

PROBIÓTICOS: A INFLUÊNCIA DOS MICRO-ORGANISMOS NA SAÚDE HUMANA

Priscila Reina Siliano

Professor Doutor Centro Universitário Fundação Santo André e-mail: priscila.siliano@fsa.br

RESUMO

O organismo humano é colonizado por uma grande quantidade de micro-organismos (bactérias, fungos, arqueobactérias, vírus e protozoários), sendo que a maioria destes seres habita o trato gastrointestinal, mas também colonizam mucosas orais e nasais, pele. Da enorme diversidade de micro-organismos existentes no ambiente intestinal, as bactérias lácticas são, sem dúvidas, as mais amplamente estudadas. Alguns autores descrevem as bactérias lácticas como os principais micro-organismos de ação probiótica. O termo probiótico foi definido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), nos anos 2000, como “micro-organismos vivos que são benéficos para a saúde do hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas”. Entre os micro-organismos mais utilizados atualmente como probióticos podemos destacar as bactérias lácticas dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Estudos mostram que os benefícios à saúde que os probióticos podem proporcionar vão além dos efeitos gastrointestinais, há estudos na área de nefrologia, neurologia, imunologia etc. Em resumo, o efeito dos probióticos parece relacionar-se com fatores como dose, tempo de uso, tipo de probióticos, dieta e resposta individual. Apesar do potencial benefício comumente associado ao uso de tais organismos, novos estudos estão sendo conduzidos, em humanos e em protocolos experimentais, para melhor compreender a atuação destes micro-organismos no microbioma, acrescentando informações e conhecimento sobre o assunto.

Palavras-chave: Probióticos, Micro-organismo. *Lactobacillus*. *Bifidobacterium*. Saúde.

ABSTRACT

The human organism is colonized by a large number of microorganisms (bacteria, fungi, archeobacteria, viruses and protozoa), and most of these beings inhabit the gastrointestinal tract, but also colonize oral and nasal mucous membranes, skin. Of the enormous diversity of

microorganisms in the intestinal environment, lactic acid bacteria are undoubtedly the most widely studied. Some authors describe lactic acid bacteria as the main microorganisms with probiotic action. The term probiotic was defined by the World Health Organization (WHO), in the 2000s, as “living microorganisms that are beneficial to the health of the host when administered in adequate amounts”. Among the microorganisms most used today as probiotics, we can highlight the lactic acid bacteria of the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. Studies show that the health benefits that probiotics can provide go beyond gastrointestinal effects, there are studies in the area of nephrology, neurology, immunology, etc. In summary, the effect of probiotics seems to be related to factors such as doses, time of use, type of probiotics, diet and individual response. Despite the potential benefit commonly associated with the use of such organisms, new studies are being conducted, in humans and in experimental protocols, to better understand the role of these microorganisms in the microbiome, adding information and knowledge on the subject.

Keywords: Probiotics, Microorganism. *Lactobacillus*. *Bifidobacterium*. Health.

Micro-organismos, Microbiota, bactérias lácticas e probióticos

A microbiologia é a ciência que estuda os seres microscópicos, sejam eles vírus, fungos ou bactérias. Estes micro-organismos, principalmente as bactérias, estão inseridos em todos os ambientes terrestres, sendo capazes de suportar alterações abióticas e mudanças ambientais drásticas. Além do meio ambiente, os micro-organismos também podem colonizar outros seres vivos, formando uma microbiota residente nos tecidos e órgãos destes.

O organismo humano, por exemplo, é colonizado por uma grande quantidade de micro-organismos (bactérias, fungos, arqueobactérias, vírus e protozoários), sendo que a maioria destes seres habita o trato gastrointestinal, mas também colonizam mucosas orais e nasais, pele. Deste modo, a microbiota (termo atualizado para o usual “flora”) é definida como a população de micro-organismos que habitam um determinado ambiente (Forbes et al, 2016). Por outro lado, o termo microbioma, ultimamente bastante utilizado, compreende o conjunto dos micro-organismos das microbiotas residentes, ou seja, toda a comunidade ecológica em si e sua interrelação (Vandenplas et al, 2011; Iqbal & Quigley, 2016). O equilíbrio entre as bactérias patogênicas e as que trazem benefícios é uma constante nos tecidos humanos, e uma disbiose (alteração nesta proporção) seria de extremo impacto para a regulação fisiológica, alterando a

motilidade e causando inflamação como exemplos, e conseqüentemente para a saúde do indivíduo (Round & Mazmanian, 2009).

Como já citado, o sistema gastrointestinal humano é o ambiente mais estudado quando o assunto é microbiota, assim constantemente observamos diversos trabalhos especificamente sobre a microbiota intestinal. Mais de 1000 espécies distintas de bactérias estão abrigadas no sistema gastrointestinal, porém sua distribuição não é homogênea (nem em diversidade, e nem quantitativamente) ao longo de sua extensão, e especificamente no intestino humano, temos cerca de 100 trilhões de células microbianas (Lacy & Spiegel, 2019; Vyas & Ranganathan 2012). A formação desta microbiota é dependente de diversos fatores como: tipo de parto, amamentação e suplementação infantil, diversas interações gênicas do indivíduo, estresse ambiental, ambiente familiar, uso de antibióticos, condições de higiene, alimentação etc. e mudam ao longo da vida, em quantidade e diversidade (Osadchiy et al. 2019; Wu et al, 2011). Esta microbiota é capaz de produzir substâncias químicas como vitaminas, ácidos, neurotransmissores, e uma série de outros compostos que interagem com as células locais, e também de forma sistêmica, fazendo parte da fisiologia humana de forma simbiótica (Ruan et al, 2020). Os filos bacterianos mais frequentemente encontradas no sistema gastrointestinal, fazendo parte da microbiota residente são os Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria e Actinobacteria (Vyas & Ranganathan 2012).

Da enorme diversidade de micro-organismos existentes no ambiente intestinal, as bactérias lácticas são, sem dúvidas, as mais amplamente estudadas. As bactérias lácticas ou também chamadas de ácido-lácticas (BAL) são bactérias Gram positivas, geralmente catalase-negativas, que crescem em microaerofilia, mesófilas (algumas termófilas), não esporuladas e capazes de produzir ácido láctico (Hassan & Frank, 2001). Elie Metchnikoff, cientista russo e prêmio Nobel, foi um dos primeiros a pesquisar sobre as bactérias ácido-lácticas, sugerindo que as mesmas ofereciam benefícios à saúde humana como o aumento da longevidade, e postulou que a “autointoxicação intestinal” e o envelhecimento resultante deste processo, poderiam ser suprimidos modificando as bactérias existentes no intestino, utilizando micro-organismos “úteis”, como por exemplo o “bacilo búlgaro” (Metchnikoff, 1907).

Ainda hoje estes micro-organismos despertem o interesse de muitos pesquisadores e muitas informações já foram esclarecidas, todavia outras precisam de mais explicações. Assim, alguns autores descrevem as bactérias lácticas como os principais micro-organismos de ação probiótica (Collins et al, 1998). O termo probiótico foi definido pela Organização Mundial da

Saúde (OMS), nos anos 2000, como “micro-organismos vivos que são benéficos para a saúde do hospedeiro quando administrados em quantidades adequadas” (FAO/WHO, 2002). Assim, os probióticos são micro-organismos (bactérias e fungos) que quando administrados em uma quantidade adequada podem conferir ao ser humano benefícios pela promoção da alteração do microbiota e consequente microbioma gastrointestinal. Estes benefícios podem ser observados desde a regulação do sistema gastrointestinal como o que acontece na imunomodulação desencadeada, mas também como os vistos nas alterações metabólicas intestinais (Reid et al, 2003; Holzapfel et al, 2001).

O micro-organismo selecionado para ser um bom probiótico tem que apresentar algumas características importantes. Dentre essas características, se ressalta o fato de ser de origem humana e não patogênico, ser resistente ao processamento para obtenção do produto final, estar viável quando consumido (isto inclui resistência às alterações de pH do estômago e intestino, onde o micro-organismo vai se fixar), estabelecer interações com as bactérias da microbiota intestinal, ter a capacidade de influenciar na atividade metabólica local e auxiliar na proteção contra infecções (Szajewska et al., 2006).

Os probióticos incluem espécies dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Sporolactobacillus* e *Streptococcus* e podem incluir também fungos, principalmente do gênero *Saccharomyces* (Coppa et al, 2004). Entre os micro-organismos mais utilizados atualmente como probióticos podemos destacar as bactérias lácticas dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, que podem ser administrados por via oral tanto em preparados liofilizados quanto em soluções. As espécies comumente utilizadas do gênero *Bifidobacterium* são: *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *B. infantis*, e do gênero *Lactobacillus* são: *L. acidophilus*, *L. plantarum*, *L. paracasei* e *L. delbrueckii bulgaricus*. *L. casei*, *L. lactis*, *L. reiteri*. Também é comum o uso de cocos Gram positivos como *Streptococcus thermophilus* e *Enterococcus faecium* (Reid et al, 2003; Holzapfel et al, 2001).

O gênero *Lactobacillus* é composto por bactérias Gram-positivas, em forma de bastonetes (bacilos), catalase-negativas. Em alimentos, em geral, são microaerófilos, mas também inclui espécies anaeróbicas, como no trato gastrintestinal de humanos e animais. Além dos ácidos orgânicos, os lactobacilos produzem outras substâncias antimicrobianas como peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e bacteriocinas agindo como antagonista de diversas espécies. O excesso desse metabólito pode inibir ou matar outros micro-organismos, principalmente os

grupos com carência ou baixa produção de peroxidase, como os anaeróbios (Eschenbach et al, 1989).

Bifidobacterium, outro gênero amplamente usado como probióticos, constituem o mais recente grupo de bactérias reconhecidas como adjuntos dietéticos. Estas bactérias são anaeróbias estritas, imóveis, Gram-positivas, não esporuladas, em forma de bastonete curvo, caracterizados por uma bifurcação em forma de Y. As bifidobactérias produzem tanto o ácido acético quanto o ácido láctico por uma via incomum, não usual do sistema metabólico da glicose, também produzem, em pequenas quantidades, ácido fórmico e etanol (Hughes & Hoover, 1991) que podem ser inibidores de bactérias, algumas potencialmente patogênicas.

Benefícios dos probióticos

Os probióticos são capazes de agir de forma diversificada no ambiente que colonizam. No sistema gastrointestinal podem auxiliar na resposta imunológica, ativando, por exemplo, os macrófagos locais aumentando a apresentação dos antígenos para os linfócitos B e estimulando a produção de imunoglobulina A (IgA). Os probióticos também podem imunomodular algumas citocinas. Estes micro-organismos também podem auxiliar na digestão de alguns alimentos e competir com patógenos pelos nutrientes digeridos, podem alterar o pH local para criar um ambiente desfavorável para alguns patógenos, produzem bacteriocinas que inibem micro-organismos com potencial patogênicos inclusive, estimulam a produção epitelial de mucina, aumentam a função da barreira intestinal, competem pela adesão com os agentes patogênicos e alteram as toxinas destes agentes (Guarner et al, 2017). Como efeitos metabólicos os probióticos podem auxiliar na produção de ácidos graxos de cadeia curta, absorção de íons (como cálcio, ferro, magnésio), e também podem influenciar na estrutura no tecido intestinal inibindo a apoptose epitelial, aumentando a mucosa, atuando diretamente como agente bactericida e viricida, melhorando o trânsito intestinal. estimulando o sistema nervoso via produção de neurotransmissores (Quigley, 2019).

Outros conceitos interessantes, e atualmente bastante pesquisados são os conceitos de prebiótico, posbiótico e simbióticos. Os prebióticos são substâncias químicas não digeríveis pelo hospedeiro e que beneficiam a saúde do indivíduo graças a seu efeito positivo sobre os micro-organismos probióticos, em suma, os prebióticos ajudam na seleção e multiplicação de bactérias benéficas. Alguns prebióticos citados estudadas são a inulina, glico-oligossacarídeos, galacto-oligossacarídeos e fruto-oligossacarídeos (FOS) (Fooks & Gibson, 2002). Existe também o termo posbiótico, bastante utilizado e estudado nos dias de hoje. Estas são moléculas

(metabólitos) produzidas por estes micro-organismos da microbiota local, que também são capazes de trazer algum benefício à saúde do hospedeiro, como ácidos, proteínas, polissacarídeos etc. (Wegh et al, 2019) E finalmente o termo simbiótico, que é um produto que contém tanto probióticos como prebióticos, que conferem, juntos, benefícios à saúde. O uso dos probióticos em associação com os prebióticos, acelera os efeitos dos micro-organismos probióticos dando origem aos alimentos funcionais, inclusive com efeito imunomodulador (Stürmer et al, 2012).

Os probióticos já foram estudados no tratamento de diarreia aguda em adultos e diarreia associada a antibióticos (Grossi et al, 2010; Hempel et al, 2012), como terapia coadjuvante para erradicação do *Helicobacter pylori* (Manfredi et al, 2012), na colite ulcerativa (Bibiloni et al, 2005), na constipação funcional (Yeun & Lee, 2015) e problemas relacionados às doenças hepáticas (Agrawal et al, 2012). Estudos mostram que os benefícios à saúde que os probióticos podem proporcionar vão além dos efeitos gastrointestinais. Na Nefrologia, os probióticos têm sido relacionados com a diminuição das infecções do trato urinário e redução do risco de formação de cálculos no trato urinário, por exemplo (Abrat & Reid, 2010; Campieri et al 2005; Siliano et al, 2015; Ferraz et al, 2009). Outros estudos estão sendo direcionados sobre o tema eixo-intestino-cérebro, correlacionando a modulação dos probióticos nas atividades neurais (Tian et al 2019).

Diversas evidências sugerem também que os probióticos ajudam na redução do número de bactérias envolvidas na pró-carcinogênese e mutagênese. A redução das enzimas β -glicuronidase e nitroredutase, produzidas por bactérias patogênicas, leva à hidrólise de compostos carcinogênicos, reduzindo as substâncias nocivas e, assim, diminuindo o risco de neoplasia (De Moreno De Leblanc & Perdigon, 2005).

Em resumo, o efeito dos probióticos parece relacionar-se com fatores como dose, tempo de uso, tipo de probióticos, dieta e resposta individual. Apesar do potencial benefício comumente associado ao uso de tais micro-organismos, novos estudos estão sendo conduzidos, em humanos e em estudos experimentais, para melhor compreender a atuação destes micro-organismos no microbioma humano e acrescentando informações e conhecimento sobre o assunto.

REFERÊNCIAS

Abratt VR, Reid SJ. Oxalate-degrading bacteria of the human gut as probiotics in the management of kidney stone disease. *Adv Appl Microbiol* 2010; 72:63-87.

Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol*. 2012 Jul;107(7):1043–50.

Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, Madsen KL, Gionchetti P, Campieri M, et al. VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2005 Jul;100(7):1539–46.

Campieri C, Campieri M, Bertuzzi V, Swennen E, Matteuzzi D, Stefoni S, Pirovano F, Centi C, Ulisse S, Famularo G, De Simone C. Reduction of oxaluria after an oral course of lactic acid bacteria at high concentration. *Kidney Int*. 2001 Sep;60(3):1097-105

Collins, J. K.; Thornton, G.; Sullivan, G. O. Selection of probiotic strains for human applications. *Int. Dairy J.*, v.8, p.487-490, 1998.

Coppa GV, Bruni S, Morelli L, Soldi S, Gabrielli O. The first probiotic in humans: human milk oligosaccharides. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:S80-3

De Moreno De Leblanc A, Perdigon G. Reduction of betaglucuronidase and nitroreductase activity by yogurt in a murine colon cancer model. *Biocell*. 2005;29(1):15-24

Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, Klebanoff SJ, Young-Smith K, Critchlow CM, et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol*. 1989;27(2):251-6.

FAO/WHO. 2002. Health and Nutrition Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria.

Ferraz RR, Marques NC, Froeder L, Menon VB, Siliano PR, Baxmann AC, Heilberg IP. Effects of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium breve* on urinary oxalate excretion in nephrolithiasis patients. *Urol Res.* 2009 Apr;37(2):95-100

Fooks LJ, Gibson GR. Probiotics as modulators of the gut flora. *Br J Nutr.* 2002;88:S39-S49.

Forbes JD, Domselaar G Van, Bernstein CN. The Gut Microbiota in Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Front Microbiol.* 2016; 7:1081.

Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr.* 1995 Jun;125(6):1401-12.

Grossi E, Buresta R, Abbiati R, Cerutti R, Pro-DIA study group. Clinical trial on the efficacy of a new symbiotic formulation, Flortec, in patients with acute diarrhea: a multicenter, randomized study in primary care. *J Clin Gastroenterol.* 2010 Sep;44 Suppl 1:S35–41.

Guarner F, Khan AG, Garish J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. Diretrizes Mundiais da Organização Mundial de Gastroenterologia. Probióticos e prebióticos. 2017.

Hassan, A. N.; Frank, J. F. Starter cultures and their use. *Applied Dairy Microbiology*, 2^aed. New York: Marcel Decker, 2001.

Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012 May 9;307(18):1959–69.

Holzappel WH, Haberer P, Geisen R et al. Taxonomy and important features of probiotic microorganisms in food and nutrition. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(2 Suppl):365S-373S.

Hughes, D.B. and Hoover, D.G. (1991) *Bifidobacteria: Their Potential for Use in American Dairy Products.* *Food Technology*, 45, 74-80.

Iqbal S, Quigley EMM. Progress in our understanding of the gut microbiome: Implications for the Clinician. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(9):49.

Lacy BE, Spiegel B. Introduction to the Gut Microbiome Special Issue. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jul;114(7):1013.

Manfredi M, Bizzarri B, Sacchero RI, Maccari S, Calabrese L, Fabbian F, et al. Helicobacter pylori infection in clinical practice: probiotics and a combination of probiotics + lactoferrin improve compliance, but not eradication, in sequential therapy. *Helicobacter*. 2012 Aug;17(4):254–63.

Metchnikoff E. The prolongation of life. London: Heinemann;1907.

Nogueira, J. C. R., & Gonçalves, M. da C. R. Probióticos - revisão da literatura. *Revista Brasileira De Ciências Da Saúde* 2011, 15(4), 487-492

Osadchiy V, Martin CR, Mayer EA. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):322-332

Quigley EMM. Prebiotics and Probiotics in Digestive Health. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;17(2):333-344

Reid G, Bruce AW. Probiotics to prevent urinary tract infections: the rationale and evidence. *World J Urol*. 2006;24(1):28-32.

Reid G, Sanders ME, Gaskins HR et al. New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2003; 37(2):105-118.

Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2009 May;9(5):313-23.

Ruan W, Engevik MA, Spinler JK, Versalovic J. Healthy Human Gastrointestinal Microbiome: Composition and Function After a Decade of Exploration. *Dig Dis Sci.* 2020 Mar;65(3):695-705.

Siliano, P.R.; Ferraz, R. R. ; Baxmann, A. C. ; Heilberg, I. Probióticos. Em: Nestor Schor; Ita Pfeferman Heilberg. (Org.). *Cálculo Renal: Investigação e Terapêutica.* 1ed.São Paulo: Balieiro. 2015.v. 1, p. 385-388.

Stürmer ES et al. A importância dos probióticos na microbiota intestinal humana *Rev Bras Nutr Clin* 2012; 27 (4): 264-72

Szajewska H, Ruszczyński M, Radzikowski A. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr.* 2006 Sep;149(3):367-372.

Tian P, Wang G, Zhao J, Zhang H, Chen W. Bifidobacterium with the role of 5-hydroxytryptophan synthesis regulation alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis.*J Nutr Biochem.* 2019 Apr;66:43-51.

Vandenplas Y, Veereman-Wauters G, DE Greef E, Mahler T, Devreker T, Hauser B. Intestinal microbiota and health in childhood. *Biosci Microflora.* 2011;30(4):111-

Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterol Res Pract.* 2012:872716.

Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2019 Sep 20;20(19):4673.

Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011 Oct 7;334(6052):105-8.

Yeun Y, Lee J. Effect of a double-coated probiotic formulation on functional constipation in the elderly: a randomized, double blind, controlled study. Arch Pharm Res. 2015 Jul;38(7):1345–50.