

**O papel da microbiota intestinal na patogênese das doenças inflamatórias intestinais****The role of the intestinal microbiota in the pathogenesis of inflammatory intestinal disease**

DOI:10.34119/bjhrv3n3-052

Recebimento dos originais: 14/04/2020

Aceitação para publicação: 14/05/2020

**Matheus Alves Cotrim**

Acadêmico 9º período, Faculdade de Medicina  
Instituição Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).  
E-mail: matheus.cotrim@hotmail.com

**Lucas Alexandre Santos Marzano**

Acadêmico 9º período, Faculdade de Medicina  
Instituição Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).  
E-mail: lasmarzano@gmail.com

**João Pedro Thimotheo Batista**

Acadêmico 9º período, Faculdade de Medicina  
Instituição Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).  
E-mail: timotio.batista@hotmail.com

**Mariana Lopes Cançado Lira**

Acadêmico 9º período, Faculdade de Medicina  
Instituição Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).  
E-mail: marilopeslira@hotmail.com

**Clara Leal Fraga**

Acadêmica 9º período, Faculdade de Medicina  
Instituição Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).  
E-mail: clara-leal@hotmail.com

**RESUMO**

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) são desordens crônicas de etiopatogenia não esclarecida, cuja incidência tem aumentado globalmente. Evidências apontam que a suscetibilidade genética associada a fatores ambientais são capazes de determinar resposta imune anormal e comprometimento da barreira epitelial do intestino. Inúmeras pesquisas demonstram uma possível conexão fisiopatológica das DIIs com a microbiota intestinal (MI), sobretudo em casos da alteração de sua composição - disbiose. Embora controversa, a continuidade da investigação nesta área faz-se necessária para elucidar tal relação. OBJETIVOS: Apresentar uma revisão sobre a correlação entre as DIIs e MI, vislumbrando

um possível papel da disbiose na etiopatogenia dessas doenças e avaliar a aplicabilidade prognóstica e terapêutica dos resultados encontrados. **METODOLOGIA DE BUSCA:** Utilizou-se pesquisa na plataforma PubMed de revisões literárias com os termos “Inflammatory Bowel Disease”, “Microbiome” e “Microbiota” com os pesquisadores booleanos AND e OR respectivamente entre os termos. **DISCUSSÃO:** A principal hipótese acerca da patogenia das DIIs consiste na interação da MI com fatores extrínsecos, causando uma quebra ou penetração da barreira epitelial das células intestinais, internalizando antígenos nas camadas submucosas. Em indivíduos geneticamente suscetíveis, uma resposta imune aberrante contra a MI invasora é desencadeada, gerando a inflamação intestinal. A respeito de sua constituição, constatou-se que alguns grupos de bactérias interferem no desenvolvimento das DIIs e em seu grau de complicações, principalmente relacionados a uma redução da diversidade da MI. Tendo em vista este cenário, propostas terapêuticas visam a correção da MI para o tratamento das DIIs. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Conhecer o papel da MI nas DII é de extrema importância para seu entendimento fisiopatológico. Futuramente, esclarecer como essa associação ocorre poderá permitir, através da manipulação da MI, o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos e a identificação precoce dos pacientes de risco além de prever fenótipos, evoluções e possíveis complicações das doenças.

**Palavras-chave:** Microbiota; Doenças Inflamatórias Intestinais; Disbiose; Inflamação.

#### **ABSTRACT**

Inflammatory bowel diseases (IBDs) are chronic disorders of unclear etiopathogenesis, whose incidence has been increasing globally. Evidence indicates that the genetic susceptibility associated with environmental factors is capable of determining abnormal immune response and impairment of the intestinal epithelial barrier. Numerous researches demonstrate a possible pathophysiological connection of IBDs with the intestinal microbiota (MI), especially in cases of alteration of its composition - dysbiosis. Although controversial, continuing research in this area is necessary to elucidate this relationship. **OBJECTIVES:** To present a review on the correlation between IBD and MI, envisioning a possible role of dysbiosis in the etiopathogenesis of these diseases and to evaluate the prognostic and therapeutic applicability of the results found. **SEARCH METHODOLOGY:** Research on the PubMed platform for literary reviews with the terms “Inflammatory Bowel Disease”, “Microbiome” and “Microbiota” was used with the Boolean researchers AND and OR respectively between the terms. **DISCUSSION:** The main hypothesis about the pathogenesis of IBDs is the interaction of MI with extrinsic factors, causing a breakdown or penetration of the epithelial barrier of intestinal cells, internalizing antigens in the submucosal layers. In genetically susceptible individuals, an aberrant immune response against invading MI is triggered, generating intestinal inflammation. Regarding its constitution, it was found that some groups of bacteria interfere with the development of IBDs and their degree of complications, mainly related to a reduction in the diversity of IM. In view of this scenario, therapeutic proposals aim to correct MI for the treatment of IBDs. **FINAL CONSIDERATIONS:** Knowing the role of MI in IBD is extremely important for your pathophysiological understanding. In the future, clarifying how this association occurs may allow, through the manipulation of IM, the development of new therapeutic targets and the early identification of patients at risk, in addition to predicting phenotypes, evolutions and possible complications of diseases.

**Keywords:** Microbiota; Inflammatory Bowel Diseases; Dysbiosis; Inflammation.

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) compreendem dois distúrbios principais: colite ulcerosa e doença de Crohn. A colite ulcerosa afeta o cólon, enquanto a doença de Crohn pode envolver qualquer componente do trato gastrointestinal, da boca à área perianal. A incidência e prevalência das DII estão se elevando globalmente, sendo que tal aumento varia de acordo com a localização geográfica. Entende-se atualmente que um grande fator a ser considerado na patogênese de tais condições é a microbiota intestinal (MI), em que sua regulação pode predispor ou proteger o indivíduo acerca das DII e, sendo assim, pode possuir grande implicabilidade em suas terapêuticas e propedêuticas.

O objetivo deste artigo é apresentar uma revisão baseada nas mais recentes informações disponíveis na literatura, relacionando as doenças inflamatórias intestinais com a MI, assim como destacar as novas descobertas nesse campo a fim de elucidar o possível papel da disbiose na etiopatogenia dessas doenças. Para isso, utilizou-se pesquisa na plataforma PubMed de revisões literárias com os termos “Inflammatory Bowel Disease”, “Microbiome” e “Microbiota” com os pesquisadores booleanos AND e OR respectivamente entre os termos. Os filtros de pesquisa utilizados foram “review”, “free full text”, “humans”, com limite da data de publicação para os últimos 5 anos, resultando em 25 artigos.

## 2 DISCUSSÃO

A hipótese comum ao meio de pesquisa a respeito da patogenia das DII se encontra na interação da MI tanto com fatores intrínsecos, a exemplo de polimorfismos genéticos do indivíduo, assim como fatores extrínsecos, como a alimentação e a interação do indivíduo com o ambiente [1,3,23,25]. Esses dois fatores, embora tenham características patológicas e clínicas distintas em determinados pontos, também possuem uma sobreposição substancial, sendo que para ambos a totalidade dos mecanismos fisiopatológicos permanece pouco compreendida. A certeza mantém-se na multifatorialidade das DII.

Considerando o componente genético, alterações principalmente em genes reguladores do sistema imune estão relacionados a susceptibilidade às DII e revelam a importância da resposta imune inata e adaptativa na fisiopatologia destas. Estudos já

identificaram 235 locus de suscetibilidade, e síndromes genéticas associadas a um risco aumentado de DII, como a Síndrome de Hermansky-Pudlak e a Síndrome de Turner [14,23].

É importante ressaltar que os fatores de risco genéticos não atuam isoladamente, mas sim em sinergismo com fatores ambientais, incluindo tabagismo, infecções, deficiência de vitamina D e uso de medicamentos [24]. Outro fator particularmente importante e que vem sendo alvo de diversos estudos nas últimas décadas é a MI, sendo atualmente considerada por alguns pesquisadores como a variável mais relevante na patogênese das DII.

Os fatores extrínsecos exercem importante papel na modulação da MI. O rápido ritmo de urbanização no mundo moderno, associado a hábitos alimentares restritos, a alimentos ultraprocessados e às próprias questões ambientais inerentes, implica na diminuição da amplitude populacional da microbiota do trato gastrointestinal, sendo descrito na literatura a relação entre maior incidência de DII e urbanização. Portanto, evidências epidemiológicas também sustentam a hipótese do desbalanço na MI como mecanismo de patogênese.

Em relação a incidência e prevalência das DII, observa-se elevação global variando de acordo com a localização geográfica. Na América do Norte, as taxas de incidência das DII variam de 2,2 a 19,2 casos por 100.000 pessoas-ano para colite ulcerosa e de 3,1 a 20,2 casos por 100.000 pessoas-ano para a doença de Crohn. Tais números tendem a ser mais baixos na Ásia e no Oriente Médio, no entanto, em alguns países recém-industrializados da África, Ásia e América do Sul, a incidência das DII tem apresentado um significativo aumento. No Brasil, especificamente, a variação percentual anual para doença de Crohn aumentou em 11,1% (IC95% 4,8- 17,8) e para a colite ulcerosa em 14,9% [26].

Na fisiopatologia das DII, o papel da MI age através de mecanismos diversos modulando a homeostasia local ou sistêmica. A motilidade gastrointestinal influencia a composição da microbiota e esta também exerce influência na primeira, reciprocamente, de maneira que um trânsito intestinal acelerado pode modificar a população bacteriana assim como um trânsito intestinal lentificado. Algumas substâncias específicas foram identificadas nessa relação, como os ácidos graxos de cadeia curta e os ácidos biliares [4]. Quando secretadas e/ou moduladas pelas bactérias locais, tais substâncias exercem efeitos procinéticos na musculatura intestinal e nos plexos nervosos.

A MI possui também um papel no desenvolvimento de mecanismos de hipersensibilidade visceral nas DII, como na síndrome do intestino irritável, por exemplo. Estudos mostram o desenvolvimento do fenótipo de hipersensibilidade em camundongos germ-free quando transplantados com MII de indivíduos portadores de tal fenótipo. Há

também importante papel no neurodesenvolvimento de vias de dor e sensibilidade no intestino, por mecanismos ainda não explicados.

O eixo microbiota-intestino-encéfalo pode afetar a fisiopatologia das DII. Estudos recentes demonstram o papel da MI em modular a comunicação cérebro-intestino, de forma que o estresse no início da vida é fator preponderante para a seleção da composição da microbiota local em camundongos.

Além dos mecanismos acima descritos, a própria composição de grupos bacterianos específicos está associada à patogênese das DII. A microbiota de pacientes com síndrome do intestino irritável é extensamente estudada, dentre as DII. Apesar de não haver um padrão na composição bacteriana nessas doenças, observa-se diversidade bacteriana diminuída e alterações na abundância de grupos bacterianos específicos como Firmicutes e bacteroidetes, quantidade diminuída de lactobacillus e bifidobacterium e aumento na quantidade de streptococcus e Ruminococcus [13,25].

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Conhecer o papel da MI nas DII é de extrema importância para seu entendimento patofisiológico. A compreensão mais clara dessa associação poderá permitir, a partir da manipulação da MI, inúmeras aplicações. Dentre elas, destacam-se o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos e tratamentos, bem como a identificação precoce dos pacientes de risco além de auxiliar a prever fenótipos, cursos e possíveis complicações das doenças. Deste modo, é necessária a realização de mais estudos, que busquem elucidar a relação dos diferentes grupos bacterianos com o desenvolvimento da DII.

### **REFERÊNCIAS**

1. Yu LC. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *J Biomed Sci.* 2018 Nov 9;25(1):79. doi: 10.1186/s12929-018-0483-8. Review. PubMed PMID: 30413188; PubMed Central PMCID: PMC6234774.
2. Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2018 Sep 13;2018:8941340. doi: 10.1155/2018/8941340. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 30302341; PubMed Central PMCID: PMC6158944.
3. Rogler G, Biedermann L, Scharl M. New insights into the pathophysiology of inflammatory bowel disease: microbiota, epigenetics and common signalling pathways.

Swiss Med Wkly. 2018 Mar 22;148:w14599. doi: 10.4414/smw.2018.14599. eCollection 2018. Review. PubMed PMID: 29566254.

4. Gonçalves P, Araújo JR, Di Santo JP. A Cross-Talk Between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and the Host Mucosal Immune System Regulates Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Feb 15;24(3):558-572. doi: 10.1093/ibd/izx029. Review. PubMed PMID: 29462379.

5. Basson AR, Lam M, Cominelli F. Complementary and Alternative Medicine Strategies for Therapeutic Gut Microbiota Modulation in Inflammatory Bowel Disease and their Next-Generation Approaches. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017 Dec;46(4):689-729. doi: 10.1016/j.gtc.2017.08.002. Review. PubMed PMID: 29173517; PubMed Central PMCID: PMC5909826.

6. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyaya I, Hansen R, Hold GL. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jan;47(1):26-42. doi: 10.1111/apt.14384. Epub 2017 Oct 16. Review. PubMed PMID: 29034981.

7. Zhou M, He J, Shen Y, Zhang C, Wang J, Chen Y. New Frontiers in Genetics, Gut Microbiota, and Immunity: A Rosetta Stone for the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8201672. doi: 10.1155/2017/8201672. Epub 2017 Aug 2. Review. PubMed PMID: 28831399; PubMed Central PMCID: PMC5558637.

8. Chu H. Host gene-microbiome interactions: molecular mechanisms in inflammatory bowel disease. *Genome Med*. 2017 Jul 24;9(1):69. doi: 10.1186/s13073-017-0459-4. Review. PubMed PMID: 28738853; PubMed Central PMCID: PMC5525272.

9. Qazi T, Amaratunga T, Barnes EL, Fischer M, Kassam Z, Allegretti JR. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: Systematic review and meta-analysis. *Gut Microbes*. 2017 Nov 2;8(6):574-588. doi: 10.1080/19490976.2017.1353848. Epub 2017 Sep 12. Review. PubMed PMID: 28723262; PubMed Central PMCID: PMC5730391.

10. Weingarden AR, Vaughn BP. Intestinal microbiota, fecal microbiota transplantation, and inflammatory bowel disease. *Gut Microbes*. 2017 May 4;8(3):238-252. doi: 10.1080/19490976.2017.1290757. Epub 2017 Feb 10. Review. PubMed PMID: 28609251; PubMed Central PMCID: PMC5479396.

11. Rapozo DC, Bernardazzi C, de Souza HS. Diet and microbiota in inflammatory bowel disease: The gut in disharmony. *World J Gastroenterol*. 2017 Mar 28;23(12):2124-2140. doi: 10.3748/wjg.v23.i12.2124. Review. PubMed PMID: 28405140; PubMed Central PMCID: PMC5374124.

12. Chuong KH, Mack DR, Stintzi A, O'Doherty KC. Human Microbiome and Learning Healthcare Systems: Integrating Research and Precision Medicine for Inflammatory Bowel Disease. *OMICS*. 2018 Feb;22(2):119-126. doi: 10.1089/omi.2016.0185. Epub 2017 Mar 10. Review. PubMed PMID: 28282257; PubMed Central PMCID: PMC5810428.

13. Zhou Y, Zhi F. Lower Level of Bacteroides in the Gut Microbiota Is Associated with Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2016;2016:5828959. doi: 10.1155/2016/5828959. Epub 2016 Nov 24. Review. PubMed PMID: 27999802; PubMed Central PMCID: PMC5143693.
14. Filip AT, Balacescu O, Marian C, Anghel A. Microbiota Small RNAs in Inflammatory Bowel Disease. *J Gastrointest Liver Dis.* 2016 Dec;25(4):509-516. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.254.lip. Review. PubMed PMID: 27981307.
15. Wu W, Chen F, Liu Z, Cong Y. Microbiota-specific Th17 Cells: Yin and Yang in Regulation of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2016 Jun;22(6):1473-82. doi: 10.1097/MIB.0000000000000775. Review. PubMed PMID: 27057688; PubMed Central PMCID: PMC4868783.
16. Bruner SD, Jobin C. Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Disease and Carcinogenesis: Implication for Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Jun;99(6):585-7. doi: 10.1002/cpt.348. Epub 2016 Feb 19. Review. PubMed PMID: 26850686; PubMed Central PMCID: PMC5065918.
17. Buela KA, Omenetti S, Pizarro TT. Cross-talk between type 3 innate lymphoid cells and the gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015 Nov;31(6):449-55. doi: 10.1097/MOG.0000000000000217. Review. PubMed PMID: 26398682; PubMed Central PMCID: PMC4682364.
18. Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol.* 2015 Jan;37(1):47-55. doi: 10.1007/s00281-014-0454-4. Epub 2014 Nov 25. Review. PubMed PMID: 25420450; PubMed Central PMCID: PMC4281375.
19. Wang ZK, Yang YS, Chen Y, Yuan J, Sun G, Peng LH. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Oct 28;20(40):14805-20. doi: 10.3748/wjg.v20.i40.14805. Review. PubMed PMID: 25356041; PubMed Central PMCID: PMC4209544.
20. Ianiro G, Bibbò S, Scaldaferrì F, Gasbarrini A, Cammarota G. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement. *Medicine (Baltimore).* 2014 Oct;93(19):e97. doi: 10.1097/MD.0000000000000097. Review. PubMed PMID: 25340496; PubMed Central PMCID: PMC4616323.
21. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2014 Dec;8(12):1569-81. doi: 10.1016/j.crohns.2014.08.006. Epub 2014 Sep 13. Review. PubMed PMID: 25223604; PubMed Central PMCID: PMC4296742.
22. Orel R, Kamhi Trop T. Intestinal microbiota, probiotics and prebiotics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2014 Sep 7;20(33):11505-24. doi: 10.3748/wjg.v20.i33.11505. Review. PubMed PMID: 25206258; PubMed Central PMCID: PMC4155344.

23. Basso PJ, Fonseca MT, Bonfá G, Alves VB, Sales-Campos H, Nardini V, Cardoso CR. Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Braz J Med Biol Res.* 2014 Sep;47(9):727-37. Epub 2014 Jul 25. Review. PubMed PMID: 25075576; PubMed Central PMCID: PMC4143199.
24. Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, Chen J, James J. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2014 Nov;239(11):1524-30. doi: 10.1177/1535370214523890. Epub 2014 Mar 25. Review. PubMed PMID: 24668555; PubMed Central PMCID: PMC4176535.
25. Sominen H, Kugathasan S. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: From Prevailing Clinical Evidence to Future Possibilities. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2018). 17. 10.1016/j.cgh.2018.08.078.
26. Gasparini RG. Incidência e prevalência de doenças inflamatórias intestinais no Estado de São Paulo e no Brasil. Tese (doutorado) – UNESP, Faculdade de Medicina de Botucatu (2019).