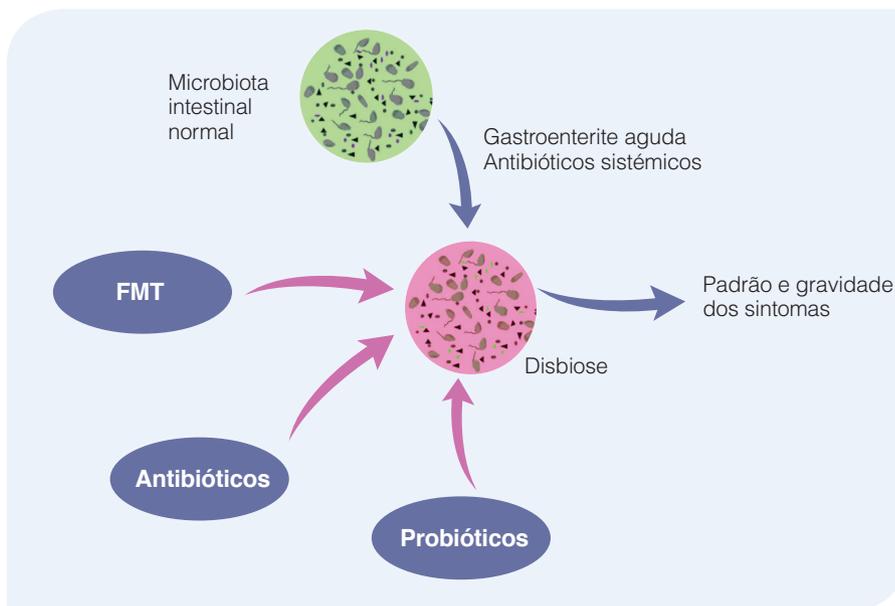
Muito poucos estudos tentaram correlacionar a gravidade dos sintomas da DII com o grau de mudança na composição da microbiota intestinal, também referida como «disbiose». A maioria deles não conseguiu identificar correlações significativas entre as diferenças na abundância ou composição da microbiota fecal e a gravidade dos sintomas da DII [7, 9]. Num grande conjunto de dados de pacientes com DII, o grupo de Gothenburg utilizou a aprendizagem automática para identificar uma assinatura microbiana intestinal capaz de prever a gravidade dos sintomas da DII [9], sugerindo uma relação quantitativa entre as alterações da microbiota intestinal e a gravidade da DII. Contudo, é necessária a confirmação de outros estudos, e talvez estes devam incluir amostras de pacientes que não sejam de cuidados terciários, onde a variação da gravidade dos sintomas pode ser maior.

INDUÇÃO DE SINTOMAS DA DII EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS ATRAVÉS DE ALTERAÇÕES NA MICROBIOTA INTESTINAL (D)

O quarto critério de plausibilidade, tal como descrito no manuscrito inicial [6], é um dos mais difíceis de cumprir. Existem muito poucos dados adequados para os diferentes mecanismos fisiopatológicos candidatos, e isto também se aplica às alterações da microbiota intestinal como mecanismo. A observação mais favorável deriva provavelmente do desenvolvimento da DII após o tratamento de uma infeção não gastrointestinal com antibióticos sistémicos [10]. A natureza da perturbação da

▼ FIGURA 2 Relevância fisiopatológica das alterações na microbiota intestinal na doença inflamatória intestinal.

La composición normal de la microbiota intestinal refleja el estado de salud, sin síntomas de SII. Los acontecimientos agudos, como una gastroenteritis aguda o la ingesta de antibióticos sistémicos pueden alterar la composición de la microbiota intestinal, dando lugar a los síntomas del SII. Esto puede corregirse terapéuticamente mediante el uso de antibióticos no absorbibles, probióticos o transferencia de microbiota fecal. Traducción realizada con la versión gratuita del traductor www.DeepL.com/Translator.



microbiota intestinal após os antibióticos e o grau de semelhança com a microbiota intestinal na DII ainda são desconhecidos.

RESPOSTA AO TRATAMENTO QUE VISA A COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL (E)

Esta secção é a mais estudada quando se consideram critérios de plausibilidade para a composição alterada da microbiota intestinal como um mecanismo fisiopatológico na DII. Uma linha de prova é o efeito terapêutico benéfico dos antibióticos pouco absorvíveis, visando claramente a microbiota intestinal [11, 12]. Dois estudos com neomicina e cinco ensaios com rifaximina mostraram a eficácia destes de largo espectro pouco absorvíveis em pacientes com DII não-contaminados [11-14]. Além disso, um ensaio que avaliou a segurança e eficácia da repetição do tratamento com rifaximina confirmou também a viabilidade desta terapia na recidiva dos sintomas [15].

Os probióticos são definidos como preparações com microrganismos vivos que conferem um benefício para a saúde do hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas. Várias me-

ta-análises confirmaram a eficácia dos probióticos, como grupo, para melhorar os sintomas da DII [11, 16]. Contudo, a heterogeneidade dos desenhos e dos pontos finais dos estudos, e a relativa escassez de estudos com tipos probióticos específicos impedem que se chegue a uma conclusão forte ao nível das preparações individuais. Em contraste, os prebióticos, substratos que são seletivamente utilizados pelos microrganismos hospedeiros conferindo um benefício para a saúde do hospedeiro, não mostraram eficácia na melhoria dos sintomas da DII com base em meta-análises recentes [11, 17].

O transplante da microbiota fecal é provavelmente a forma mais direta de visar a microbiota intestinal para o controlo dos sintomas na DII [18]. Os estudos realizados até à data produziram resultados altamente variáveis, desde nenhum efeito até ao benefício sintomático, mas também agravamento dos sintomas, gerando conclusões contraditórias nas meta-análises [19, 20]. Contudo, estudos recentes mostraram alterações induzidas pelo FMT na composição da microbiota intestinal associadas ao benefício sintomático (transitório) e envolveram a seleção de dadores como uma questão crítica [21, 22].

QUESTÕES NÃO RESOLVIDAS E ESTUDOS FUTUROS

Eno seu conjunto, as alterações na composição da microbiota intestinal parecem preencher os critérios de plausibilidade para a relevância fisiopatológica na doença inflamatória intestinal [6]. Os resultados estão resumidos na **Figura 2**. No entanto, há uma clara necessidade de conhecimento e investigação adicionais. São necessários mais estudos quantitativos e melhor controlados que caracterizem a microbiota intestinal na DII e controles, e estes devem de preferência incluir grandes coortes de pacientes também dos cuidados primários. Isto permitirá uma melhor compreensão das mudanças na microbiota intestinal na DII a todos os níveis de cuidados, e tem o potencial de confirmar uma correlação entre a magnitude das mudanças na composição da microbiota intestinal e a gravidade dos sintomas da DII. Além disso, serão necessários estudos longitudinais na DII para estabelecer ainda mais a relação temporal entre as alterações da microbiota intestinal e o padrão e gravidade dos sintomas ao longo do tempo, dentro ou fora do quadro de um ensaio de tratamento.

Existe uma necessidade contínua de ensaios probióticos de maior qualidade na DII, utilizando durações de tratamento adequadas e parâmetros validados, semelhantes aos dos agentes farmacológicos. Por último, são esperados muitos novos dados sobre a utilização de FMT na DII, com potencial para clarificar as melhores modalidades e a eficácia desta opção de tratamento.

▼ **TABELA 1** Caixa de destaque: Resumo do cumprimento dos critérios de plausibilidade para a microbiota intestinal alterada na DII.

CRITÉRIO	PROVAS	NÍVEL DE PROVAS	REFERÊNCIAS
A Presença	Uma revisão sistemática resumiu a literatura sobre diferenças significativas na microbiota intestinal em pacientes com DII em comparação com os controles	Vários artigos relatando diferenças na composição da microbiota intestinal na DII versus saúde. Resumidos numa meta-análise recente. (Niveau 5)	[7]
B Associação temporal	A melhor prova encontra-se na entidade clínica de IBS pós-infecção	Vários artigos documentando o aumento da ocorrência da DII após uma gastroenterite aguda (bacteriana). Resumidos no artigo da equipa de trabalho de Roma de 2019. (Niveau 5)	[8]
C Correlação	Foi descrita uma assinatura microbiana intestinal associada à gravidade dos sintomas da DII	Dados limitados até agora: apenas um relatório reivindicando uma correlação do perfil de microbiota com a gravidade da DII. (Niveau 2)	[9]
D Indução	Há uma escassez de dados sobre este aspecto. Uma observação de apoio é o início da DII após a ingestão sistémica de antibióticos	Não existem dados que sustentem isto. Apenas o desencadeamento reportado por antibióticos num artigo (Niveau 1)	[10]
E Resposta terapêutica	Este aspecto é apoiado pelos efeitos terapêuticos benéficos dos antibióticos pouco absorvíveis, probióticos e transplante de microbiota fecal na DII	Vários estudos na literatura reportando os efeitos benéficos das intervenções terapêuticas que visam a microbiota na DII. Alguns apoiados por meta-análises. (Niveau 5)	[11-22]



Fotografia: Shutterstock.

Fontes

- 1. Lacy BE, Mearin F, Chang L, et al. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-407.e5. • 2. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-91. • 3. Bonfrate L, Tack J, Grattagliano I, et al. Microbiota in health and irritable bowel syndrome: current knowledge, perspectives and therapeutic options. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 995-1009. • 4. Bajaj JS, Barbara G, DuPont HL, et al. New concepts on intestinal microbiota and the role of the non-absorbable antibiotics with special reference to rifaximin in digestive diseases. *Dig Liver Dis* 2018; 50: 741-9. • 5. Margolis KG, Cryan JF, Mayer EA. The microbiota-gut-brain axis: from motility to mood. *Gastroenterology* 2021; 160: 1486-501. • 6. Tack J, Corsetti M, Camilleri M, et al. Plausibility criteria for putative pathophysiological mechanisms in functional gastrointestinal disorders: a consensus of experts. *Gut* 2018; 67: 1425-33. • 7. Pittayanon R, Lau JT, Yuan Y, et al. Microbiota in patients with irritable bowel syndrome—a systematic review. *Gastroenterology* 2019; 157: 97-108. • 8. Barbara G, Grover M, Bercik P, et al. Rome Foundation Working Team Report on post-infection irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2019; 156: 46-58.e7. • 9. Tap J, Derrien M, Törnblom H, et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2017; 152: 111-123.e8. • 10. Paula H, Grover M, Halder SL, et al. Non-enteric infections, antibiotic use, and risk of development of functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2015; 27: 1580-6. • 11. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 48: 1044-60. • 12. Fodor AA, Pimentel M, Chey WD, et al. Rifaximin is associated with modest, transient decreases in multiple taxa in the gut microbiota of patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Gut Microbes* 2019; 10: 22-33. • 13. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3503-6. • 14. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 412-9. • 15. Lembo A, Pimentel M, Rao SS, et al. Repeat treatment with rifaximin is safe and effective in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2016; 151: 1113-21. • 16. Li B, Liang L, Deng H, et al. Efficacy and safety of probiotics in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2020; 11: 332. • 17. Wilson B, Rossi M, Dimidi E, et al. Probiotics in irritable bowel syndrome and other functional bowel disorders in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2019; 109: 1098-111. • 18. Goll R, Johnsen PH, Hjerde E, Diab J, Valle PC, Hilpusch F, Cavanagh JP. Effects of fecal microbiota transplantation in subjects with irritable bowel syndrome are mirrored by changes in gut microbiome. *Gut Microbes* 2020; 12: 1794263. • 19. Myneedu K, Deoker A, Schmulson MJ, Bashashati M. Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 1033-41. • 20. Ianiro G, Eusebi LH, Black CJ, Gasbarrini A, Cammarota G, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2019; 50: 240-8. • 21. El-Salhy M, Hatlebakk JG, Gilja OH, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut* 2020; 69: 859-67. • 22. Holvoet T, Joossens M, Vázquez-Castellanos JF, et al. Fecal Microbiota transplantation reduces symptoms in some patients with irritable bowel syndrome with predominant abdominal bloating: short- and long-term results from a placebo-controlled randomized trial. *Gastroenterology* 2021; 160: 145-57.e8.



Fotografia: Shutterstock

ARTIGO COMENTADO FASE ADULTA



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

AS DIETAS DIRIGIDAS À MICROBIOTA INTESTINAL MODULAM O ESTADO IMUNITÁRIO NOS SERES HUMANOS

Comentário ao artigo de Wastyk et al. Cell 2021 [1]

A alimentação modula o microbioma intestinal, o que por sua vez pode ter impacto no sistema imunitário. Aqui, os autores determinaram como duas intervenções dietéticas dirigidas à microbiota, uma com enriquecimento de fibras de origem vegetal e outra com alimentos fermentados, influenciam o microbioma humano e o sistema imunitário em adultos saudáveis. Utilizando um estudo prospetivo aleatorizado de 17 semanas (n = 18 por braço) combinado com medições do microbioma e do hospedeiro, incluindo um perfil imunitário extensivo, os autores identificaram efeitos específicos de cada dieta. A dieta rica em fibras induziu um aumento da abundância das enzimas de degradação de hidratos de carbono codificadas pelo microbioma (CAZymes), apesar de não ter qualquer efeito na diversidade da comunidade microbiana. Embora a pontuação da resposta às citocinas se tenha mantido inalterada, observou-se uma resposta «imunológica» à dieta rica em fibras e dependente da microbiota basal. Em contraste, a dieta enriquecida com alimentos fermentados induziu um aumento constante da diversidade da microbiota e diminuiu os marcadores inflamatórios. Estes dados mostram como a associação de intervenções dietéticas com perfis aprofundados e longitudinais do sistema imunitário e do microbioma pode fornecer informação individualizada e a nível da população. Os alimentos fermentados podem ser úteis para contrariar a diminuição da diversidade do microbioma e o aumento da inflamação omnipresentes na sociedade industrializada.

O QUE É QUE JÁ SABEMOS SOBRE ISTO?

A ligação entre a alimentação e a microbiota nos seres humanos foi demonstrada de muitas maneiras, incluindo a correlação dos hábitos alimentares com a diversidade ou a composição da microbiota [2]. Por

outro lado, as alterações a curto prazo na dieta alteram rapidamente a microbiota intestinal humana [3]. Uma vez que a microbiota desempenha um papel importante na biologia humana, a sua manipulação, particularmente através de intervenções nutricionais, poderia ser um poderoso meio de alterar vários aspetos da saúde. Uma

questão chave é se podem ser feitas recomendações alimentares gerais (em vez de personalizadas) com base nas interações microbiota-hospedeiro existentes para melhorar a saúde das populações. Muitas doenças crónicas não transmissíveis, que estão a aumentar rapidamente com a industrialização, estão ligadas à inflamação crónica. Do mesmo modo, as alterações na microbiota intestinal associadas à industrialização estão também bem documentadas. Dada a influência da microbiota no estado inflamatório, é concebível que uma dieta a ela dirigida possa mitigar a inflamação sistémica. Uma grande quantidade de publicações apoia o papel das fibras na saúde, particularmente através da estimulação da diversidade da microbiota e do papel positivo dos ácidos gordos de cadeia curta que são um produto da sua fermentação pela microbiota. O enriquecimento da dieta com fibras tem um impacto na microbiota e melhora os marcadores de saúde [4]. Estes resultados e a ingestão insuficiente de fibras na dieta média ocidental sugerem que a ingestão de fibras pode ser uma forma de modular o sistema imunitário humano através da microbiota. Vários relatórios sugerem que os alimentos fermentados, como kombucha, iogurte e kimchi, podem ter benefícios para a saúde, nomeadamente na manutenção do peso e na redução dos riscos de diabetes, cancro e doenças cardiovasculares [5].



PONTOS CHAVE

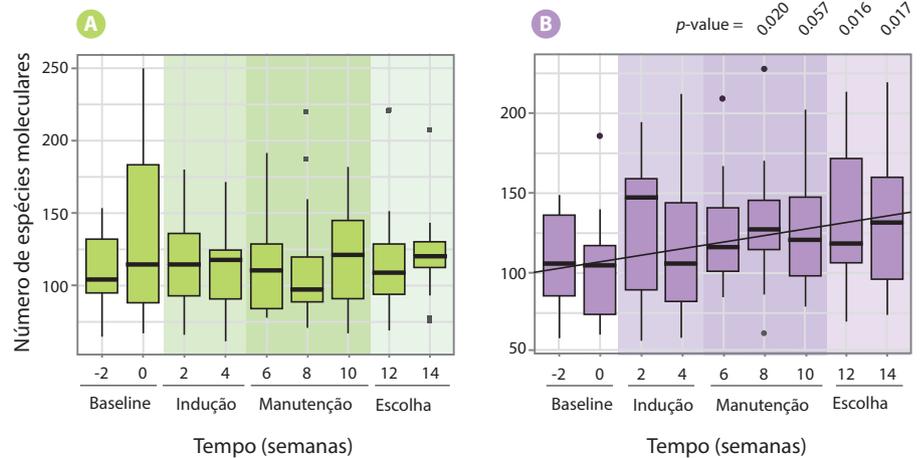
- O estudo por métodos multiômicos sobre os efeitos da intervenção nutricional revela as ligações entre alimentação, microbiota e imunidade
- Uma dieta rica em fibras leva a alterações funcionais da microbiota e a uma resposta imunitária dependente da microbiota basal
- Uma dieta rica em alimentos fermentados induz um aumento da diversidade da microbiota e diminui os marcadores inflamatórios sistêmicos

▼ FIGURA 1

Número de espécies moleculares bacterianas observadas.

A. Consumo de fibras no grupo de dieta rica em fibras.

B. Consumo de alimentos fermentados no grupo da dieta alimentar altamente fermentada.



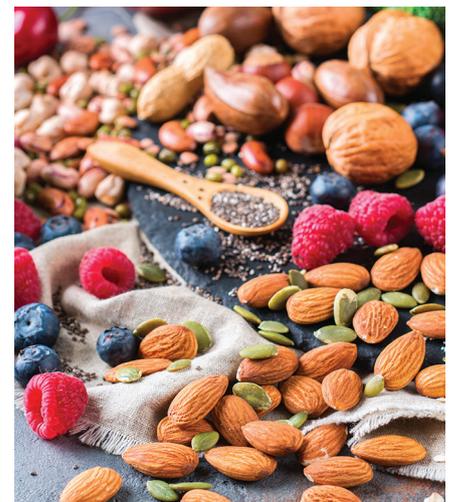
QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS CONCLUSÕES DESTA ESTUDO?

Para examinar o efeito da dieta no microbioma e no sistema imunitário, foram recrutados adultos saudáveis para participar numa intervenção dietética de 10 semanas (18 sujeitos por grupo). Os participantes receberam uma dieta rica em fibras (em média, um aumento de $21,5 \pm 8,0$ g por dia para $45,1 \pm 10,7$ g por dia) ou uma dieta rica em alimentos fermentados (em média, um aumento de $0,4 \pm 0,6$ para $6,3 \pm 2,9$ porções por dia). Surpreendentemente, a dieta rica em fibras não levou a um aumento da diversidade da microbiota (Figura 1A), possivelmente devido a uma capacidade insuficiente da microbiota dos participantes para degradar os hidratos de carbono. No entanto, houve um aumento da abundância das enzimas de degradação dos hidratos de carbono. Foi observada uma diminuição dos ácidos gordos de cadeia ramificada (ácido isobutírico, isovalérico e valérico), embora não tenha sido possível determinar se tal se deveu a uma alteração funcional da microbiota ou a uma diminuição do consumo de produtos lácteos e de carne de bovino, que contêm níveis elevados destas moléculas. Foi observado um efeito da dieta no perfil imunitário que dependia da microbiota basal dos participantes.

Ao contrário da dieta rica em fibras, a dieta rica em alimentos fermentados induziu um aumento da diversidade da microbiota (Figura 1B). Este aumento não esteve principalmente relacionado com a colonização das bactérias probióticas consumidas, mas sim com a aquisição de novas bactérias ou a expansão de determinadas bactérias endógenas. Por último, o consumo de alimentos fermentados levou a uma diminuição do nível inflamatório sistémico com a diminuição de várias citocinas, quimiocinas e outras proteínas séricas inflamatórias, incluindo a interleucina (IL)-6, IL-10 e IL-12b.

QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS PRÁTICAS?

Este estudo mostra que a alimentação tem efeitos profundos na microbiota intestinal e na fisiologia do hospedeiro, o que confirma o seu papel na saúde e o seu papel potencial na prevenção das doenças. Uma dieta rica em fibras e enriquecida com alimentos fermentados tem efeitos muito diferentes. A melhor definição dos efeitos da alimentação na microbiota e na fisiologia do hospedeiro permitirá implementar estratégias preventivas ou terapêuticas a nível populacional, mas também a nível individual.



CONCLUSÃO

Este estudo prospetivo aleatorizado que avalia o efeito de uma dieta enriquecida com fibras ou alimentos fermentados mostra efeitos específicos de cada tipo de dieta na microbiota e na imunidade do hospedeiro. Isto confirma o papel fundamental da alimentação na saúde, particularmente através dos seus efeitos na microbiota intestinal.

Fontes

• 1. Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, et al. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell* 2021 ; 184 : 4137-4153.e14. • 2. Smits SA, Leach J, Sonnenburg ED, et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science* 2017 ; 357 : 802-6. • 3. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014 ; 505 : 559-63. • 4. Martinez I, Lattimer JM, Hubach KL, et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *ISME J* 2013 ; 7 : 269-80. • 5. Mozaffarian D, Hao T, Rimm EB, et al. Changes in diet and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2392-404.

ARTIGO COMENTADO RUBRICA PEDIÁTRICA

AS ASSOCIAÇÕES ENTRE ETNIA E SENSIBILIZAÇÃO ALIMENTAR SÃO MEDIADAS PELO DESENVOLVIMENTO DA MICROBIOTA INTESTINAL NO PRIMEIRO ANO DE VIDA

Comentário ao artigo de Tun HM et al.
Gastroenterology 2021 [1]



Pelo Prof. Emmanuel Mas

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

QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS CONCLUSÕES DESTA ESTUDO?

O estudo incluiu 1 422 crianças da coorte canadiana CHILD (*Canadian Healthy Infant Longitudinal Development*) e foram realizados testes de picada (pneumoalérgenos e alérgenos alimentares) à idade de 1 e 3 anos. Foram colhidas amostras de fezes precocemente ($3,5 \pm 0,9$ meses) e tardiamente ($12,2 \pm 0,3$ meses).

A prevalência de atopia foi de 12% ao 1 ano e 12,8% aos 3 anos, com 9,5 e 5,8% de sensibilização alimentar e 3,3 e 10,1% de sensibilização aos pneumoalérgenos ao 1 e aos 3 anos, respetivamente.

A MI tardia tinha uma diversidade beta e variabilidade intraindividual mais fracas do que a MI precoce ($p < 0,001$). A MI tardia era enriquecida em *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Lachnospira*, *Prevotella*, *Lachnospiraceae* não classificados e *Clostridiales* não classificados, mas pobre em *Clostridium*, *Veillonella*, *Bifidobacterium* e *Enterobacteriaceae* não classificados. A análise dos componentes principais permitiu a identificação de 2 clusters (C1 e C2, **Figura 1**). O C1 era composto por 75,5% de amostras precoces e o C2 era composto por 63,7% de amostras tardias; as amostras precoces e tardias das crianças nascidas por via vaginal sem profilaxia antibiótica intraparto eram do tipo C2, dominadas pelo género *Bacteroides* (**Figura 2**).

O envolvimento da microbiota intestinal, no início da vida, no desenvolvimento das doenças atópicas é cada vez mais enfatizado, mas durante a primeira infância as alterações ecológicas da microbiota intestinal em relação à sensibilização alimentar continuam a ser pouco claras. Os autores procuraram caracterizar e associar estas alterações ao desenvolvimento da sensibilização alimentar nas crianças. Neste estudo observacional, utilizando a sequenciação do ARNr 16S, os autores caracterizaram a composição de 2 844 microbiotas fecais em 1 422 crianças canadenses nascidas de termo. A avaliação da sensibilização atópica foi medida através de testes cutâneos à idade de 1 e 3 anos. Foram identificadas quatro trajetórias do desenvolvimento da microbiota intestinal, possivelmente moldadas pelo tipo de parto e pela origem étnica.

Este estudo permitiu estabelecer uma ligação entre a persistência de uma baixa abundância de *Bacteroides* no intestino ao longo da primeira infância e a sensibilização aos amendoins durante a infância. É o primeiro a mostrar um papel de mediação da microbiota intestinal do lactente no desenvolvimento da sensibilização alimentar associada à etnia.

O QUE É QUE JÁ SABEMOS SOBRE ISTO?

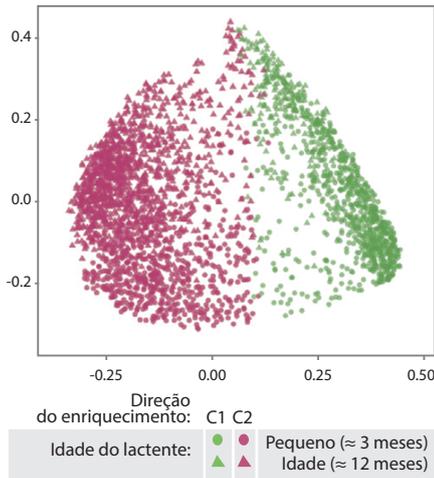
O número de crianças com uma alergia alimentar está a aumentar muito, representando atualmente 28% das crianças americanas com idades entre 1 e 5 anos. O estabelecimento da microbiota intestinal (MI) nos primeiros meses de vida pode estar envolvido nesta sensibilização aos alérgenos alimentares [2]. Muitos fatores influenciam o estabelecimento da MI, como o tipo de parto (cesariana vs. vaginal), o tipo de amamentação (aleitamento

materno ou de fórmula) e a utilização de antibióticos [3, 4]. Um estudo recente mostrou que a estrutura da MI também variava significativamente entre diferentes grupos étnicos [5].

Além disso, a transferência de MI de crianças saudáveis para ratos protege-os da alergia às proteínas do leite de vaca. Uma MI fraca nos lactentes pequenos e um nível alto de *Enterobacteriaceae/Bacteroidaceae* (E/B) nos lactentes pequenos e mais velhos são fatores preditivos de sensibilização aos alérgenos alimentares [6].

▼ FIGURA 1

Clusters da microbiota intestinal C1 e C2 (análise dos componentes principais).

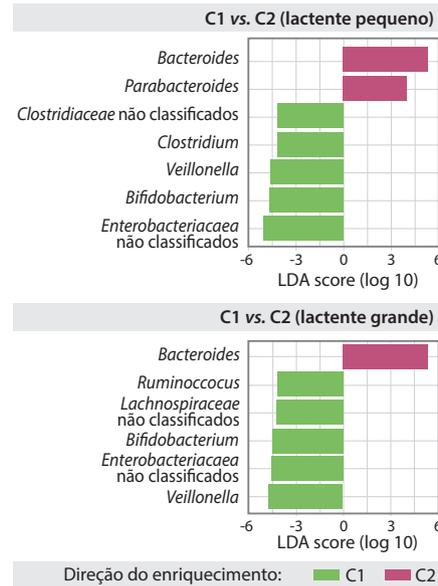


Os autores determinaram 4 trajetórias de acordo com o tipo de cluster precoce e tardio: C1-C1, C1-C2, C2-C1 e C2-C2. A trajetória C1-C1 é mais frequente nos lactentes asiáticos do que caucasianos ($p < 0,05$), bem como nas crianças com risco atópico vs. a trajetória C2-C2 (OR 1,9; IC 95% 1,15-3,14) ou C1-C2 (OR 2,38; IC 95% 1,43-3,96). Os lactentes da trajetória C1-C1 tinham o dobro da probabilidade de desenvolver sensibilização alimentar aos 3 anos de idade do que os da trajetória C2-C2 (OR 2,34; IC 95% 1,20-4,56) e C1-C2 (OR 2,60; IC 95% 1,33-5,09), nomeadamente ao amendoim (vs. C2-C2 = OR 2,82 ; IC 95% 1,13-6,01 e vs. C1-C2 = OR 2,01 ; IC 95% 0,85-4,78) (Figura 3). As crianças que não adquiriram sensibilização ao amendoim aos 3 anos de idade tinham níveis persistentemente mais altos de *Bacteroides* ($p = 0,044$), níveis mais baixos de *Enterobacteriaceae* não classificados ($p = 0,001$) e uma relação E/B mais baixa ($p = 0,013$) durante a infância.

A trajetória C1-C1 da MI desempenhou o papel de mediador do risco de sensibilização alimentar e ao amendoim nas crianças de origem asiática. A associação foi mesmo forte para o amendoim (OR 7,87; IC 95% 2,75-22,55). Os lactentes da trajetória C1-C1 foram mais frequentemente colonizados por *C. difficile*; estas mesmas crianças, com a dupla característica de C1-C1 e colonizadas por *C. difficile*, tinham um risco superior de sensibilização alimentar (OR 5,69; IC 95% 1,62-19,99) e ao amendoim (OR 5,89; IC 95% 1,16-29,87).

▼ FIGURA 2

Composição da microbiota intestinal nos clusters C1 e C2 precocemente ou tardiamente nos lactentes.



Por último, a microbiota da trajetória C1-C1 tinha um déficit no metabolismo dos esfingolípidos e nas funções relacionadas com a biossíntese dos glicoesfingolípidos.

QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS PRÁTICAS?

Este estudo permite considerar perspectivas terapêuticas dirigidas à MI na alergia alimentar dos lactentes, quer como medida preventiva ou terapêutica.



PONTOS CHAVE

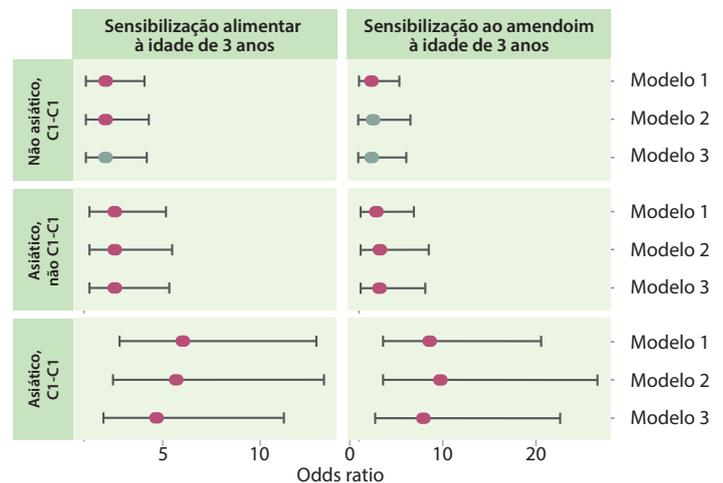
- Durante o estabelecimento da microbiota intestinal no primeiro ano de vida, a persistência de níveis baixos de *Bacteroides* aumenta o risco de sensibilização alimentar, especialmente ao amendoim.
- Este risco aumenta nos recém-nascidos de mães asiáticas.

CONCLUSÃO

Este estudo mostrou diferentes trajetórias de desenvolvimento da MI durante o primeiro ano de vida. Confirma o impacto do tipo de parto na MI. A persistência de níveis baixos de *Bacteroides* esteve associada a um risco de sensibilização alimentar, particularmente nos recém-nascidos de mães asiáticas ou nos colonizados por *C.difficile*.

► FIGURA 3

Sensibilização alimentar e ao amendoim aos 3 anos de acordo com a trajetória C1-C1 e a origem asiática da mãe.



Fontes

• 1. Tun HM, Peng Y, Chen B, et al. Ethnicity associations with food sensitization are mediated by gut microbiota development in the first year of life. *Gastroenterology* 2021 ; 161 : 94-106. • 2. Zhao W, Ho HE, Bunyavanich S. The gut microbiome in food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019 ; 122 : 276-82. • 3. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010 ; 107 : 11971-5. • 4. Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med* 2016 ; 8 : 343ra82. • 5. Gupta VK, Paul S, Dutta C. Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Front Microbiol* 2017 ; 8 : 1162. • 6. Feehley T, Plunkett CH, Bao RY, et al. Healthy infants harbor intestinal bacteria that protect against food allergy. *Nature Medicine* 2019 ; 25 : 448.



MICROBIOTA E COVID 19

❖ PODE O MICROBIOMA INTESTINAL SER VISADO DE FORMA A OTIMIZAR A EFICÁCIA VACINAL CONTRA O SARS-COV-2?



Pelo Dra. Genelle Healey

*BC Children's Hospital Research Institute
University of British Columbia,
Vancouver, Canadá*

O principal objetivo de uma vacina bem-sucedida contra o SARS-CoV-2, que é a principal esperança no controlo da pandemia da Covid-19, é conferir imunidade robusta e duradoura ao maior número possível de pessoas às quais a vacina foi administrada. Apesar de várias vacinas estarem a ser utilizadas em todo o mundo para gerir a pandemia do SARS-CoV-2, os surtos de Covid-19 em curso demonstram que a pandemia está longe de ter terminado. O desenvolvimento de novas estratégias para ajudar a controlar a propagação do vírus e/ou aumentar a eficácia das vacinas contra o SARS-CoV-2 pode revelar-se útil na luta contra a Covid-19.

EFICÁCIA VACINAL CONTRA O SARS-COV-2

As vacinas são administradas para desafiar os sistemas imunitários tanto inato como adaptativo. Um biomarcador comum de imunidade duradoura e proteção contra o SARS-CoV-2 são respostas de anticorpos. Por razões ainda mal compreendidas, as respostas dos anticorpos à vacinação contra o SARS-CoV-2 são altamente variáveis entre diferentes pessoas [1]. Com base nos resultados dos ensaios clínicos, a eficácia vacinal contra o SARS-CoV-2 no caso das vacinas aprovadas varia de cerca de 60 a 92% contra as estirpes originais do SARS-CoV-2, mas a proteção induzida pela vacinação contra as variantes preocupantes do SARS-CoV-2 (ou seja, alfa, beta, delta e gama) parece ser inferior [2]. Heterogeneidade nas respostas vacinais entre pessoas, eficácia vacinal reduzida com variantes preocupantes e potencial diminuição da eficácia vacinal ao longo do

tempo comprometem todos os esforços contínuos para controlar a propagação do SARS-CoV-2. Por conseguinte, é fundamental compreender melhor os fatores que determinam as variações da eficácia vacinal contra o SARS-CoV-2 a curto e longo prazo.

FACTORES QUE AFECTAM A IMUNOGENICIDADE DA VACINA

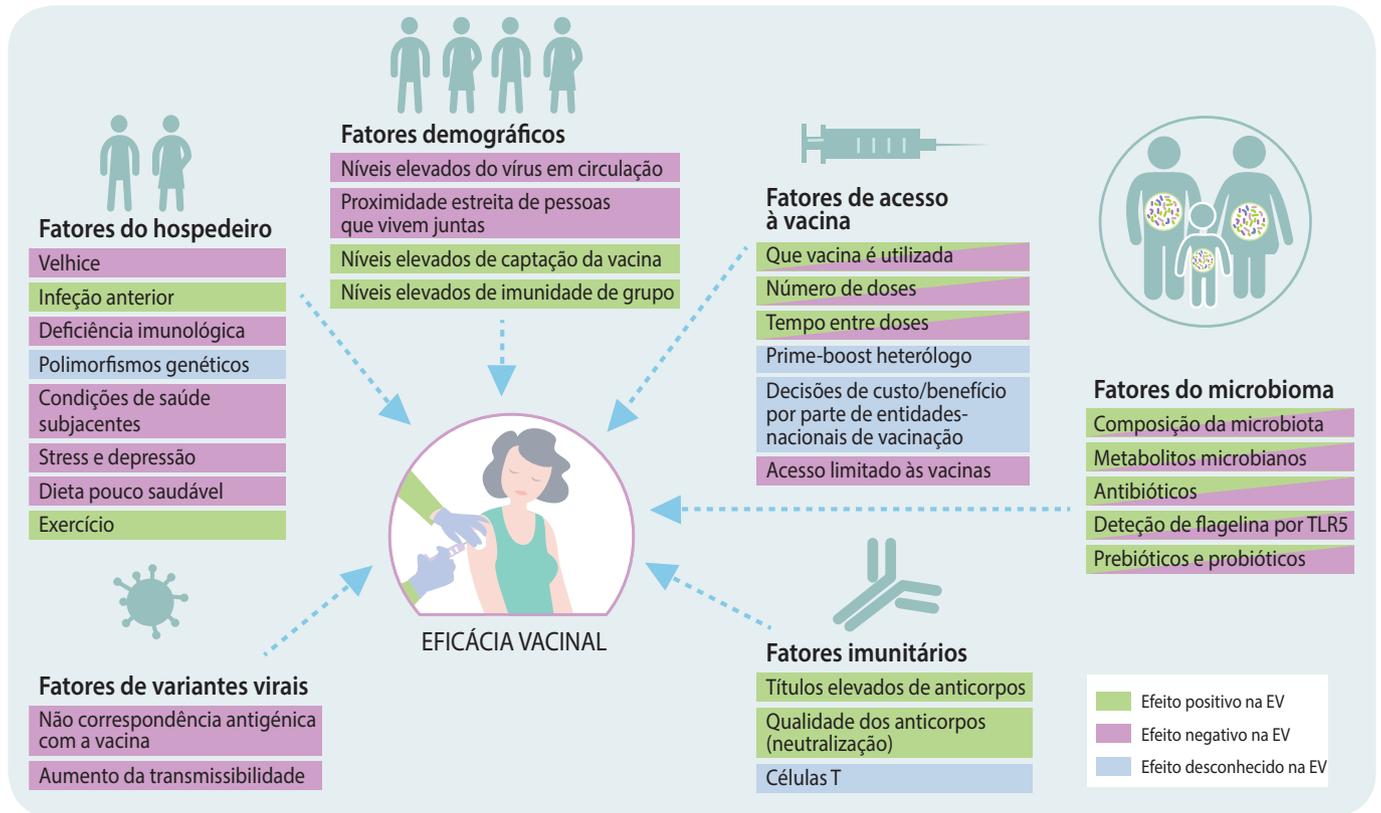
Dado que todos recebem a mesma dose de vacina padronizada, mas as respostas imunitárias variam muito, é altamente provável que outros fatores para além do tipo de vacina influenciam a eficácia vacinal. Um número crescente de provas sugere que fatores como idade, doença crónica, maus comportamentos de saúde, depressão e stress têm impacto na capacidade de resposta do sistema imunitário às vacinas (**Figura 1**) [3-5]. Estes achados foram demonstrados em vários tipos de vacinas, pelo que é provável que seja

traduzível para as vacinas contra o SARS-CoV-2. Curiosamente, a maioria dos fatores acima delineados também demonstraram ter impacto na composição e capacidade funcional do microbioma intestinal. É, por conseguinte, plausível que a disbiose microbiana intestinal causada por fatores do hospedeiro possa estar envolvida nas diferentes respostas vacinais observadas.

VISAR O MICROBIOMA INTESTINAL PARA MELHORAR A EFICÁCIA VACINAL?

A microbiota intestinal é uma coleção de bactérias, fungos, vírus e arqueias que residem no trato gastrointestinal e que co-evoluíram com o seu hospedeiro ao longo do tempo. Estes micróbios desempenham muitas funções importantes, uma das quais é regular as respostas imunitárias locais e sistémicas. Curiosamente, determinados perfis de microbiota intestinal (ou seja, maior abundância de Actinobactérias, Clostridium do cluster XI e Proteobactérias) têm sido associados a uma maior imunogenicidade vacinal contra infeções virais, como o HIV, influenza, e rotavírus [6-8]. Um estudo recente relatou que a perturbação específica do microbioma intestinal (ou seja, a disbiose) causada pelo antibiótico provocou uma neutralização de anticorpos induzida pela vacina pós-influenza, bem como concentrações mais baixas de respostas de anticorpos induzidas pela vacina [9]. Outro estudo utilizando tanto o tratamento antibiótico

▼ FIGURA 1 Fatores que influenciam a eficácia vacinal. Adaptado de [14].



como ratinhos sem germes demonstrou que a deteção de um componente de motilidade bacteriana (flagelina) por um recetor encontrado nas células imunitárias (recetor *toll-like* 5 [TLR5]) foi necessária para promover uma resposta vacinal robusta [8]. Este e outros estudos semelhantes [10] fornecem provas do papel importante que a microbiota intestinal desempenha na eficácia vacinal (Figura 1). Contudo, até à data, nenhum estudo investigou o impacto que a microbiota intestinal tem na eficácia vacinal contra o SARS-CoV-2. Assim, a investigação futura que determina se as assinaturas específicas da microbiota intestinal têm impacto na eficácia vacinal contra o SARS-CoV-2 é fundamental. Além disso, as terapias que

visam o microbioma, ou seja, prebióticos e probióticos [11], poderiam ser utilizadas como adjuvantes da vacina (um agente utilizado para acelerar, melhorar e/ou prolongar as respostas imunitárias específicas dos anticorpos) para melhorar a imunogenicidade da vacina contra o SARS-CoV-2. Mais especificamente, a administração intranasal de bactérias láctico-ácidas (por exemplo, *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*) demonstrou aumentar a resistência às infeções virais e melhorar a eficácia da vacina contra a gripe [12, 13]. Por conseguinte, a administração oral de bactérias vivas (probióticos) poderia aumentar as respostas imunitárias específicas da vacina se efetuada juntamente com as vacinas contra o SARS-CoV-2.

CONCLUSÃO

Independentemente da distribuição global das vacinas e das medidas de saúde pública direcionadas, a pandemia da COVID-19 continua a persistir. As vacinas são a principal esperança no controlo do SARS-CoV-2. Contudo, a heterogeneidade nas respostas vacinais compromete a luta contra a COVID-19. Vários fatores do microbioma intestinal têm sido envolvidos na alteração da imunogenicidade da vacina. Por conseguinte, a utilização do microbioma intestinal como adjuvante da vacina tem o potencial de melhorar a eficácia vacinal contra o SARS-CoV-2.

Fontes

- Amodio E, Capra G, Casuccio A, et al. Antibodies responses to SARS-CoV-2 in a large cohort of vaccinated subjects and seropositive patients. *Vaccines* 2021; 9(7): 714.
- Gupta RK. Will SARS-CoV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? *Nat Rev Immunol* 2021; 21(6): 340-1.
- Collier DA, Ferreira IATM, Kotagiri P, et al. Age-related immune response heterogeneity to SARS-CoV-2 vaccine BNT162b2. *Nature* 2021; 596(7872): 417-22.
- Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant* 2021; 21: 2719-26.
- Madison AA, ShROUT MR, Renna ME, et al. Psychosocial and behavioural predictors of vaccine efficacy: Considerations for Covid-19. *Perspect Psychol Sci* 2021; 16(2): 191-203.
- Harris VC, Armah G, Fuentes S et al. Significant correlation between the infant gut microbiome and rotavirus vaccine response in rural Ghana. *J Infect Dis* 2017; 215(1): 34-41.
- Cram JA, Fiore-Gartland AJ, Srinivasan S, et al. Human gut microbiota is associated with HIV-reactive immunoglobulin at baseline and following HIV vaccination. *PLoS One* 2019; 14(12): e0225622.
- Oh JZ, Ravindran R, Chassaing B, et al. TLR5-mediated sensing of gut microbiota is necessary for antibody responses to seasonal influenza vaccination. *Immunity* 2014; 41(3): 478-92.
- Hagan T, Cortese M, Roupael N, et al. Antibiotics-driven gut microbiome perturbation alters immunity to vaccines in humans. *Cell* 2019; 178(6): 1313-28.e13.
- Harris VC, Haak BW, Handley SA, et al. Effect of antibiotic-mediated microbiome modulation on rotavirus vaccine immunogenicity: A human, randomized-control proof-of-concept trial. *Cell Host Microbe* 2018; 24(2): 197-207.e4.
- Lei WT, Shih PC, Liu SJ, et al. Effect of probiotics and prebiotics on immune response to influenza vaccination in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2017; 9(11): 1175.
- Belkina TV, Averina OV, Savenkova EV, Danilenko VN. Human intestinal microbiome and the immune system: The role of probiotics in shaping an immune system unsusceptible to Covid-19 infection. *Bio Bull Rev* 2021; 11(4): 329-43.
- Taghinezhad S, Mohseni AH, Bermúdez-Humarán LG, et al. Probiotic-based vaccines may provide effective protection against Covid-19 acute respiratory disease. *Vaccine* 2021; 9(5): 466.
- Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, et al. Progress of the Covid-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol* 2021; 21(10): 626-36.

FEEDBACK DE CONGRESSOS



AGOSTO 2021

DESTAQUES DA L'APDW 2021

Durante a Semana da Doença Ásia-Pacífico (Asian Pacific Disease Week - APDW), enquanto as restrições da Covid-19 limitavam o contacto humano em todo o planeta, um simpósio virtual especial por satélite abordou a natureza mutável da sociedade moderna sobre o microbioma, incluindo o impacto do distanciamento social e as consequências para a saúde e o risco de doenças.

O Prof. Fergus Shanahan (*University College Cork, APC Microbiome Ireland*) introduziu o conceito de «microbioma social» que inclui os fatores que promovem a transmissão e partilha de micróbios no seio das redes sociais humanas [1]. Ele salientou que as consequências das influências sociais no microbioma são provavelmente mais evidentes nas pessoas idosas. A solidão, a vida dentro de casa, os cuidados institucionais e a perda do contacto humano - todos estes fatores aumentaram durante a Covid-19 - estão entre os fatores que levam a uma deterioração da saúde do microbioma com a idade. Sublinhando a necessidade de mais pesquisa sobre o estilo de vida e influências ambientais no microbioma, observou que a maior parte da variação no microbioma humano continua por explicar.

O Prof. Martin Blaser (*Rutgers University, NJ, EUA*) delinhou, então, as influências conhecidas na composição do microbioma

humano, e ilustrou a sua investigação pioneira sobre os efeitos adversos dos antibióticos. A perda progressiva de micróbios ancestrais tem ocorrido desde a introdução dos antibióticos [2]. Isto tem sido associado ao aumento da frequência de doenças crónicas não transmissíveis, incluindo doenças imunitárias e metabólicas. Embora a natureza causal destas associações não esteja comprovada, o Prof. Blaser reviu o seu próprio trabalho experimental que fornece provas claras de efeitos adversos permanentes, a longo prazo e mesmo transgeracionais dos antibióticos no microbioma e na saúde do hospedeiro.

O Prof. Francisco Guarner (*Instituto de Pesquisa Vall d'Hebron, Barcelona, Espanha*) mostrou como os micróbios intestinais moldam as respostas imunitárias da mucosa e sistémicas e particularmente a forma como um microbioma intestinal saudável promove respostas tolerogénicas em vez de imunogénicas do hospedeiro. Ele frisou que o significado clínico disto é demonstrado pelo impacto da microbiota nas respostas à imunoterapia em pacientes com cancro e como os antibióticos podem alterar a imunidade às vacinas [3]. O Prof. Guarner também mostrou a influência de determinados probióticos nas respostas imunitárias do hospedeiro.

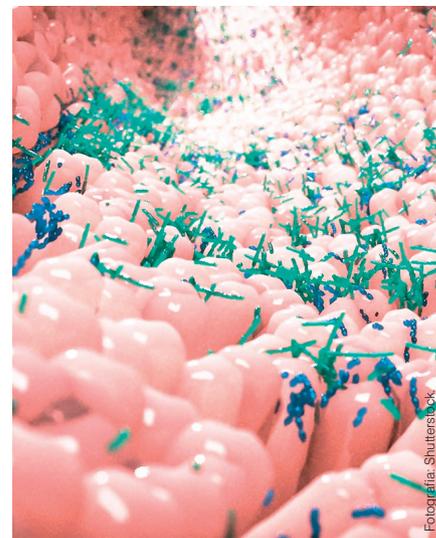
Em discussão, os oradores destacaram a importância clínica de reter a biodiversidade



Pelo Prof. Fergus Shanahan

Departamento de Medicina, University College Cork, Universidade Nacional da Irlanda, Cork, Irlanda; APC Microbiome Ireland, University College Cork, Universidade Nacional da Irlanda, Cork, Irlanda

dentro do intestino. Para além de limitar o uso pouco judicioso dos antibióticos de largo espectro, foi realçado o papel da diversidade alimentar como simples medida pessoal para manter a diversidade microbiana intestinal. Houve um consenso de que a modulação terapêutica da microbiota é uma perspetiva realista. Embora as promessas da ciência microbiológica sejam extensas, persistem muitas lacunas no conhecimento [4]. Desconhecimentos como as consequências a longo prazo do distanciamento social representam oportunidades para explorar a importância do microbioma na saúde e na doença em todos os setores da sociedade.



Fontes

• 1. Sarkar A, Harty S, Johnson KVA, et al. Microbial transmission in animal social networks and the social microbiome. *Nat Ecol Evol* 2020; 4: 1020-35. • 2. Blaser MJ, Melby MK, Lock M, Nichter M. Accounting for variation in and overuse of antibiotics among humans. *Bioessays* 2021;43(2):e2000163. • 3. Hagan T, Cortese M, Rouphael N, et al. Antibiotics-Driven Gut Microbiome Perturbation Alters Immunity to Vaccines in Humans. *Cell* 2019 Sep 5;178(6):1313-1328.e13. • 4. Shanahan F, Ghosh TS, O'Toole PW. The healthy microbiome-What is the definition of a healthy gut microbiome? *Gastroenterology* 2021; 160: 483-94.

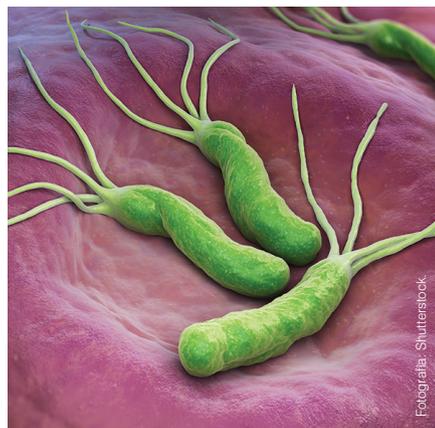
FEEDBACK DE CONGRESSOS



OUTUBRO 2021

DESTAQUES DA SEMANA UEG

A semana UEG é o Congresso Gastrointestinal Europeu onde são mostrados os últimos avanços em Gastroenterologia em todo o mundo, especialmente em microbiota; a elevada qualidade dos trabalhos apresentados dificultou a escolha dos que são abordados neste artigo.



VISAR A MICROBIOTA INTESTINAL NA SSI

O Dr. Gerard Clark, concentrando-se na interação e papel da microbiota na DII, mostrou na sua apresentação que a microbiota regula a dor visceral no rato. Os animais livres de germes têm uma resposta exagerada ao stress e os probióticos reduzem os níveis de cortisona induzida pelo stress. Muitos mecanismos explicam esta interação; um deles é a serotonina.

O Dr. Clark apresentou um artigo da autoria de Marco Constante que demonstrou que a microbiota de indivíduos com DII com ansiedade comórbida induziu tanto disfunção GI como um comportamento semelhante à ansiedade em animais receptores. Este cenário abre a oportunidade de usar prebióticos, probióticos e alimentos fermentados como psicobióticos (probióticos com efeito no sistema nervoso central), ajudando nos sintomas da DII e nas condições psiquiátricas associadas à DII [1].

O RESISTOMA NA ERRADICAÇÃO DO HELICOBACTER PYLORI

Como sabemos, a resistência antimicrobiana é motivo de preocupação e a microbiota intestinal é um reservatório de genes de resistência antimicrobiana. Em estudos anteriores, a dieta e os alimentos que oferecem benefícios para a saúde para além do seu valor nutricional conhecido como alimento funcional, modificam o resistoma intestinal com resultados promissores. Estirpes probióticas específicas mostraram diminuir a abundância de bactérias multiresistentes. Em Quito, no Equador, a Dra. Cifuentes e o seu grupo compararam o resistoma fecal de pacientes tratados para a erradicação do *H. pylori* (terapia tripla) com e sem estirpes probióticas específicas adicionadas ao tratamento. Demonstraram que a adição de uma estirpe probiótica específica reduz a presença



Pelo Prof. Erick Manuel Toro Monjaraz
*Instituto Nacional de Pediatría,
INP Department of Gastroenterology,
Mexico City, México*

de genes de resistência antimicrobiana; o mecanismo proposto é a modulação da microbiota intestinal e do sistema imunitário e a produção de ácidos gordos com propriedades antimicrobianas e inibitórias de conjugação [2].

PODEMOS PREVENIR A DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL VISANDO A MICROBIOTA INTESTINAL?

A Prof. Marla Dubinsky apresentou uma palestra que tenta responder a esta questão. Há uma incidência crescente de doença inflamatória intestinal (DII) em crianças muito pequenas e uma incidência crescente na 2.ª geração de imigrantes provenientes de áreas de DII de baixa a alta incidência, provavelmente associada a alterações na microbiota intestinal; há provas do papel da microbiota intestinal na gênese da DII, por exemplo no estudo MECONIUM realizado por Torres J *et al*, mostram que os bebés de mães com IBD têm uma microbiota diferente em comparação com crianças saudáveis; do mesmo modo, a dieta tem um papel específico na IBD, especificamente, através da modulação da microbiota; a dieta ocidental é pró-inflamatória com *Prevotella* spp mais baixa; esta alteração leva a um aumento das endotoxinas. Em conclusão, com os avanços tecnológicos, no futuro, podemos identificar populações específicas de microbiota e prevenir a DII sem efeitos adversos. [3].

Fontes

• 1. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, *et al*. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015; 277: 32-48. • 2. Galipeau HJ, Caminero A, Turpin W, *et al*. Novel Fecal Biomarkers That Precede Clinical Diagnosis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2021; 160: 1532-45. • 3. Newman AM, Arshad M. The Role of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in Combating Multidrug-Resistant Organisms. *Clin Ther* 2020; 42: 1637-48.



REVISTA DE IMPRENSA



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

MICROBIOTA INTESTINAL

❖ TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL E SUPLEMENTAÇÃO DE FIBRAS PARA CONTROLAR A SÍNDROME METABÓLICA MS PESSOAS OBESAS

A obesidade e a síndrome metabólica (MS) constituem uma das maiores epidemias de saúde do século XXI. A MS está associada a um risco acrescido de doenças cardiovasculares e mortalidade por todas as causas. Para estabelecer o FMT como uma terapia pragmática para a obesidade e a síndrome metabólica, são necessárias novas estratégias utilizando métodos de administração não invasivos em pacientes que sofrem de disfunção metabólica. Os autores testaram o FMT oral e a suplementação com fibras dietéticas para melhorar a sensibilidade à insulina. Neste ensaio em dupla ocultação aleatorizado de fase II, 70 pacientes severamente obesos com MS foram aleatorizados em quatro grupos. O 1.º e 2.º grupos receberam FMT oral encapsulado em dose única seguido de suplemento

de fibra de alta fermentabilidade (HF) ou de baixa fermentabilidade (LF) durante 6 semanas, respetivamente. O 3.º e 4.º grupos receberam placebo e suplementação de HF ou LF. O resultado primário foi a avaliação das alterações na sensibilidade à insulina entre a linha de base e após 6 semanas de tratamento utilizando a avaliação do modelo homeostático (HOMA2-IR/IS).

Não foram notificados efeitos adversos graves durante a intervenção. Após 6 semanas, a sensibilidade à insulina melhorou apenas no grupo FMT-LF os níveis de insulina também melhoraram, mas a glicemia em jejum, a hemoglobina glicosilada e os valores antropométricos não se alteraram. A FMT resultou numa maior riqueza microbiana intestinal, a alteração foi maior no grupo FMT-LF. *Phascolar-*

cobacterium, *Bacteroides stercoris* e *B. caccae* foram associados ao HOMA2-IR e à sensibilidade à insulina e podem ser utilizados para tratamento futuro.



Mocanu V, Zhang Z, Deehan EC, et al. Fecal microbial transplantation patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Nat Med* 2021; 27: 1272-9

❖ MICROBIOTA INTESTINAL, DEFESA EPITELIAL E MENINGITE BACTERIANA NEONATAL

O estreptococo do grupo B (GBS) é uma das principais causas de meningite, pneumonia e sépsis em bebês, e 68% das meningites neonatais por GBS são infeções tardias (desenvolvendo-se de 7 dias a 3 meses após o nascimento). Esta infeção pode resultar da colonização intestinal por GBS transmitida de mãe para filho durante o pré ou pós-parto.

Os autores examinaram em ratinhos as razões de suscetibilidade neonatal ao GBS e mostraram que esta estava associada a fatores dependentes/independentes da microbiota intestinal, bem como à idade. A microbiota intestinal madura resiste à colonização por GBS, reforça a função de barreira intestinal limitando a invasão do GBS e desempenha um papel central na maturação do sistema imunitário. No intestino neonatal, a ati-

vidade da via Wnt dependente da idade no epitélio do plexo intestinal e coroide favorece a translocação do GBS devido à polarização das junções celulares inferiores. Além disso, a imaturidade da microbiota intestinal está associada à diminuição da resistência à colonização por GBS e ao aumento da permeabilidade da barreira vascular intestinal, o que favorece a bacteremia.

Os autores sugerem que a maturação da microbiota neonatal com probióticos e/ou prebióticos pode ajudar a prevenir a meningite bacteriana neonatal.

...

Travler L, Alonso M, Andronico A, *et al.* Neonatal susceptibility to meningitis results from the immaturity of epithelial barriers and gut microbiota. *Cell Rep* 2021; 35(13): 109319.



MICROBIOTA, STRESS E COMPORTEAMENTO SOCIAL

O eixo microbiota-intestino-cérebro (MGBA) é um sistema de comunicação bidirecional que liga a microbiota intestinal ao cérebro. O MGBA modula comportamentos como a sociabilidade e a ansiedade em ratinhos, embora os mecanismos subjacentes permaneçam desconhecidos. Neste artigo, ratinhos tratados com antibióticos e ratinhos sem germes mostraram uma diminuição da atividade social associada a um aumento do nível de corticosterona.

Esta hormona do stress é produzida pela ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA). O transplante de bactérias intestinais a partir de ratinhos dadores SPF (*Specific Pathogen-Free*) corrigiu a atividade social e baixou o nível de corticosterona. Os receptores de glucocorticoides no hipotálamo eram reguladores negativos do eixo HPA. Estes receptores regulavam os níveis de corticosterona e os comportamentos sociais, ambas as funções eram reguladas pela microbiota intestinal. Em ratinhos tratados com antibióticos, a ablação genética dos receptores glucocorticoides ou a inativação quimiogénica dos neurónios que produzem a hormona libertadora de corticotrofina (CRH) induzem a inversão do comportamento social. A ativação dos neurónios expressores da CRH e dos receptores de glucocorticoides induziu alterações do comportamento social em ratinhos com microbiota normal, o que indica a via neural que regula o comportamento social. Por último, as bactérias sensíveis à neomicina, por exemplo *Enterococcus faecalis*, medeiam o comportamento social. Os resultados atuais sugerem que bactérias específicas previnem a reação hiperativa ao stress ao atenuar a produção de corticosterona mediada pelo eixo HPA. A deteção de sinais mediadores da via neural desde o intestino até ao cérebro pode permitir procedimentos que modulam as perturbações do comportamento social.

...

Wu WL, Adame MD, Liou CW, *et al.* Microbiota regulate social behavior via stress response neurons in the brain. *Nature* 2021; 595(7867): 409-14.



Fotografia: Shutterstock

MICROBIOTA INTESTINAL E ENFARTE CEREBRAL

Estudos clínicos relataram que o metabolito trimetilamina N-óxido (TMAO) derivado da microbiota intestinal está associado ao acidente vascular cerebral. No entanto, o envolvimento direto da microbiota intestinal nas doenças vasculares cerebrais (incluindo o AVC) não é conhecido com certeza. A TMAO circulatória é gerada pelo metabolismo microbiano de precursores contendo TMA, incluindo a colina, que é normalmente enriquecida numa dieta ocidental. Ao utilizar modelos roedores de AVC, os autores investigaram se a microbiota intestinal em geral ou a TMAO ou um gene *cutC* microbiano intestinal funcional (o gene *c* [*cut*] de utilização da colina catalisa a transformação da colina em TMA) podem ter impacto na gravidade do AVC. Ratinhos sem germes foram colonizados com microbiota intestinal humana de indivíduos com níveis altos ou baixos de TMAO sérica, seguido de

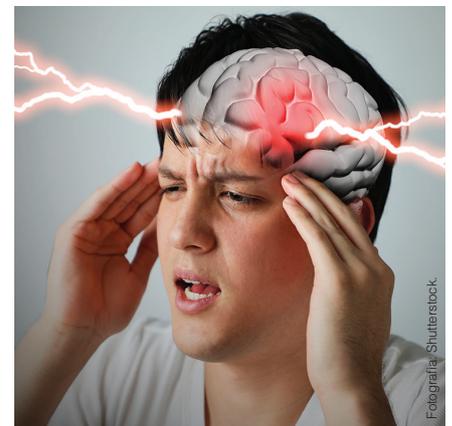
lesão experimental de AVC. Os autores mostraram que a gravidade do AVC era transmissível, e os níveis de TMAO correlacionados com a gravidade do AVC. Taxas bacterianas intestinais específicas correlacionam-se positivamente com níveis elevados de TMAO, dimensão do enfarte cerebral através da colina dietética. O gene *cutC* microbiano intestinal aumenta os níveis de TMAO do hospedeiro, a dimensão do enfarte cerebral e os défices funcionais.

Em suma, a microbiota intestinal com a via colino-TMAO aumenta a gravidade do enfarte e piora o resultado funcional. A dieta ocidental (e a dieta rica em carne vermelha) contém precursores de TMAO e têm sido associados ao risco de AVC. As intervenções dietéticas em pacientes com elevado risco de AVC merecem uma investigação mais aprofundada. A atividade do *CutC* é o fator chave para a

gravidade do AVC e a via TMAO poderia ser um alvo potencial para a prevenção ou tratamento do AVC.

...

Zhu W, Romano KA, Li L, *et al.* Gut microbes impact stroke severity via trimethylamine N-oxide pathway. *Cell Host Microbe* 2021; 29(7): 1199-1208.e5.



Fotografia: Shutterstock

MICROBIOTA VAGINAL

❖ É A MICROBIOTA VAGINAL A CULPADA DA DISMENORREIA?

Num estudo piloto - o primeiro a centrar-se na ligação entre a composição da microbiota vaginal durante a menstruação e a intensidade da dor menstrual - 20 mulheres foram classificadas em três grupos de acordo com a dor que sentiram durante o seu período: «dor localizada ligeira», «dor localizada grave» ou «dor múltipla grave e sintomas gastrointesti-

nais». A microbiota vaginal foi analisada tanto durante a menstruação como fora dela. Os resultados mostraram que a composição da microbiota vaginal variou significativamente entre mulheres, bem como ao longo do ciclo menstrual, mas a composição durante a menstruação variou ainda mais, consoante a intensidade da dor. Em particular, durante a menstruação, as mulheres com dismenorreia mais grave apresentavam uma menor abundância de lactobacilos e uma maior abundância de bactérias potencialmente pró inflamatórias.

Embora limitado em termos de tamanho, faixas etárias estudadas e diversidade étnica, este estudo piloto é um primeiro passo para estudos maiores sobre as associações entre a intensidade da dor durante a menstruação e a composição da microbiota vaginal. Os investigadores

colocam a hipótese de que durante a menstruação o tecido do endométrio é decomposto, libertando compostos (prostaglandinas) que podem causar contrações musculares uterinas e aumento da sensibilidade, contribuindo assim para a dor menstrual. Determinadas bactérias na microbiota vaginal podem promover a libertação destes compostos e de citocinas pró-inflamatórias que exacerbam os sintomas da dismenorreia. Se estas hipóteses forem confirmadas, o estudo piloto sublinharia a importância de ter em conta as diferenças interindividuais e a dinâmica da microbiota vaginal durante o ciclo menstrual.

...

Chen CX, Carpenter JS, Gao X, *et al.* Associations Between Dysmenorrhea Symptom-Based Phenotypes and Vaginal Microbiome: A Pilot Study. *Nurs Res* 2021 [Epub ahead of print].



Fotografia: iStock

❖ MICROBIOTA CERVICOVAGINAL: UM MARCADOR PARA A INFEÇÃO PERSISTENTE PELO PAPILOMAVÍRUS?

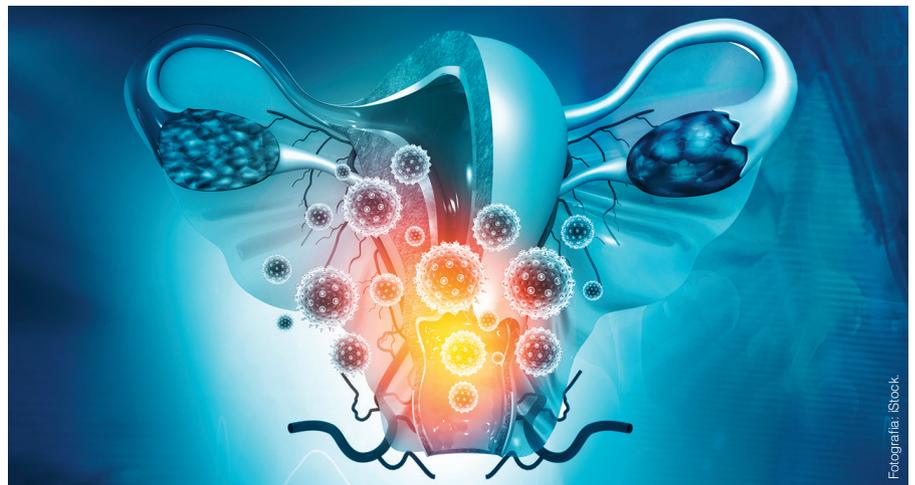
Neste novo estudo, a microbiota cervicovaginal de 15 mulheres foi analisada através da sequenciação do gene 16S rRNA e foi realizada a genotipagem do HPV. Seis das mulheres apresentaram infeção persistente (infeção pelo mesmo tipo de HPV durante mais de 12 meses), quatro apresentaram infeção transitória (infeção eliminada em menos de 12 meses) e cinco eram HPV-negativas. Os três grupos mostraram diferenças significativas na composição da microbiota cervicovaginal. Nas mulheres saudáveis e com infeção transitória, predominou o género *Lactobacillus*, enquanto que as mulheres com infeção persistente tinham uma microbiota cervicovaginal mais diversificada. Uma análise estatística revelou que 36 bactérias estavam associadas ao estado de infeção transitória ou persistente, tendo estas bactérias o potencial de servir como biomarcadores. Entre elas, e em linha com estudos anteriores, os géneros *Acinetobacter*, *Prevotella* e *Pseudomonas* foram correlacionados com infeção persistente. Por outro lado, o *Lactobacillus iners* foi correlacionado com a infeção transitória. As mulheres com infeção persistente pelo HPV tinham concentrações

significativamente mais elevadas de IL-6 e TNF- α nas suas secreções cervicais e um número mais elevado de células T reguladoras e células supressoras derivadas de mielóide no seu sangue periférico. Os resultados deste estudo sugerem que as alterações na microbiota cervicovaginal podem estar ligadas à infeção persistente pelo HPV. No entanto, não se sabe se a disbiose induz a persistência da infeção ou vice-versa. Apesar disto, a identifica-

ção de uma assinatura microbiana para a infeção persistente pelo HPV pode permitir um diagnóstico mais precoce, levando, em última análise, a uma intervenção mais precoce para erradicar a infeção e reduzir a probabilidade de desenvolvimento de lesões cervicais malignas.

...

Qingqing B, Jie Z, Songben Q, *et al.* Cervicovaginal microbiota dysbiosis correlates with HPV persistent infection. *Microb Pathog* 2020; 152: 104617.



Fotografia: iStock

NOTÍCIAS

BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro: UM HUB INTERNACIONAL DE CONHECIMENTO DEDICADO À MICROBIOTA!

Quer manter-se informado sobre a microbiota? Procura um parceiro útil e de confiança quando se trata de informação sobre pesquisa e prática clínica? O Biocodex Microbiota Institute lança www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro. Disponível em 7 idiomas (inglês, francês, espanhol, russo, polaco, turco e português), este hub internacional online fornece, numa secção dedicada, aos profissionais de saúde as últimas notícias e dados científicos sobre a microbiota, incluindo o conteúdo

de exclusivo do Instituto, como a revista Microbiota, pastas temáticas, cursos de educação médica contínua (CME) e entrevistas com especialistas. Quer ir mais fundo com o seu paciente? Promover a importância da microbiota na sua saúde? Convide-o(a) para uma viagem online na [secção do público leigo](#) onde encontrará conteúdos atualizados, úteis e compreensíveis. Convencido? Então, explore www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro.



O BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE ADERE À CAMPANHA WAAW DE NOVEMBRO DE 2021

Pode acabar por minar um século de progresso médico¹. A bomba-relógio da resistência antimicrobiana está na mira da OMS, que tem organizado a **Semana Mundial de Sensibilização Antimicrobiana** (18 a 24 de novembro) anual desde 2015. Como um **importante centro de especialização em microbiota**, o Microbiota Institute tem sido um parceiro ativo no evento desde 2020. Ao longo de novembro, o Instituto tem partilhado artigos e notícias exclusivas, bem como vídeos et des **downloads especializados sobre tópicos chave**, para melhorar os seus conhecimentos e ajudá-lo a compreender os efeitos a médio e longo prazo dos antibióticos na microbiota humana.

BIOCODEX
Microbiota Institute



Food and Agriculture
Organization of the
United Nations

OIE
WORLD ORGANISATION
FOR ANIMAL HEALTH

World Health
Organization

¹No Time to Wait: Securing the future from drug-resistant infections. Report to the secretary-general of the united nations. Avril 2019. https://www.who.int/docs/default-source/documents/no-time-to-wait-securing-the-future-from-drug-resistant-infections-en.pdf?sfvrsn=5b424d7_6

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:****Prof. Jan Tack***TARGID, Universidade de Leuven, Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia, Hospitais Universitários de Leuven, Bélgica***Fase adulta:****Prof. Harry Sokol***Gastroenterologia e Nutrição, Hospital Saint-Antoine, Paris, França***Rubrica pediátrica:****Prof. Emmanuel Mas***Gastroenterologia e Nutrição, Hospital Pediátrico, Toulouse, França***Microbiota e Covid-19:****Dra. Genelle Healey***BC Children's Hospital Research Institute, University of British Columbia, Vancouver, Canadá***Feedback de congressos:****Prof. Fergus Shanahan***Departamento de Medicina, University College Cork, Universidade Nacional da Irlanda, Cork, Irlanda; APC Microbiome Ireland, University College Cork, Universidade Nacional da Irlanda, Cork, Irlanda***Prof. Erick Manuel Toro Monjaraz***Instituto Nacional de Pediatría, INP Department of Gastroenterology, Mexico City, México***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***Diretor de Publicação:***Gilles Cahn* John Libbey Eurotext**Criação gráfica:***Agence Wellcom***Realização:***Scriptoria-crea***Créditos fotográficos:***Fotografia da capa : Shutterstock, Enterobacteria***BIOCODEX**
Microbiota Institute