

MICROBIOTA

16

BIOCODEX NEWSLETTER | SETEMBRO 2022



RESUMO

4

SÍNTESE

MICROBIOTA INTESTINAL E PERTURBAÇÕES RELACIONADAS COM O STRESS

8

ARTIGO COMENTADO

- FASE ADULTA
- RUBRICA PEDIÁTRICA

12

MICROBIOTA E COVID 19

A INTERAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA ORAL E A INFEÇÃO POR SARS-COV-2

14

FEEDBACK DE CONGRESSOS

DESTAQUES DA 54.ª ESPGHAN

16

REVISTA DE IMPRENSA

18

OPINIÃO DOS PERITOS

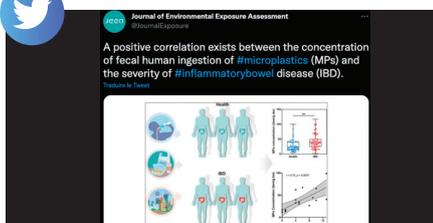
ASSOCIAÇÃO ENTRE A DII E QUANTIDADES MAIORES DE MICROPLÁSTICOS NAS FEZES

19

NOTÍCIAS

- BIOCDEX MICROBIOTA FOUNDATION
- BIOCDEX MICROBIOTA INSTITUTE

O QUE É QUE LHE ESCAPOU NAS REDES SOCIAIS?



DIIC E MICROPLÁSTICOS

Um estudo recente mostra que as pessoas com elevadas concentrações de microplásticos nas suas fezes eram mais suscetíveis de sofrer de DIIC.

Será isto suficiente para estabelecer uma associação causal?

Resposta na p. 18 com o Dr. A. Caminero



DIA MUNDIAL DO MICROBIOMA 2022

Em junho, o tweet WMD 2022 do Biocodex Microbiota Institute 2022 gerou o maior número de partilhas e comentários com

4 k interações



ALTERAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NOS COMPORTAMENTOS RELACIONADOS COM AS PERTURBAÇÕES DO ESPECTRO DO AUTISMO

Por GMFH

17,1 k interações

EDITORIAL

Caros leitores,



Dr Maxime Prost, MD
Diretor de Assuntos Médicos
de França



Marion Lenoir, PhD
Responsável de Assuntos Médicos
Internacionais

“AS PROVAS QUE SUGEREM QUE O MICROBIOMA INTESTINAL É ALTERADO NAS PERTURBAÇÕES RELACIONADAS COM O STRESS CONTINUAM A CRESCER, DELINEANDO UM PERFIL MICROBIANO INTESTINAL ESPECÍFICO ASSOCIADO AO DESENVOLVIMENTO DAS PERTURBAÇÕES RELACIONADAS COM O STRESS”

Eixo intestino-cérebro. Se é um leitor regular da Revista *Microbiota*, sabe que a investigação está gradualmente a revelar o sistema bidirecional de comunicação entre o microbioma intestinal e o cérebro. Também leu que esta comunicação intestino-cérebro é fundamental para compreender melhor como a microbiota intestinal está associada ao desenvolvimento de algumas doenças. Utilizemos o exemplo da síndrome do intestino irritável (SII). Mesmo que a fisiopatologia da SII não seja totalmente compreendida, é considerada como uma comunicação alterada bidirecional entre o trato digestivo e o sistema nervoso central (Overview, *Microbiota* 13). Há outro exemplo com perturbações complexas do neurodesenvolvimento: as perturbações do espectro do autismo (PEA). Mais uma vez, os mecanismos fisiopatológicos por detrás ainda são mal compreendidos, mas algumas descobertas consistentes sugerem interações robustas entre a microbiota intestinal e o cérebro (Overview, *Microbiota* 15).

Nesta edição, a Prof. Sian Joanna Hemmings descreve outro exemplo desta comunicação bidirecional crucial. Ela revê a literatura atual sobre o eixo microbioma-intestino-cérebro, e como este sistema bidirecional de comunicação pode desempenhar um papel na etiologia das perturbações relacionadas com o stress, como as perturbações de stress pós-traumático (PSPT), as perturbações de ansiedade e as grandes perturbações depressivas (MDD). Segundo o autor, “as provas que sugerem que o microbioma intestinal é alterado nas perturbações relacionadas com o stress continuam a crescer, delineando um perfil microbiano intestinal específico associado ao desenvolvimento das perturbações relacionadas com o stress. Este perfil microbiano intestinal específico pode facilitar a identificação de biomarcadores fiáveis de risco associado à doença e prever a predisposição para o desenvolvimento destas perturbações”.

Comunicação do eixo intestino-cérebro, mas também interação e associação, este tríptico é o fio condutor da Revista *Microbiota* 16. Seja a associação entre a DII e microplásticos nas fezes (pelo Dr. Alberto Caminero) ou a interação entre a microbiota oral e a Covid-19 (pelo Dr. Jay Patel), isto é óbvio: tudo está ligado!

Desfrute da sua leitura.



MICROBIOTA INTESTINAL

Por lavanguardia.com
4,4 k partilhas



MICROBIOTA E SEROTONINA

Por [Gisela Cobo](#)
9,7 k interações e 1 k partilhas



COMO PREVENIR A OBSTIPAÇÃO NAS FÉRIAS

Pela [Dra. Roberta Costanzo](#)
6,2 k interações

SÍNTESE

MICROBIOTA INTESTINAL E PERTURBAÇÕES RELACIONADAS COM O STRESS

As perturbações relacionadas com o stress, incluindo as perturbações de stress pós-traumático (PSPT), as perturbações de ansiedade e as principais perturbações depressivas (MDD), são perturbações psiquiátricas comuns com uma resposta disfuncional ao stress um mecanismo patogénico chave. Estas perturbações são altamente complexas e debilitantes, estão associadas a um aumento da mortalidade e morbidade. Existem provas consideráveis que implicam o papel da microbiota intestinal nas perturbações psiquiátricas, incluindo as perturbações relacionadas com o stress. Delinear um perfil microbiano intestinal específico associado ao desenvolvimento de perturbações psiquiátricas pode facilitar a identificação de biomarcadores fiáveis de risco associado à doença e prever a predisposição para desenvolver tais perturbações. Além disso, a microbiota intestinal pode ser facilmente manipulada e pode, portanto, oferecer uma opção de tratamento simples e sustentável para aliviar os sintomas das perturbações relacionadas com o stress. Este artigo analisa a literatura atual sobre o eixo microbioma-intestino-cérebro, e como este sistema bidirecional de comunicação pode desempenhar um papel na etiologia do PSPT, MDD e distúrbios de ansiedade.



Pela Prof. Sian M. J. Hemmings

Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde, Universidade de Stellenbosch, Tygerberg, África do Sul

PERTURBAÇÕES RELACIONADAS COM O STRESS

As perturbações psiquiátricas são perturbações crónicas e debilitantes que prejudicam significativamente o funcionamento diário, e estão entre as dez principais causas de carga da doença a nível mundial [1]. A exposição a fatores de stress e trauma ambientais está associada ao aumento da incidência de transtorno de stress pós-traumático (PSPT), transtorno depressivo importante (MDD) e transtornos de ansiedade [2, 3]. Estas perturbações relacionadas com o stress estão associadas ao aumento da mortalidade, à redução da esperança de vida, são altamente comórbidas, e apresentam uma resposta variável à farmacoterapia de primeira linha. Não existem biomarcadores clinicamente acionáveis para estas perturbações, complicando ainda mais o seu diagnóstico

e tratamento. Para facilitar o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e potenciais intervenções, é imperativo que obtenhamos uma visão mais profunda dos mecanismos biológicos subjacentes a estas perturbações.

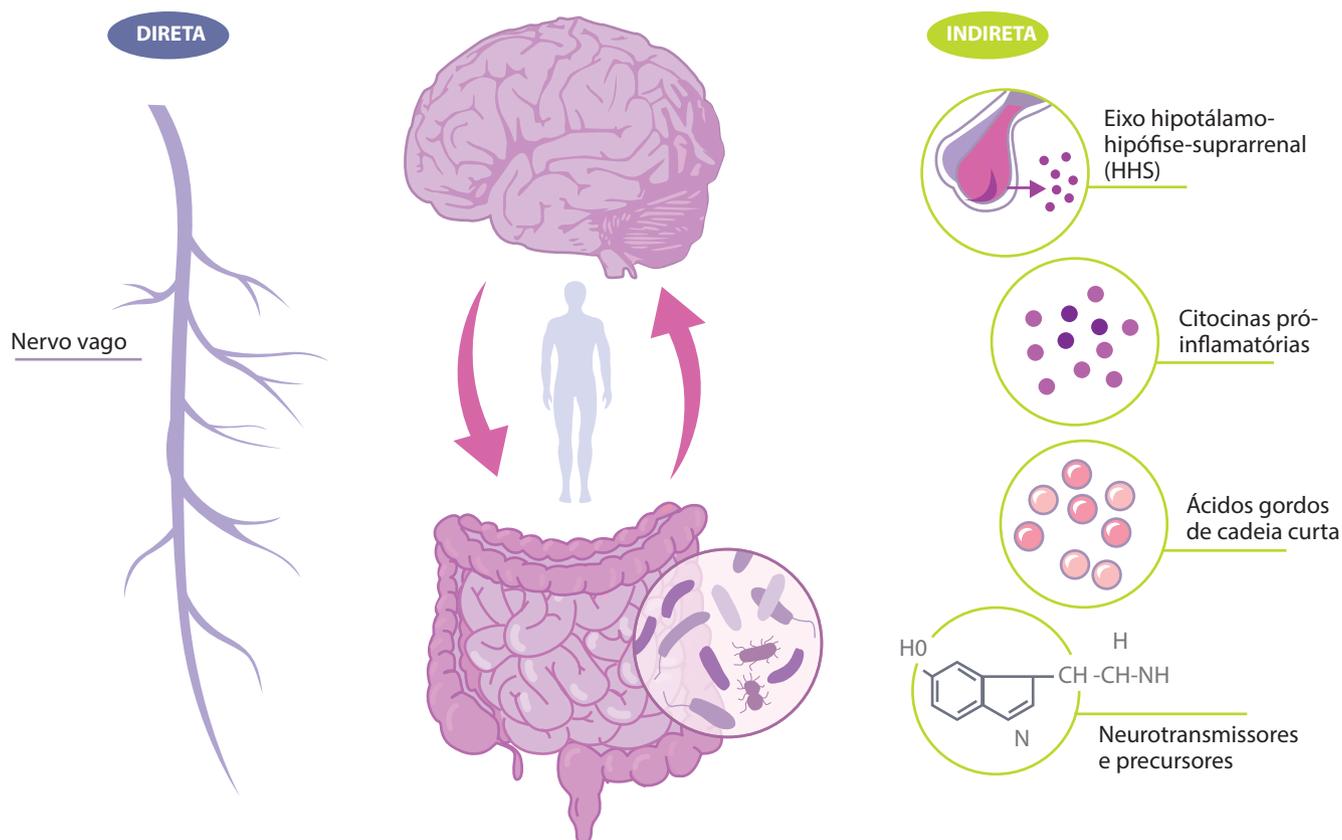
O EIXO MICROBIOMA-GUT-BRAIN (MGB, MICROBIOMA-INTESTINO-CÉREBRO)

“Microbiota” é o termo que se refere aos trilhões de microrganismos que vivem dentro e sobre nós. O catálogo completo destes microrganismos e dos seus genes constitui o microbioma humano. O microbioma intestinal, crucial na manutenção de numerosos aspetos do nosso funcionamento fisiológico, é um sistema dinâmico, cuja composição é afetada por numerosos fatores, incluindo a genética do hospedeiro, idade, dieta e etnia [4-6]. O eixo microbio-

▼ FIGURA 1

Meios de comunicação diretos e indiretos no eixo microbioma-intestino-cérebro. .

Eixo HPA, citocinas pró-inflamatórias, ácidos gordos de cadeia curta, neurotransmissores e seus precursores.



ma-intestino-cérebro (MGB) é um sistema complexo e bidirecional de comunicação entre o microbioma intestinal, o intestino, e o sistema nervoso central (SNC), facilitado por vias de comunicação diretas e indiretas (Figura 1).

O nervo vago, o principal nervo parassimpático do sistema nervoso autónomo, representa uma ligação direta entre o intestino e o cérebro, com aferentes e eferentes vagais facilitando a interação recíproca entre o sistema nervoso entérico e o cérebro. A comunicação indireta dentro do eixo MGB assume muitas formas. A microbiota produz várias moléculas derivadas de micróbios, incluindo neurotransmissores e metabolitos, que atuam em múltiplos locais do corpo. Muitas destas moléculas, incluindo a serotonina (5-HT), foram encontradas para regular o comportamento, função cerebral e saúde. Até 95% da 5-HT no corpo é produzida nas células enterocromafínicas que revestem o intestino, e os níveis de 5-HT no intestino são influenciados por metabolitos microbianos, incluindo o indole, ácidos biliares e ácidos gordos de cadeia curta (SCFA). A 5-HT produzida no intesti-

no não pode ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHE) e, portanto, não pode afetar os níveis de 5-HT no cérebro. No entanto, estudos com animais fornecem evidências que sugerem que os níveis do precursor de 5-HT, triptofano, modulado por certas bactérias intestinais, estão associados à regulação da neurotransmissão de 5-HT no cérebro [7].

Verificou-se que as alterações nos SCFA, um produto da fermentação bacteriana dos polissacáridos indigeríveis do hospedeiro, foram associadas à exposição ao stress crónico e ao comportamento depressivo em estudos com animais. Os SCFA estão envolvidos numa série de funções reguladoras, incluindo a modulação da atividade intestinal e integridade intestinal, e a activação de microglia (células imunes inatas no cérebro, que desempenham um papel importante na regulação da sobrevivência e respostas neuronais). Os SCFA são capazes de atravessar a BHE, e ao fazê-lo, podem afetar a função cerebral.

Está bem estabelecido que o microbioma intestinal desempenha um papel impor-



A administração sistémica de lipopolissacáridos (LPS), um componente importante da membrana externa das bactérias gram-negativas, resultou em ansiedade aguda e aumento de sintomas de tipo depressivo, bem como défices cognitivos, e verificou-se que o aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias induzido pelo LPS alterou a atividade neuronal em áreas límbicas do cérebro. Verificou-se também que o LPS induziu um aumento da produção de citocinas no SNC, comprometendo a integridade da BHE, resultando num “cérebro com fugas”.



tante no desenvolvimento tanto do sistema imunitário periférico como do sistema imunitário central, e a acumulação de provas sugere que o aumento da inflamação está associado a perturbações relacionadas com o stress. Um desequilíbrio na composição microbiana intestinal pode comprometer a integridade do epitélio intestinal [8], aumentando a permeabilidade intestinal e facilitando a translocação de bactérias, ou componentes bacterianos, através da barreira epitelial para a circulação sistémica. Isto promove uma inflamação de baixo grau, que estimula uma maior expressão de citocinas pró-inflamatórias. As citocinas pró-inflamatórias podem estimular o eixo hipotálamo-hipófise suprarrenal (HPA) para segregar o cortisol, o que pode aumentar ainda mais a permeabilidade intestinal. De facto, foram relatadas evidências de disfunção do intestino e da barreira cerebral em perturbações relacionadas com o stress.

INVESTIGAÇÃO DO MICROBIOMA INTESTINAL EM DOENÇAS RELACIONADAS COM O STRESS: RESULTADOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS

Várias investigações pré-clínicas apoiam a ideia de que a composição microbiana intestinal está associada a perturbações relacionadas com o stress. As investigações que utilizam animais sem germes (GF, microbiologicamente estéreis) têm desempenhado um papel crucial na nossa compreensão do eixo MGB. Na sua investigação seminal, Sudo e colegas [9] observaram uma resposta exagerada ao stress, evidenciada pelo aumento dos níveis de corticosterona, em ratos GF, em comparação com os controlos, na sequência de stress agudo de contenção. Esta resposta exagerada do eixo HPA ao stress foi normalizada na mono-colonização dos ratos GF com *Bifidobacterium infantum*. Estudos demonstraram também que é possível transferir fenótipos comportamentais de ansiedade entre duas estirpes de ratos,



A. muciniphila é uma bactéria anaeróbica gram-negativa, encontrada principalmente na mucosa intestinal, e desempenha um papel na manutenção da integridade da barreira intestinal, bem como na regulação imunológica e metabólica.

por meio de transplante de microbiota fecal (FMT) [10]. Do mesmo modo, vários estudos relataram o desenvolvimento de comportamentos depressivos e ansiosos, e de vias neuroendócrinas alteradas, em roedores com microbiota, após FMT de humanos diagnosticados com MDD, sugerindo um papel causal para a microbiota intestinal em comportamentos depressivos [11-13]. Estudos com animais também demonstraram que a exposição ao stress pode causar alterações duradouras no microbioma intestinal - dois estudos recentes relataram a diminuição da abundância relativa de *Akkermansia muciniphila* no microbioma intestinal de animais stressados ao longo do tempo, em comparação com animais de controlo [14, 15]. *A. muciniphila* e a camada externa da membrana da bactéria (Amuc_1100) foram considerados como melhorando o comportamento depressivo, e aumentando os níveis circulatórios de 5-HT.

Comparativamente, poucos estudos clínicos foram realizados para determinar a associação entre o microbioma intestinal e as perturbações relacionadas com o stress. Até agora, os únicos dados publicados sobre o microbioma intestinal no PSPT emanam do nosso grupo de investigação [16], onde foi encontrado um consórcio de quatro géneros bacterianos para prever o estado do PSPT com 66,4% de exatidão. Além disso, verificou-se que o diagnóstico MDD na amostra estava associado ao aumento da abundância relativa do filo *Bacteroidetes*. Outros estudos indicam que os taxa bacterianos associados tanto à depressão como às perturbações de ansiedade se caracterizam por uma maior abundância relativa de taxa que induzem um ambiente pró-inflamatório e uma reduzida abundância de bactérias produtoras de SCFA [17].

O campo da investigação está, no entanto, ainda na sua infância, atualmente limitado pela falta de normalização na análise microbiológica intestinal, desde a recolha de amostras aos métodos analíticos. Em muitos casos, fatores que podem confundir os resultados, incluindo dieta, uso de medicamentos, etnia e genética do hospedeiro, não foram tidos em conta nos estudos analisados acima. Além disso, a maioria dos estudos realizados foram transversais na conceção, limitando a nossa capacidade de separar as causas das consequências, e muito poucos investigaram mecanismos potenciais subjacentes às associações.

MODULAÇÃO DO EIXO MGB: PROBIÓTICOS

O microbioma intestinal é rastreável e tem o potencial de ser modulado, tornando a procura de marcadores microbiológicos intestinais associados a perturbações relacionadas com o stress particularmente atrativa. Os *probióticos* são definidos como microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem um benefício para a saúde do hospedeiro; os *psicobióticos* referem-se

aos *probióticos* que conferem um benefício para a saúde mental, cognição e comportamento. Publicações recentes indicaram efeitos benéficos moderados dos psicobióticos no alívio de sintomas depressivos e de ansiedade, tanto em coortes saudáveis como em coortes clinicamente definidas [18]. No entanto, é importante manter-se cauteloso na interpretação dos resultados dos estudos atuais, uma vez que são variáveis no que diz respeito à formulação e dosagem probiótica, características da amostra (fenótipo clínico e gravidade da depressão/ansiedade), e tempo de seguimento. Além disso, o benefício dos psicobióticos sobre, e as interações com, os medicamentos antidepressivos ainda não foi extensivamente investigado, embora alguns resultados intrigantes de estudos pré-clínicos sugiram que certos probióticos, quando administrados em formato multi-estirpe, possuem efeitos antidepressivos semelhantes aos, e por vezes com maior efeito do que os atuais antidepressivos de primeira linha [19]. Tais psicobióticos, quando usados em conjunto com antidepressivos, podem ter uma utilização particular em indivíduos com depressão resistente ao tratamento.

CONCLUSÃO

As provas que sugerem que o microbioma intestinal é alterado em doenças relacionadas com o stress continuam a crescer, e embora ainda haja muito trabalho a fazer no terreno, delinear um perfil microbiano intestinal específico associado ao desenvolvimento de doenças relacionadas com o stress pode facilitar a identificação de biomarcadores fiáveis de risco associado à doença e prever a predisposição para desenvolver essas doenças. O microbioma intestinal pode ser facilmente manipulado e pode, portanto, oferecer uma opção de tratamento simples e sustentável para aliviar os sintomas de PSPT, MDD e distúrbios de ansiedade.



Fotografia: Shutterstock

Fontes

• 1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022; 9: 137-50. • 2. van Praag HM. Can stress cause depression? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28: 891-907. • 3. Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacol* 2010; 35: 169-91. • 4. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14691-6. • 5. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, Consolandi C, Basaglia G. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun* 2014; 5: 3564. • 6. Ayeni FA, Biagi E, Rampelli S, *et al.* Infant and Adult Gut Microbiome and Metabolome in Rural Bassa and Urban Settlers from Nigeria. *Cell Rep* 2018; 23: 3056-67. • 7. Clarke G, Grenham S, Scully P, *et al.* The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Molecular Psychiatry* 2013; 18: 666-73. • 8. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kieley B, Cryan JF, Dinan TG. Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience* 2010; 170: 1179-88. • 9. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol* 2004; 558: 263-75. • 10. Bercik P, Denou E, Collins J, *et al.* The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011; 141: 599-609. • 11. Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, *et al.* Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* 2016; 82: 109-18. • 12. Liu S, Guo R, Liu F, Yuan Q, Yu Y, Ren F. Gut microbiota regulates depression-like behavior in rats through the neuroendocrine-immune-mitochondrial pathway. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020; 16: 859-69. • 13. Zheng P, Zeng B, Zhou C, *et al.* Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 786-96. • 14. Hoke A, Chakraborty N, Gautam A, Hammamieh R, Jett M. Acute and delayed effects of stress eliciting post-traumatic stress-like disorder differentially alters fecal microbiota composition in a male mouse model. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 810815. • 15. Pascual Cuadrado D, Todorov H, Lerner R, *et al.* Long-term molecular differences between resilient and susceptible mice after a single traumatic exposure. *Br J Pharmacol* 2022; 179: 4161-80. • 16. Malan-Muller S, Valles-Colomer M, Foxo CL, *et al.* Exploring the relationship between the gut microbiome and mental health outcomes in a posttraumatic stress disorder cohort relative to trauma-exposed controls. *Eur Neuropsychopharmacol* 2022; 56: 24-38. • 17. Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CSM. The gut microbiota in anxiety and depression - A systematic review. *Clin Psychol Rev* 2021; 83: 101943. • 18. Alli SR, Gorbovskaya I, Liu JCW, Kolla NJ, Brown L, Müller DJ. The gut microbiome in depression and potential benefit of prebiotics, probiotics and synbiotics: a systematic review of clinical trials and observational studies. *Int J Mol Sciences* 2022; 23: 4494. • 19. Ra Y, Eu P, Ev V, Mv O, Mv M, Gi K, *et al.* A Multi-strain potential probiotic formulation of GABA-producing *Lactobacillus plantarum* 90sk and *Bifidobacterium adolescentis* 150 with antidepressant effects. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 2020; 12: 973-9.

ARTIGO COMENTADO

FASE ADULTA

REGULAÇÃO IMUNITÁRIA PO DIVERSIDADE DE ESTIRPES FÚNGICAS NA DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

Comentários sobre o artigo de Xin V. Li et al. Nature 2022 [1]



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

A microbiota fúngica (micobiota) é parte integrante da complexa comunidade microbiana que coloniza o trato gastrointestinal dos mamíferos e tem um papel importante na regulação imunitária. Embora as alterações na micobiota tenham sido associadas a várias doenças, incluindo a doença inflamatória intestinal (DII), desconhece-se atualmente se as espécies fúngicas identificadas por sequenciação representam organismos vivos e se fungos específicos têm efeitos sobre o desenvolvimento da DII. Os autores desenvolveram uma plataforma translacional para a análise funcional do micobioma. Combinando sequenciação microbiótica de alta resolução, culturomia fúngica e genômica, um sistema de edição de estirpes fúngicas baseado no CRISPR-Cas9, ensaios de imunorreatividade funcional *in vitro* e modelos *in vivo*, esta plataforma permite o exame do diafragma do hospedeiro-fungo no intestino humano. Descobrimos uma rica diversidade genética de estirpes oportunistas de *Candida albicans* que dominam a mucosa cólica de pacientes com DII. Entre estas estirpes isoladas, as estirpes com elevada capacidade de destruição das células imunitárias (estirpes HD) refletem as características da doença de pacientes com colite ulcerosa e agravam a inflamação intestinal *in vivo* através de mecanismos dependentes da IL-1 β . As respostas inflamatórias e antifúngicas das células T auxiliares produtoras de interleucina-17A (células Th17) induzidas pelas estirpes HD no intestino estavam dependentes da candidalíssima, a toxina peptídica segregada pela *C. albicans* durante a transição de um estado comensal benigno para um estado patogénico. Estas descobertas revelam a natureza específica da estirpe das interações hospedeiro-fúngicas no intestino humano e destacam novos alvos de diagnóstico e terapêuticos para a DII.

O QUE É QUE JÁ SABEMOS SOBRE ISTO?

Estudos baseados no sequenciamento profundo da micobiota intestinal em várias coortes de pacientes fornecem provas coerentes de que a “disbiose fúngica” é uma característica da doença inflamatória

crónica intestinal (DII) [2], cujas formas mais disseminadas são a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU), que afetam milhões de indivíduos em todo o mundo. Os anticorpos anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), dirigidos contra os mananos apresentados pela parede celular dos fungos, definem subtipos de DII, porque a

sua presença no soro está associada à DC mas não à CU, o que estabelece uma ligação adicional entre os fungos e a DII. *Candida* é o género fúngico mais difundido, e a sua presença é sistematicamente aumentada em várias coortes de pacientes com DII analisados por sequenciação da microbiota fecal [2].

Em particular, a *C. albicans* no intestino induz um conjunto de anticorpos antifúngicos e atua como imunogénico para ASCA. As espécies de *Candida* associadas à mucosa intestinal são detetadas pelos macrófagos presentes no intestino e demonstraram experimentalmente ter o potencial de induzir imunidade protetora ou de desencadear inflamação, dependendo do contexto [3]. Apesar desta evidência, desconhece-se atualmente se os fungos detetados por tecnologias de sequenciação no intestino humano têm um papel essencial na orientação da imunidade da mucosa ou na evolução da doença inflamatória em cada paciente individual. Tem-se observado repetidamente uma falta de correlação entre as alterações na composição da micobiota e a gravidade da doença nas coortes de pacientes com DII, apesar de um aumento constante das espécies de *Candida*. Os autores emitiram assim a hipótese de que a diversidade funcional das estirpes de *Candida* determina a relação hospedeiro-fungo na mucosa intestinal humana com um efeito na inflamação intestinal.



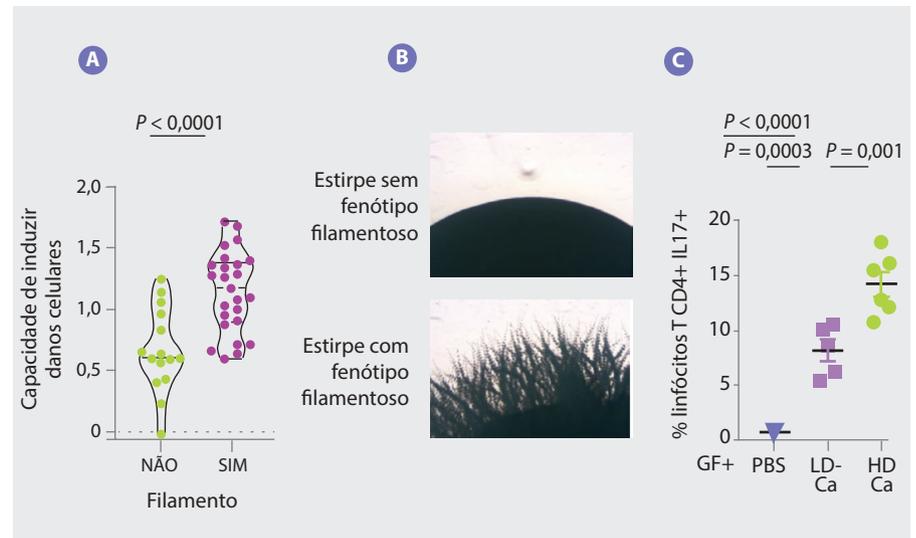
PONTOS CHAVE

- A microbiota é alterada em pacientes com DII e *Candida albicans* tem efeitos pró-inflamatórios
- Os efeitos pró-inflamatórios de *C. albicans* variam de uma estirpe para outra e estão associados à capacidade de induzir lesões celulares nos macrófagos e ao filamento
- Os efeitos pró-inflamatórios destas estirpes de *C. albicans* são mediados pela produção de candidalísina e pela indução da produção de IL-1 β
- *C. albicans*, candidalísina e IL-1 β são potenciais alvos terapêuticos na UC

▼ FIGURA 1

A capacidade pró-inflamatória dos *C. albicans* varia de uma estirpe para outra.

- A.** Estirpes com fenótipo de filamentação induzem lesões celulares em macrófagos
B. Estirpe sem e com fenótipo de filamentação
C. Ratos monocolonizados com *C. albicans* de alta filamentação induzem uma resposta Th17 no cólon



QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS CONCLUSÕES DESTA ESTUDO?

De acordo com numerosos outros estudos, os autores observaram pela primeira vez que a microbiota dos pacientes com UC eram ricas em *Candida albicans* e, em contraste, pobres em *Saccharomyces*. Na situação de resposta imunitária prejudicada induzida pela terapia com corticosteroides, a *C. albicans* exacerba a gravidade da colite em ratos. Os autores isolaram então várias estirpes de *C. albicans* da microbiota de sujeitos saudáveis e de pacientes com UC e observaram uma grande heterogeneidade em termos de capacidade pró-inflamatória. Em particular, a capacidade de causar danos celulares aos macrófagos, que são uma defesa fundamental contra os fungos, varia de uma estirpe para outra. As estirpes capazes de infligir danos celulares aos macrófagos têm uma maior tendência para o filamento e têm efeitos pró-inflamatórios *in vivo*, induzindo uma resposta Th17 (Figura 1). Os autores mostraram então que grande parte dos efeitos pró-inflamatórios foram mediados pela secreção de uma toxina, candidalísina, e pela

indução da produção de IL-1 β . As análises subsequentes revelaram uma forte correlação entre a capacidade pró-inflamatória de estirpes isoladas de pacientes com UC e a atividade inflamatória da doença. Por outro lado, não houve correlação entre a magnitude da inflamação intestinal e a abundância global de *Candida albicans* nos pacientes. Estes resultados explicam a fraca correlação entre a composição da microbiota e as características das patologias humanas e sugerem que as capacidades funcionais (pró-inflamatórias, neste caso) podem fornecer uma melhor explicação do papel da microbiota nestas patologias.

QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS PRÁTICAS?

Este estudo mostra que, para além das análises da composição da microbiota, em particular através da sequenciação, é necessária uma análise funcional para compreender a sua contribuição para a doença e, em particular, no DII. Se se confirmar que as estirpes pró-inflamatórias de *C. albicans*, candidalísina e IL-1 β têm um papel na UC, podemos imaginar uma opção

terapêutica que visa um destes elementos, especialmente porque já estão disponíveis várias moléculas que antagonizam a via da IL-1 β .

CONCLUSÃO

Este estudo sugere que a candidalísina é um fator chave no efeito pró-inflamatório de *C. albicans* no intestino e que algumas estirpes altamente pró-inflamatórias atuam através de mecanismos dependentes de IL-1 β . Os pacientes portadores de estirpes altamente pró-inflamatórias podem representar uma população alvo para um tratamento antagonista da IL-1 β e/ou da *C. albicans*.

Fontes

- 1. Li XV, Leonardi I, Putzel GG, et al. Immune regulation by fungal strain diversity in inflammatory bowel disease. *Nature* 2022; 603: 672-8. • 2. Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut* 2017; 66: 1039-48. • 3. Doron I, Leonardi I, Li XV, et al. Human gut mycobiota tune immunity via CARD9-dependent induction of anti-fungal IgG antibodies. *Cell* 2021; 184: 1017-1031.e14.

ARTIGO COMENTADO RUBRICA PEDIÁTRICA

A INTEGRAÇÃO DE *BACTEROIDOTA* E *LACHNOSPIRACEAE* NO MICROBIOMA INTES-TINAL EM PONTOS-CHAVE DOS PRIMEIROS ANOS DE VIDA ESTÁ LIGADA AO DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO INFANTIL

Comentários sobre o artigo de *Oliphant K et al. [1]*

O microbioma intestinal nos primeiros anos de vida desempenha um papel crítico no desenvolvimento do hospedeiro e influencia o funcionamento do cérebro. Este estudo investigou a associação entre a sucessão do microbioma intestinal desde a primeira semana de vida e o crescimento da circunferência da cabeça (HCG). Foram recolhidas semanalmente amostras de fezes de uma coorte de recém-nascidos pré-termo, a fim de avaliar a composição microbiana intestinal, em conjunto com dados clínicos e medições da circunferência da cabeça. Os bebés prematuros com trajetórias subótimas de HCG tiveram um esgotamento na abundância/prevalência de *Bacteroidota* e *Lachnospiraceae*, que não estava relacionado com a morbidade e restrição calórica. Este artigo fornece provas de que a sua integração no microbioma intestinal precisa de ocorrer precocemente para um desenvolvimento neurológico ótimo.

O QUE É QUE JÁ SABEMOS SOBRE ISTO?

As perturbações do desenvolvimento neurológico são frequentes em crianças pequenas, afetando até 8,4% dos indivíduos com menos de 5 anos de idade em todo o mundo. O crescimento da circunferência da cabeça (HCG) é um marcador correlacionado com o neurodesenvolvimento precoce.

É importante procurar fatores ambientais que possam ser modificados para reduzir as perturbações do desenvolvimento neurológico. Os estudos de nutrição interventiva não demonstraram resultados significativos no neurodesenvolvimento (por exemplo: o benefício do aleitamento materno). Os autores investigaram o micro-

bioma intestinal (GM) porque a sua aquisição durante os primeiros meses de vida e o uso de antibióticos durante o primeiro ano estão associados a várias patologias, incluindo as perturbações do neurodesenvolvimento mais tarde na infância, em particular a perturbação do défice de atenção e a perturbação do espectro do autismo. O objetivo do estudo era determinar se existe uma relação entre as características do GM inicial e uma trajetória subótima do HCG (SHCGT).

QUAIS SÃO AS PRINCIPAIS CONCLUSÕES DESTA ESTUDO?

Os bebés com < 37 semanas de idade pós-menstrual (unidade de cuidados neonatais de Chicago) foram incluídos entre janeiro de 2010 e dezembro de 2018. A



Pelo Prof. Emmanuel Mas

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

trajetória do HCG foi a diferença entre os z-scores da circunferência da cabeça medidos à nascença e às 36 semanas pós-menstrual (PMA); foram utilizadas perdas de 0,5 z-scores de intervalo para definir os grupos com uma trajetória adequada de HCG (AHCGT) ou uma trajetória subótima (ligeiramente, moderada e severamente prejudicada, SHCGT).

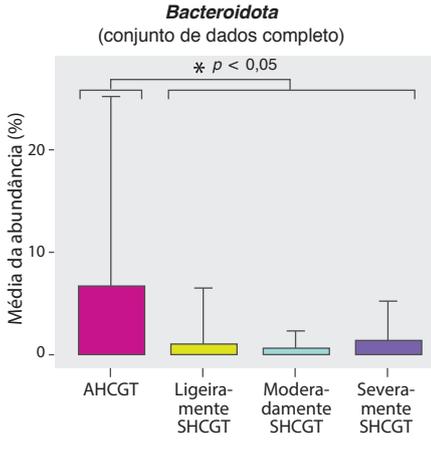
A β -diversidade do GM diferiu significativamente entre os bebés SHCGT e AHCGT, assim como a alteração da abundância dos taxa nas amostras de fezes a 30 PMA. A perda em HCG z-score > 0,5 ocorreu entre 31 e 36 semanas PMA nos grupos SHCGT. Isto sugere que um GM "imaturo" precede o SHCGT.

Os bebés SHCGT tiveram uma diminuição significativa da abundância de *Bacteroidota* ($p = 0,0009$) (**Figura 1**) e *Lachnospiraceae* ($p = 0,009$), entre 31 e 36 semanas de PMA, o que pode resultar numa redução da capacidade de utilização de hidratos de carbono destes taxa. A prevalência da família *Ruminococcaceae* ($p = 0,007$) foi atribuída à espécie *Faecalibacterium prausnitzii* ($p = 0,004$), 48% no AHCGT vs 8% nos bebés SHCGT. É de notar que houve um aumento de Firmicutes nos grupos SHCGT de 24 para 30 semanas PMA ($p = 0,009$) mas sem qualquer diferença na sub-taxa.

A análise dos parâmetros clínicos mostrou que as alterações no HCG não se deviam a restrições calóricas. Houve mais morbidades nas crianças dos grupos SHCGT do que naquelas com AHCGT: enterocolite

▼ FIGURA 1

Diferença na abundância de *Bacteroidota* de acordo com as trajetórias de crescimento da circunferência da cabeça.



necrosante ($p = 0,0006$), lesão neurológica grave ($p = 0,01$), sepsis ($p = 0,03$). Contudo, os métodos analíticos utilizados, tais como a decisão aleatória com permutações, mostraram que os fatores mais importantes associados às trajetórias do HCG foram as características do GM e não as comorbidades, quer de 24 a 30 PMA ou de 31 a 36 PMA (Figura 2). Em bebês livres de morbidades graves, as diferenças em *Bacteroidota* e *Lachnospiraceae* ainda estavam presentes, mas a abundância de *Actinobacteriota* foi significativamente maior no grupo AHC GT e no grupo SHCGT ligeiro do que nos grupos moderada e severamente SHCGT.

O tipo de parto teve mais efeito nas trajetórias de HCG do que fatores que influenciam o GM, tais como nutrição entérica e tratamentos com antibióticos. Isto está ligado à transmissão do GM no parto porque a abundância de *Bacteroidota* foi maior em bebês por parto vaginal do que naqueles com parto por cesariana. Além disso, entre os bebês por parto vaginal, aqueles com um SHCGT tiveram uma queda na abundância dos taxa acima descritos como relacionados com as trajetórias do HCG, em comparação com o AHC GT. Além disso, o termo de nascimento é um fator importante porque todos os bebês SHCGT por parto vaginal nasceram < 27 semanas de idade pós-menstrual, enquanto apenas 17% dos bebês AHC GT por parto vaginal nasceram < 27 semanas de idade pós menstrual.

QUAIS SÃO AS CONSEQUÊNCIAS PRÁTICAS?

Sugere-se, portanto, que SHCGT começa com uma redução da abundância de *Bacteroidota* e *Lachnospiraceae*, e depois é exacerbado com a redução em *Actinobacteriota*.

O nascimento por via vaginal permite a transmissão vertical de *Bacteroidota*.

Deve-se, no entanto, estar vigilante em relação aos bebês nascidos antes das 27 semanas de PMA, porque mesmo aqueles que nascem por via vaginal parecem estar em maior risco de SHCGT.

Estudos concebidos para otimizar o GM desde os primeiros dias de vida em bebês muito prematuros podem confirmar e refinar estes resultados.

PONTO CHAVE

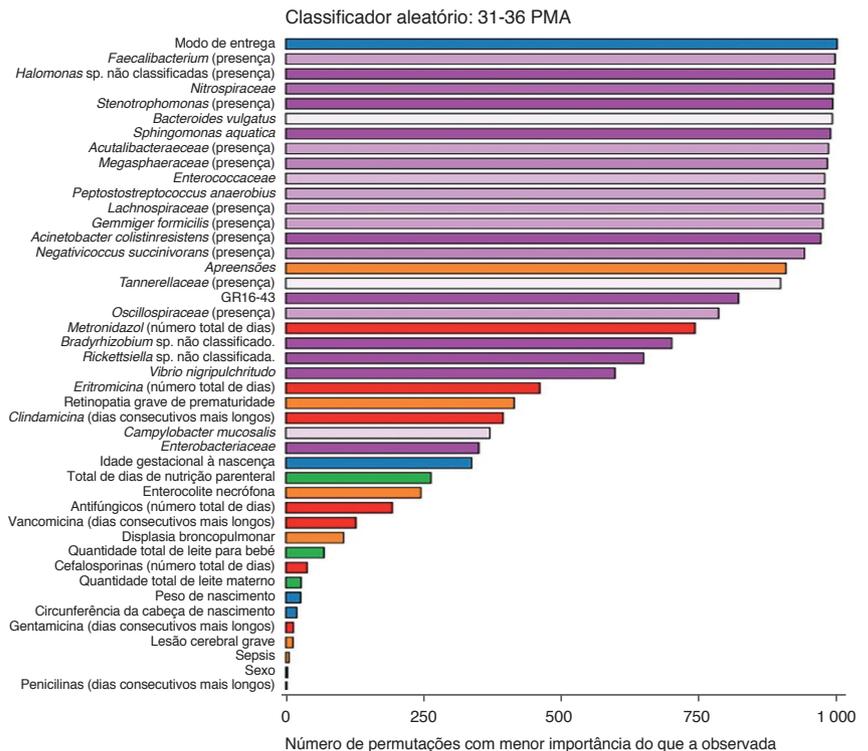
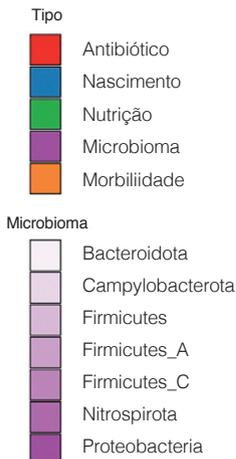
- A colonização precoce do intestino por *Bacteroidota* e *Lachnospiraceae* no bebê prematuro pode melhorar o desenvolvimento neurológico, através de certas vias metabólicas (hidratos de carbono, aminoácidos)

CONCLUSÃO

O microbioma intestinal é um fator importante que influencia a trajetória de crescimento da circunferência da cabeça. A aquisição muito precoce de certas bactérias (*Bacteroidota* e *Lachnospiraceae*), potenciada por um parto vaginal, pode reduzir as perturbações de desenvolvimento neurológico.

▼ FIGURA 2

Influência do microbioma fecal e dos fatores clínicos no crescimento da circunferência da cabeça entre 31 e 36 semanas PMA



Fonte

1. Oliphant K, Ali M, D'Souza M, et al. Bacteroidota and Lachnospiraceae integration into the gut microbiome at key time points in early life are linked to infant neurodevelopment. Gut Microbes 2021 ; 13 : 1997560.



MICROBIOTA E COVID 19

❖ A INTERAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA ORAL E A INFEÇÃO POR SARS-COV-2

A boca acomoda uma elevada e diversificada carga bacteriana incorporada dentro de matrizes extracelulares. A má higiene oral encoraja mudanças disbióticas nestes biofilmes polimicrobianos, fomentando a colonização e proliferação de espécies bacterianas cada vez mais patogênicas. Embora se saiba que a microbiota medeia a inflamação, estudos recentes sugerem que a disbiose da microbiota oral pode estar associada à gravidade e duração dos sintomas da Covid-19. Para estes pacientes, manter ou melhorar as práticas de higiene oral pode melhorar os resultados clínicos.

UMA HISTÓRIA DE PARCERIA VICIOSA

As infecções virais são conhecidas por precipitar as coinfeções bacterianas. A maioria das mortes na pandemia de gripe de 1918 foi diretamente atribuível a pneumonia bacteriana secundária [1]. Além disso, resultados clínicos graves durante a pandemia de gripe H1N1 de 2009 foram associados a coinfeções bacterianas [2]. O desafio da copatogênese bacteriana viral durante os surtos de doenças infecciosas pode complicar significativamente a resposta global, retardar a recuperação, e acelerar a resistência antimicrobiana. Felizmente, os resultados de um estudo de coorte multicêntrico de quase 50.000 pacientes revelaram que poucas infecções bacterianas foram relatadas em pacientes hospitalizados com Covid-19 [3]. No entanto, é de notar que o diagnóstico de coinfeções é complexo, pois os organismos podem apresentar-se antes da infecção

viral; como parte de uma infecção crônica subjacente; ou podem ser contraídos nosocomialmente [4].

A MICROBIOTA ORAL: DA EUBIOSE À DISBIOSE

A cavidade oral e as vias respiratórias superiores abrigam uma carga bacteriana elevada e ricamente diversificada. Na saúde, o microbioma oral mantém uma relação harmoniosa e bem afinada, mas pequenas mudanças nos comportamentos de rotina podem causar mudanças ecológicas substanciais nesta simbiose. Uma higiene oral deficiente pode tornar o ambiente patogênico, transformando o microbioma num estado de disbiose, onde as condições dos processos da doença são melhoradas [5, 6].

A doença periodontal - inflamação crônica da gengiva (gengiva) - é principalmente mediada pelos componentes inflamatórios



Pelo Dr. Jay Patel

Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, Universidade de Edimburgo, Reino Unido

dentro do biofilme e altera a arquitetura dos tecidos gengivais para apresentar micro-úlceras. Estes formam uma comunicação entre a cavidade oral e o sangue, que leva a atividades de rotina (*por exemplo*, mastigação, fio dental e escovagem dos dentes) induzindo a bacteremia. As bactérias orais e os mediadores inflamatórios são então amplamente disseminados através do sangue, atingindo os sistemas de órgãos vitais. As provas mostram que a exposição à bacteremia pode ser significativamente prejudicial e contribuir para uma inflamação sistêmica de baixo grau que precipita condições inflamatórias [5]. Além disso, sabe-se que a periodontite é um fator agravante na incidência de diabetes tipo II e que a microbiota disbiose oral está envolvida tanto em perturbações periodontais como metabólicas (doenças cardiovasculares, dislipidemia...) [7].

DISBIOSE ORAL E GRAVIDADE DA COVID-19, EXISTE ALGUMA LIGAÇÃO?

A investigação sobre esta associação é limitada, mas os poucos estudos que existem apontam para ligações intrigantes. Um estudo transversal duplo-cego de 303 pacientes Covid-19 confirmados por PCR no Egito investigou a interação entre três fatores: 1) a higiene oral; 2) a gravidade da Covid-19; e 3) os valores da proteína C-reativa (CRP). A CRP é um mar-

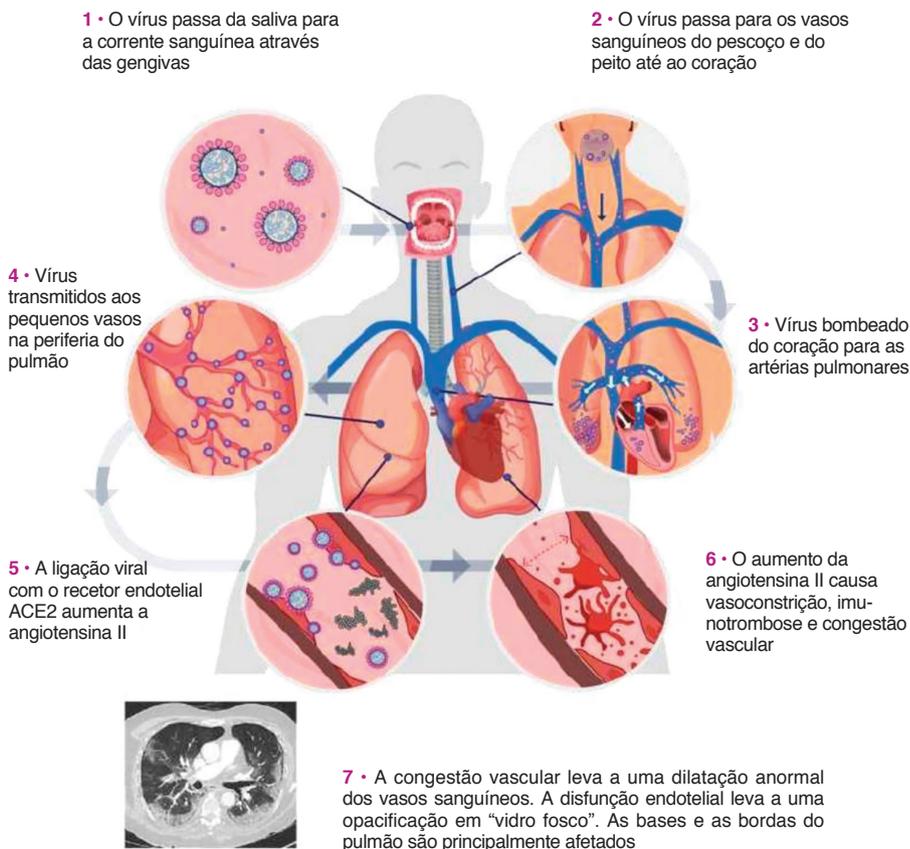
cadador de hiper-inflamação, pelo que os pacientes com níveis elevados de CRP foram colocados na hipótese de terem um prognóstico mais pobre com a COVID-19 [8]. Os investigadores descobriram que a saúde oral deficiente estava correlacionada com o aumento dos valores de CRP e o atraso do período de recuperação.

Um estudo de controlo de casos (inicialmente) de 568 pacientes no Qatar revelou que a periodontite estava associada a complicações graves da COVID-19, incluindo um aumento de 3,5 vezes na necessidade de um ventilador; um aumento de 4,5 vezes no risco de admissão em cuidados intensivos; e um aumento de 8,8 vezes no risco de morte [9]. Embora estes resultados não sugiram a causalidade e outros fatores possam estar implicados, as associações são duras e justificam mais perguntas sobre o verdadeiro papel da disbiose oral nos resultados da Covid-19.

Esta relação em grande parte hipotética baseia-se numa série de fatores que têm relevância comum na fisiopatologia da infeção pelo SARS-CoV-2 e periodontite. Por exemplo, a evidência radiológica pulmonar de processos patológicos vasculares primários sugere um eixo oral-vascular-pulmonar formando uma via direta de infeção, para além da entrega vascular direta aos vasos pulmonares (Figura 1) [10]. Em segundo lugar, as análises metagenómicas determinaram que o trato respiratório superior - um local anatómico inicial chave de infeção - é elevado em espécies bacterianas implicadas em doenças orais, e o papel da cavidade oral como um reservatório viral natural. Em terceiro lugar, a sobrevivência viral adequada dentro do biofilme sub-gengival e a capacidade de translocação viral da saliva para a bolsa periodontal - ambos contribuindo para uma evasão da resposta imunitária do hospedeiro. Em quarto lugar, a abundância de recetores da enzima de conversão da angiotensina 2 em componentes chave do eixo oral-vascular-pulmonar.

▼ FIGURA 1

Um modelo esquemático hipotético para uma via de infeção oral-vascular-pulmonar [10].



BOA HIGIENE ORAL

Independentemente da natureza precisa dos microrganismos orais implicados na fisiopatologia da Covid-19, uma boa higiene oral deve ser encorajada para os benefícios conhecidos para a saúde oral e geral. Escovação dentária escrupulosa duas vezes por dia, limpeza interdentária e utilização de um adjuvante de lavagem bucal são medidas relativamente simples que irão perturbar o biofilme, manter uma flora simbiótica e diminuir a concentração viral salivar.

CONCLUSÃO

Em resumo, o papel da má higiene oral na severidade dos resultados da Covid-19 é pouco estudado e pouco claro. No entanto, o papel potencial para uma interação clinicamente relevante segue-se logicamente. Manter ou melhorar as práticas de higiene oral tem claros benefícios para a saúde oral e geral e durante as infeções do SARS-CoV-2 pode também melhorar o prognóstico da doença.

Fontes

- 1. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: 962-70.
- 2. MacIntyre CR, Chughtai AA, Barnes M, et al. The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1). *BMC Infect Dis* 2018; 18: 637.
- 3. Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe* 2021; 2: e354-e365.
- 4. Cox MJ, Loman N, Bogaert D, O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 1: e11.
- 5. Patel J, Sampson V. The role of oral bacteria in COVID-19. *Lancet Microbe* 2020; 1: e105.
- 6. Patel J, Woolley J. Necrotizing periodontal disease: Oral manifestation of COVID-19. *Oral Dis* 2021; 27 (Suppl 3): 768-9.
- 7. Minty M, Canceil T, Serino M, et al. Oral microbiota-induced periodontitis: a new risk factor of metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 2019; 20: 449-59.
- 8. Kamel A, Basuoni A, Salem Z, et al. The impact of oral health status on Covid-19 severity, recovery period and C-reactive protein values. *Br Dent J* 2021 (online).
- 9. Marouf N, Cai W, Said KN, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol* 2021; 48: 483-91.
- 10. Lloyd-Jones G, Molayem S, Pontes C, Chapple I. The COVID-19 pathway: A proposed oral-vascular-pulmonary route of SARS-CoV-2 infection and the importance of oral healthcare measures. *J Oral Med and Dent Res* 2021; 2: S1.

ESPGHAN
54th ANNUAL
MEETING

of the European Society for Paediatric
Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

FEEDBACK DE CONGRESSOS



Pelo Prof. Koen Huysentruyt

*Gastroenterologia, hepatologia e nutrição
pediátricas, Centro de Reabilitação
Intestinal Infantil de Bruxelas (BCIRC),
Bélgica*

DESTAQUES DA 54.^A ESPGHAN

A 54.^a reunião ESPGHAN anual teve lugar de 22 a 25 de junho de 2022 na bela cidade de Copenhaga. Foi a primeira vez que a reunião se realizou de novo na vida real, após dois anos de limitações devido à pandemia de Covid. Foi uma grande oportunidade para se encontrar com especialistas em gastroenterologia, hepatologia e nutrição pediátricas de todo o mundo para partilhar conhecimentos, investigação e novas perspectivas interessantes. O objetivo deste artigo é destacar alguns dos tópicos abordados sobre o microbioma.

O VIROMA

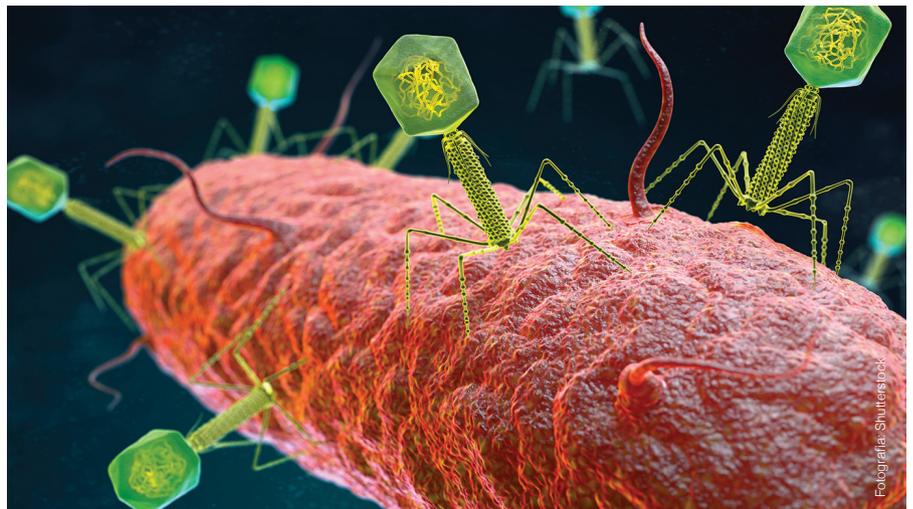
O Prof. Dennis Sandris Nielsen apresentou-nos o viroma, uma coleção de vírus que transportamos, que é um campo de investigação emergente que parece desempenhar um papel importante na saúde humana e na doença. A análise da amostra fecal mostra que aproximadamente 6% do ADN encontrado não é de origem bacteriana, mas de origem viral. Por cada bactéria no corpo humano, um vírus corresponde a ela. Tal como o microbioma, o viroma é influenciado por fatores pré, peri e pós-natais (dieta, ambiente, irmãos, medicamentos, etc.). Estes vírus são assim

omnipresentes no intestino e desempenham um papel fundamental na regulação do microbioma intestinal. Os bacteriófagos são um tipo de vírus que atacam bactérias numa matéria específica do hospedeiro. São descritos dois tipos diferentes de interações: a “kill-the-winner dynamics” e a “piggyback-the-winner dynamics”. No primeiro, os bacteriófagos atacam as bactérias, injetam o seu ADN e utilizam as bactérias como hospedeiro para criar novas partículas de fago depois

de a célula ser lisada. O orador faz uma analogia com os leões e as gazelas na Savana, significando uma dinâmica de constante diversidade, destruição dos concorrentes de nicho, desvio de fago e rotação bacteriana e pressão sobre o hospedeiro para diversificação do recetor de fago. No último, o vírus cavalga com o vencedor, integrando o seu ADN no genoma da bactéria, alterando a célula hospedeira e tornando-a mais eficiente, tornando assim o vencedor num vencedor.



JUNHO 2022



Um estudo sobre amostras fecais de uma população infantil saudável na Dinamarca identificou mais de 10.000 espécies virais, pertencentes a 248 famílias virais. Notavelmente, 232 dessas famílias não foram descritas anteriormente, apoiando a hipótese de que apenas a ponta do iceberg foi ainda descoberta [1]. As questões que são levantadas são que implicações tem na saúde humana, e se desempenha um papel no amadurecimento do sistema imunitário. O desequilíbrio viromático intestinal pode desempenhar um papel no desenvolvimento da doença (ou seja, VEO-IBD, NEC, etc.).

CESARIANA E MICROBIOMA

O modo de parto à nascença desempenha um papel fundamental na formação precoce do microbioma intestinal. Os bebês que nascem por via vaginal são expostos a diferentes estirpes bacterianas em comparação com os que nascem por cesariana, com uma colonização diferente como consequência. Além disso, a razão para uma cesariana é na maioria das vezes devida a uma emergência fetal. Esses bebês são mais propensos a ter um pH baixo no sangue do cordão umbilical, o que causa uma redução na permeabilidade da junção apertada promovendo a disbiose.

A amamentação parece neutralizar o efeito pernicioso da cesariana na microbiota e continua a ser o padrão dourado na nutrição infantil. No entanto, as mulheres que dão à luz por cesariana têm menos probabilidades de amamentar, ou atrasam a iniciação da amamentação, e os bebês são então alimentados com leite em pó. Por esta razão, os investigadores procuram constantemente o cocktail perfeito de pré, pró, sin ou pós-bióticos para imitar o microbioma intestinal de um bebê amamentado.

O Dr. Eduardo López-Huertas discutiu uma estirpe de *Lactobacillus fermentum* e mostrou resultados promissores em bebês nascidos por cesariana. Num ensaio aleatorizado controlado (RCT), analisaram as amostras de fezes de bebês alimentados com um leite em pó simbiótico contendo *L. fermentum* e GOS e encontraram grandes semelhanças com as amostras de bebês amamentados (bifidobactérias superiores, pH fecal inferior)

[2]. Além disso, é demonstrado numa meta-análise recente (3 ensaios) que *L. fermentum* reduz a incidência de infeções gastrointestinais com 73% em bebês nascidos por cesariana. É necessária mais investigação para investigar possíveis vantagens na prevenção de potenciais doenças, ou seja, infeções do trato gastrointestinal ou do trato respiratório, especialmente em bebês nascidos por cesariana, que têm um microbioma intestinal desvantajoso [3].

HMO EM LEITE EM PÓ INFANTIL E O MICROBIOMA

O Dr. Giles Major forneceu-nos os seus conhecimentos sobre a ligação entre os glicanos e o microbioma intestinal. Os glicanos ou oligossacarídeos do leite humano (HMO) afetam a composição geral do microbioma intestinal. O leite materno é composto por muitos HMO diferentes que variam em concentração no leite materno, dependendo da etnia da mãe e durante o crescimento do bebê. Quando o microbioma intestinal é investigado numa idade precoce, notamos uma predominância de bifidobactérias no leite materno em comparação com os lactentes alimentados

com leite em pó. Estas bifidobactérias são importantes porque absorvem carbono e produzem ácidos gordos de cadeia curta que modulam a permeabilidade da barreira intestinal. A sua fonte de carbono são HMO, e o microbioma desempenha um papel na digestão desses HMO através da presença de CAZymes. Assim, os CAZymes que tiver, determinarão quais os glicanos que pode digerir e o tipo de glicanos que uma criança é alimentada conduzirá a maturação do microbioma nos primeiros anos de vida.

Foi realizado um RCT no qual um grupo de controlo de bebês alimentados com leite em pó foi comparado a grupos de teste que receberam um leite em pó 5-HMO-Blend. O ensaio ainda está em curso, mas os resultados preliminares mostram que a diversidade microbiana intestinal global foi significativamente diferente no grupo de controlo em comparação com o grupo de ensaio, sendo que no grupo de teste a composição se tornou mais semelhante à dos bebês amamentados. O orador sugere que isto poderia ser a consequência da promoção de bifidobactérias, embora isto tenha sido apenas uma especulação.



Fotografia: Shutterstock.

Fontes

* 1. Shah SA, Deng L, Thorsen J, et al. Hundreds of viral families in the healthy infant gut. bioRxiv 2021: 2021.07.02.450849. * 2. Maldonado J, Gil-Campos M, Maldonado-Lobón JA, et al. Evaluation of the safety, tolerance and efficacy of 1-year consumption of infant formula supplemented with *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 or *Bifidobacterium breve* CECT7263: a randomized controlled trial. BMC Pediatr 2019; 19: 361. * 3. Pastor-Villalobos B, Blanco-Rojas R, Olivares M. Evaluation of the Effect of *Limosilactobacillus fermentum* CECT5716 on Gastrointestinal Infections in Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Microorganisms 2021 ;9(7).



REVISTA DE IMPRENSA

MICROBIOTA INTESTINAL

❖ ASSOCIAÇÕES DO MICROBIOMA INTESTINAL EM COORTES CRUZADAS COM RESPOSTA INIBIDORA DO PONTO DE CONTROLO IMUNITÁRIO NO MELANOMA AVANÇADO

Os inibidores do ponto de controlo imunitário (ICI) melhoraram significativamente o tratamento do melanoma avançado. No entanto, nem todos os pacientes respondem ao tratamento, que se pensa estar ligado à microbiota intestinal. Lee *et al.* realizaram a sequenciação metagenómica de amostras fecais de cinco coortes europeias de ICI, com um total de 165 pacientes com melanoma cutâneo avançado. Devido a diferenças clínicas e mutacionais entre as coortes, foram analisados separadamente e não agrupados. Os autores encontraram uma diferença significativa na composição da microbiota intestinal entre respondedores e não respondedores na coorte PRIMM-UK, mas não na coorte PRIMM-Netherlands (NL). Além disso, ao analisar as bases de dados disponíveis publicamente (n = 147 amostras metagenómicas), tornou-se evidente que havia uma reprodutibilidade

limitada das previsões de resposta entre as coortes. Nenhuma bactéria era um biomarcador inteiramente constante de resposta aos ICI em todos os conjuntos de dados. No entanto, um painel de espécies microbianas, incluindo *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Roseburia* spp. e *Akkermansia muciniphila*, foi identificado no estudo associado com os respondedores. Quanto aos genes funcionais da microbiota, *por exemplo*, as adeninas metílicas de ADN foram aumentadas nos respondedores. Em conclusão, embora tenha sido identificado um potencial painel de biomarcadores microbianos mostrando a capacidade de resposta ao tratamento ICI, são necessários estudos futuros em coortes maiores. Além disso, vários fatores clínicos devem ser considerados como confusos ao avaliar os biomarcadores que podem ser úteis no diagnóstico.



Pela Prof. Satu Pekkala
Investigador na Academia da Finlândia,
Faculdade de Ciências do Desporto
e da Saúde, Universidade de Jyväskylä,
Finlândia



Lee KA, Thomas AM, Bolte LA, *et al.* Cross-cohort gut microbiome associations with immune checkpoint inhibitor response in advanced melanoma. *Nat Med* 2022; 28: 535-44.



❖ A AKKERMANSIA MUCINIPHILA INTESTINAL PREVÊ UMA RESPOSTA CLÍNICA AO BLOQUEIO PD-1 EM PACIENTES COM CANCRO DO PULMÃO AVANÇADO DE CÉLULAS NÃO PEQUENAS

Muitos pacientes com cancro do pulmão de células não pequenas (NSCLC) não respondem ao tratamento com inibidores do ponto de controlo imunitário (ICI), tais como anti-PD-1. Provas recentes mostram que certos membros da microbiota intestinal, especialmente *Akkermansia muciniphila*, podem influenciar a eficácia

dos ICI em pacientes com NSCLC. Além disso, a resistência ao tratamento tem sido associada a um microambiente tumoral inflamatório inferior. Derosa *et al.* estudo prospetivo e multicêntrico incluiu 338 pacientes com NSCLC avançados tratados com ICI para determinar se os perfis metagenómicos da microbiota

intestinal poderiam explicar a resposta ao tratamento. Mostram que uma maior abundância de *Akkermansia* nas fezes de base estava associada a uma maior taxa de resposta ao tratamento com ICI, associada a um benefício clínico (aumento da sobrevida). Além disso, a presença de *Akkermansia* associada a outras mudan-

ças potencialmente relevantes em termos de prognóstico na microbiota intestinal. Vários genes tumorais expressos de forma diferente foram ligados à resposta ao bloqueio PD-1 sugerindo que a *Akkermansia* poderia promover a migração de células T helper para o microambiente tumoral. Para finalmente mostrar que a *Akkermansia* podia salvar a resistência ao ICI, os autores inocularam duas estirpes diferentes de *A. muciniphila* em ratos que foram previamente transplantados com fezes de um paciente com resistência ao bloqueio PD-1. Em comparação com os ratos de controlo, as duas estirpes resgataram a resposta ao tratamento. De longe, este estudo é a maior análise prospetiva metagenómica que validou a *Akkermansia* como um potencial fator prognóstico para os pacientes tratados com NSCLC com ICI e mostrou o potencial mecanicista da *Akkermansia*.

✓ Derosa L, Routy B, Thomas Am *et al.* Intestinal *Akkermansia muciniphila* predicts clinical response to PD-1 blockade in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Nat Med* 2022; 28: 315-24.



TRANSPLANTE DE MICROBIOTA FECAL PARA A DOENÇA BIPOLAR: UM ESTUDO DE CASO DETALHADO

A única indicação validada para o FMT é a infeção recorrente por *Clostridioides difficile*. Contudo, o envolvimento da microbiota intestinal em numerosas outras doenças (doença de Parkinson, por exemplo) sugere que as indicações para FMT poderiam em breve ser expandidas. A microbiota intestinal também pode modificar numerosos processos associados à depressão, tais como o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal da glândula. Até agora, não existem ensaios publicados que utilizem o FMT para tratar pacientes com condições bipolares. O estudo longitudinal de Parker *et al.* apresenta o caso de um homem de 28 anos de idade com doença bipolar. Aos 10 anos de idade, desenvolveu episódios depressivos. Os sintomas incluíam um humor severamente deprimido, pensamentos suicidas, anergia, concentração reduzida, retardamento psicomotor e insónia. Os sintomas eram geralmente associados à irritabilidade e ansiedade. Aos 15 anos de idade, desenvolveu o seu primeiro episódio hipomaniaco. Durante anos, foi tratado com sucesso com drogas, mas depois voltaram a ocorrer problemas de humor. Começou voluntariamente a tomar probióticos (estirpes de *Lactobacillus* e *Saccharomyces*. Depois dos probióticos, ele próprio relatou um enorme alívio dos sintomas. Encorajado pelas melhorias, o paciente leu sobre a investigação microbiológica e optou por experimentar o FMT. Este procedimento foi realizado através de colonoscopia por um gastroenterologista. Após o FMT, ele traçou os seus estados de humor durante 470 dias consecutivos. Ele auto-relatou que os episódios de humor diminuíram em frequência e severidade ao longo dos meses. Foi também capaz de reduzir significativamente o tratamento medicamentoso. Doze meses após o FMT, declarou ter tido níveis elevados distintos, praticamente sem sintomas bipolares, e os sintomas do distúrbio de hiperatividade de défice de atenção tinham melhorado. Embora este seja apenas um estudo de caso, o FMT foi capaz de reduzir os sintomas bipolares, justificando assim a necessidade de estudos FMT em coortes bipolares maiores.

✓ Parker G, Spoelma MJ, Rhodes N. Faecal microbiota transplantation for bipolar disorder: A detailed case study. *Bipolar Disord* 2022 (ahead of print).



MICROBIOTA VAGINAL

GONORREIA NAS MULHERES: UMA LIGAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA VAGINAL E OS SINTOMAS?

Todos os anos, são relatados quase 90 milhões de casos de gonorreia em todo o mundo. Nas mulheres, a infeção do trato genital inferior pela *Neisseria gonorrhoea* tem consequências altamente variáveis, desde a ausência de sintomas até à cervicite. Embora os fatores subjacentes a esta variabilidade não sejam conhecidos, a microbiota cervico-vaginal pode estar envolvida. De facto, uma equipa demonstrou recentemente que a microbiota cervico-vaginal prediz a apresentação clínica da gonorreia nas mulheres. Estes são os resultados de um estudo piloto nos EUA sobre 19 pacientes infetados com *N. gonorrhoea*, 10 dos quais eram sintomáticos e 9 assintomáticos. A maioria destes pacientes eram afro-americanos, uma população cuja microbiota é mais

frequentemente baixa em lactobacilos do que a das mulheres caucasianas. *Neisseria* spp. representava apenas 0,24% das bactérias presentes em todos os 19 pacientes, quer sintomáticos quer assintomáticos. Metade das pacientes de cada grupo também tiveram coinfeções com *Chlamydia trachomatis* e/ou *Trichomonas vaginalis*. A microbiota cervico-vaginal dos pacientes assintomáticos sem coinfeção continha mais frequentemente comunidades microbianas dominadas por lactobacilos (92,2% de bactérias em média) do que a dos pacientes sintomáticos sem coinfeção (21,6%). Em contraste, as mulheres sintomáticas tinham comunidades microbianas caracterizadas por taxas bacterianas mais di-

versas e heterogéneas. Eram compostas por uma mistura de bactérias anaeróbias associadas à vaginose bacteriana (BV): *Prevotella*, *Sneathia*, *Mycoplasma hominis* e *Bacterial Vaginosis-Associated Bacterium-1* (BVAB1) / *Candidatus Lachnocurva vaginalis*. Estes resultados são meramente os de um estudo piloto baseado numa pequena amostra. Este é um primeiro passo crucial, mas são necessários mais estudos para avaliar o efeito potencialmente protetor contra a infeção por *N. gonorrhoea* de uma microbiota vaginal dominada por *Lactobacillus*.

✓ Lovett A, Seña AC, Macintyre AN, *et al.* Cervicovaginal Microbiota Predicts Neisseria gonorrhoeae Clinical Presentation. *Front Microbiol* 2022; 12: 790531.



OPINIÃO DOS PERITOS

ASSOCIAÇÃO ENTRE A DII E QUANTIDADES MAIORES DE MICROPLÁSTICOS NAS FEZES

Num estudo recente, os cientistas revelam que as pessoas que tinham uma alta concentração de microplásticos nas suas fezes eram mais propensas a ter uma doença inflamatória intestinal (DII). Será isto suficiente para construir uma associação causal?

Qual é a sua opinião relativamente às hipóteses dos investigadores, sugerindo que a exposição a Microplásticos pode estar relacionada com o processo da DII ou que a DII agrava a retenção de MP?

Até 71% dos pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) acreditam que a dieta afeta a sintomatologia e 81% seguem dietas de eliminação enquanto em remissão. Contudo, as atuais recomendações dietéticas são confusas e contraditórias. Neste estudo realizado pelo Dr. Yan Zhang da Universidade de Nanjing (China) e publicado na revista *Environmental Science & Technology*, os autores levantaram a hipótese provocatória de que os microplásticos (MP) podem contribuir para o desenvolvimento da DII. Os MP são pequenas partículas de plástico (<5 mm de diâmetro) e considerados um grande problema ambiental devido à utilização excessiva de plásticos nos dias de hoje. Os MP são amplamente distribuídos, facilmente ingeridos com a nossa dieta, ou mesmo inalados, e podem acumular-se em vários órgãos devido às suas pequenas dimensões e baixa taxa de degradação. Embora estudos pré-clínicos tenham sugerido os eventos adversos dos MP nas perturbações metabólicas e inflamações, o seu impacto na saúde humana ainda não foi totalmente investigado. Aqui, os autores recolheram

fezes de pacientes saudáveis e com DII e analisaram a concentração de MP. Os autores mostraram uma maior concentração de MP fecais nos pacientes com DII do que nos pacientes saudáveis. De forma intrigante, a concentração de MP correlacionou-se positivamente com a gravidade da doença, sugerindo os MP como potenciais desencadeadores da ativação clínica na DII ao mesmo tempo que proporciona uma potencial ligação entre a dieta e a inflamação. De facto, os autores relataram que os pacientes com uma maior abundância de MP fecais consumiam mais produtos embalados em plástico. Embora tenha sido sugerido que os MP poderiam passar através da barreira intestinal para o sistema circulatório e ter um potencial impacto na saúde, os resultados são muito preliminares e é necessária mais informação antes de se tirarem conclusões prematuras que afetem os pacientes. Independentemente do impacto na gastroenterologia, este estudo destaca as preocupações globais relativamente à grande utilização do plástico nos dias de hoje, as implicações que pode ter para a saúde humana através da cadeia alimentar, mas também através das mercadorias e produtos agrícolas, e a necessidade premente de reduzir a utilização do plástico.

Qual seria o seu conselho aos pacientes que sofrem de DII em relação à exposição a microplásticos? Reduzir o consumo de comida takeaway, água engarrafada, etc...?

Os resultados devem ser tomados com cautela e é necessária mais investigação para compreender o aumento relatado de MP fecais na DII e as implicações para a gravidade clínica. Embora o consumo dietético pareça ser a hipótese mais



Pelo Dr. Alberto Caminero

Departamento de Medicina, Farncombe Family Digestive Health Research Institute, Universidade McMaster, Hamilton, Canadá

plausível, múltiplos fatores demográficos, metodológicos ou clínicos poderiam explicar este aumento. Seria interessante ver se estas observações se aplicam a outros países que não a China, onde a DII está a aumentar. Os pacientes com DII também apresentam um microbioma intestinal, absorção, permeabilidade e motilidade alterados, bem como consistência diferente das fezes, todos fatores que podem influenciar a excreção dos MP. De facto, o microbioma intestinal é um ecossistema complexo e diversificado que apresenta micróbios com capacidade para digerir diferentes componentes, incluindo MP, e os pacientes com DII apresentam um microbioma alterado. Além disso, os pacientes consomem frequentemente diferentes medicamentos ou bioprodutos (vitaminas, probióticos, etc.) para gerir os seus sintomas, o que também pode afetar indiretamente os MP fecais. Por último, a dieta afeta a sintomatologia na DII e há a impressão errada de que os alimentos ultralimpos que são frequentemente embalados em plástico ou engarrafados (por exemplo, o aumento do uso de água engarrafada nas últimas décadas) são benéficos. Assim, as escolhas dietéticas dos pacientes poderiam potencialmente incluir mais alimentos embalados em plástico. O meu conselho aos pacientes é aderirem a dietas tradicionais e bem toleradas, preferindo alimentos caseiros e naturais, e evitando tanto alimentos ultraprocessados como alimentos embalados em plástico. A redução do plástico também é boa para cuidar do nosso planeta.

Fonte

1. Yan Z, Liu Y, Zhang T, Zhang F, Ren H, Zhang Y. Analysis of Microplastics in Human Feces Reveals a Correlation between Fecal Microplastics and Inflammatory Bowel Disease Status. *Environ Sci Technol* 2022; 56: 414-21.

NOTÍCIAS

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION INTERNATIONAL GRANT 2023: QUEM SUCEDERÁ AO PROFESSOR SØRENSEN ?

Em abril de 2022, o comitê científico internacional da Biocodex Microbiota Foundation premiou o Professor Søren Johannes Sørensen, da Universidade de Copenhaga, pelo seu projeto de estudo: “Ligar o resistoma precoce e a maturação microbiana”. A bolsa de investigação internacional da Biocodex Microbiota Foundation para 2022 permitirá ao Prof. Sørensen e a sua equipa acompanharem as nossas recentes descobertas de surpreendentemente muitos genes de resistência antimicrobiana (AMRG) no microbioma intestinal de bebés de 1 ano de idade.

O concurso internacional para a Biocodex Microbiota Foundation International Grant 2023 foi aberto em junho de 2022. Os projetos terão de incidir nos **“Novos metabolitos derivados da microbiota e o seu impacto funcional na mucosa intestinal”**. Os investigadores podem candidatar-se até 30 de novembro de 2022 (apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com). O comitê científico internacional anunciará o projeto premiado em março de 2023.

BIOCODEX MICROBIOTA FOUNDATION

INTERNATIONAL CALL FOR RESEARCH PROJECTS 2023

NOVEL MICROBIOTA-DERIVED METABOLITES AND THEIR FUNCTIONAL IMPACT ON THE GUT MUCOSA

The proposal must focus on new metabolites and small molecules, or novel functions of previously described metabolites, from gut microbes that have an impact on gut mucosal pathways relevant to human health and disease. Already well-known metabolites and/or SCFA, bile acids, tryptophan-derived metabolites, virulence factors including toxins, and large molecules are excluded from this call unless they are involved in novel functions that have not been previously described.

Amount of the grant: €200,000

Submission deadline: **30 November 2022**

Decision of the International Scientific Committee: **March 2023**

Please send the application form by email to: apply@BiocodexMicrobiotaFoundation.com

Further information available on: www.BiocodexMicrobiotaFoundation.com

BIOCODEX MICROBIOTA INSTITUTE

A NOVA CONTA LINKEDIN DO INSTITUTO ESTÁ EM DIRETO: PARTILHAR É CUIDAR!



Depois do Facebook e do Twitter, estavam todos à espera disto: o Biocodex Microbiota Institute tem o prazer de anunciar que está agora no LinkedIn para promover a importância da microbiota junto de todos. A página do Instituto será regularmente atualizada com notícias sobre as suas iniciativas ao longo do ano e participação em eventos dedicados à microbiota, entrevistas e retratos das suas equipas em todo o mundo.

Além disso, centrar-se-á em ferramentas específicas criadas para ajudar os HCP na sua prática diária, mas também educará o Público Leigo sobre a importância da microbiota. Fique atento!

Para resumir a presença do Instituto nas redes sociais:

in LinkedIn : *Biocodex Microbiota Institute* para notícias sobre eventos, equipas e ferramentas específicas

🐦 Twitter : @Microbiota_Inst, o feed a seguir para obter as últimas informações sobre a microbiota (para os HCP)

f Facebook : “A minha saúde, a minha microbiota” educa um público leigo para a importância da Microbiota na saúde, bem-estar e vida quotidiana

📺 YouTube : *Biocodex Microbiota Institute* é onde todos os vídeos, testemunhos e entrevistas do Instituto são publicados

Junte-se já à comunidade da microbiota!

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:****Pr Sian M. J. Hemmings***Departamento de Psiquiatria, Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde, Universidade de Stellenbosch, Tygerberg, África do Sul***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:****Dr. Jay Patel***Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, Universidade de Edimburgo, Reino Unido***Feedback de congressos:****Prof. Koen Huysentruyt***Gastroenterologia, hepatologia e nutrição pediátricas, Centro de Reabilitação Intestinal Infantil de Bruxelas (BCIRC), Bélgica***Revista de imprensa:****Prof. Satu Pekkala***Investigador na Academia da Finlândia, Faculdade de Ciências do Desporto e da Saúde, Universidade de Jyväskylä, Finlândia***Opinião dos peritos:****Dr. Alberto Caminero***Departamento de Medicina, Farncombe Family Digestive Health Research Institute, Universidade McMaster, Hamilton, Canadá***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: Candida albicans
Shutterstock***BIOCODEX** 
Microbiota Institute