

GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição XIV

Capítulo 9

MICROBIOTA INTESTINAL NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

CARLA BORTOLIN FONSECA¹
CAROLINA DAHMER TONET²
LAURA FERREIRA CONTE²
LUIZA BONDAN MIORANDO²
LUIZA MARIA DE LIMA MARSCHALL²
MANOELA GUERRA GODOY²
MARCELA PINHEIRO MICHEL²
MARIA EDUARDA CHIES GALARZA²
RAFAELA BIAVATTI ALBERT²

1. Docente - Universidade de Caxias do Sul.
2. Discente – Universidade de Caxias do Sul.

Palavras-chave: Microbiota Intestinal; Doenças Inflamatórias Intestinais; Disbiose.

INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças imunomediadas, crônicas e recorrentes, que acometem o trato gastrointestinal e podem também apresentar manifestações sistêmicas. São subdivididas em doença de Crohn (DC) e retocolite ulcerativa (RCU). São distintas entre si pela distribuição das lesões no tubo digestivo, pelas características clínicas, endoscópicas, histológicas e radiológicas, além das diferentes estratégias terapêuticas. Afetam aproximadamente 0,3% a 0,5% da população global (AFZAAL *et al.*, 2022). No Brasil, a prevalência de DII aumentou significativamente na última década, alcançando 100,1 casos por 100 mil habitantes em 2020, com maior concentração nas regiões Sul e Sudeste (QUARESMA *et al.*, 2022).

A etiopatogenia das DIIs é multifatorial e envolve uma complexa interação entre predisposição genética, fatores ambientais, disfunção da barreira epitelial intestinal e resposta imunológica desregulada. Nos últimos anos, a microbiota intestinal (MI) emergiu como um dos principais alvos de investigação, dada sua estreita relação com a manutenção da homeostase intestinal e sua implicação direta nos mecanismos inflamatórios associados às DII.

O objetivo deste estudo foi elucidar as interações entre a MI e a fisiopatologia das DII, abordando as principais alterações microbianas descritas, os mecanismos imuno-inflamatórios envolvidos e as abordagens terapêuticas emergentes voltadas à modulação do microbioma intestinal.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão abrangente, realizada no período entre junho e julho de 2025, por

meio de pesquisas na base de dados PubMed e Medline. Foram utilizados os seguintes descritores e filtros: microbiota intestinal, doenças inflamatórias intestinais, revisão sistemática, meta-análise, revisão bibliográfica, ensaio clínico, texto completo gratuito, idioma inglês e português. Desta busca, foram encontrados 1.513 artigos. Desses, foram identificados oito ensaios clínicos não randomizados, 41 metanálises ou revisões sistemáticas, seis ensaios clínicos randomizados, 531 revisões bibliográficas e 927 publicações classificadas em outras categorias, evidenciando a relevância e a atualidade do tema na literatura científica. Este conjunto foi, posteriormente, submetido aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão consistiram em artigos redigidos na língua portuguesa e inglesa, publicados no intervalo entre 2022 e 2025 e que abordassem as temáticas pertinentes a esta pesquisa, englobando estudos do tipo revisão bibliográfica, ensaios clínicos randomizados e meta-análises ou revisões sistemáticas, disponíveis na íntegra.

Já os critérios de exclusão aplicados para seleção das referências foram artigos duplicados, disponibilizados apenas na forma de resumo, que não tratavam diretamente a proposta do estudo ou que não atendiam os demais critérios de inclusão.

Após a seleção, restaram 22 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa em sua totalidade para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados de maneira descritiva e divididos em categorias temáticas abordando a função da microbiota, fisiopatologia das doenças inflamatórias intestinais, fatores de alterações entre os pacientes com tais patologias, abordagens terapêuticas envolvendo o microbioma e desafios futuros.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conceitos fundamentais sobre microbiota intestinal

Microbiota, microbioma e disbiose: conceitos e suas funções fisiológicas

A compreensão da relação entre os microrganismos e o corpo humano evoluiu significativamente nas últimas décadas, especialmente no que se refere ao trato gastrointestinal, onde reside a maior e mais funcional comunidade microbiana do organismo. Nesse contexto, distinguem-se dois conceitos fundamentais: microbiota, que se refere ao conjunto de microrganismos vivos que habitam um determinado nicho, como bactérias, fungos e vírus; e microbioma, que compreende o material genético coletivo desses microrganismos, suas vias metabólicas e suas interações funcionais com o hospedeiro e o ambiente (CHEN & WANG, 2022).

Estima-se que trilhões de microrganismos colonizam o intestino humano, com maior densidade no cólon e predominância dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, que juntos compõem cerca de 80% da microbiota intestinal (AFZAAL *et al.*, 2022). Em equilíbrio, essa comunidade exerce funções fisiológicas essenciais. Atua na digestão de carboidratos complexos não absorvidos pelas enzimas humanas, promovendo a fermentação dessas fibras e gerando ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como butirato, acetato e propionato. Tais ácidos graxos têm papel relevante na nutrição dos enterócitos, na regulação da motilidade intestinal, no metabolismo energético, na integridade da camada epitelial e na modulação da inflamação local e sistêmica (DEN BESTEN *et al.*, 2013).

Além disso, a MI participa da síntese de vitaminas hidrossolúveis, como as do complexo B (B1, B2, B6, B12, ácido fólico) e da vitamina K, bem como do metabolismo de ácidos biliares

e de compostos xenobióticos. Outro papel fundamental está relacionado à modulação do sistema imunológico: a constante interação entre os microrganismos comensais e o tecido linfóide associado ao intestino (GALT) estimula a produção de IgA secretora, a indução de células T reguladoras e o amadurecimento de diversas linhagens imunológicas (CHEN & WANG, 2022).

A integridade da mucosa intestinal depende de um complexo sistema de defesa organizado em quatro camadas de barreira: (1) barreira microbiana, composta por microrganismos comensais que realizam exclusão competitiva de patógenos; (2) barreira mucosa, formada por mucinas e peptídeos antimicrobianos, como os secretados por *Akkermansia muciniphila*; (3) barreira epitelial, que regula a permeabilidade intestinal e impede a translocação bacteriana; e (4) barreira imunológica, composta por células imunocompetentes localizadas na lâmina própria, responsáveis pelo reconhecimento e controle da microbiota (AFZAAL *et al.*, 2022). Assim, observa-se que a microbiota intestinal desempenha um papel central na manutenção da homeostase metabólica, imunológica e estrutural do intestino, sendo essencial para a saúde do hospedeiro.

Nesse contexto, a disbiose intestinal é definida como um desequilíbrio na composição e função da microbiota, caracterizado por redução da diversidade microbiana, perda de microrganismos comensais benéficos ou expansão relativa de espécies potencialmente patogênicas (STANISZEK-TONDERA *et al.*, 2023; NAKAMURA *et al.*, 2024). Além das alterações taxonômicas, a disbiose compromete funções fisiológicas cruciais da microbiota, como a produção de AGCC, a modulação da resposta imune e a manutenção da integridade da barreira epitelial.

Disfunção imunológica e barreira epitelial

A mucosa intestinal constitui um sistema altamente especializado que atua como principal interface entre o meio externo e o organismo, desempenhando papel central na absorção de nutrientes, no controle da microbiota luminal e na proteção imunológica. Essa interface é formada por células epiteliais interligadas por junções estreitas, componentes do sistema imune da mucosa e uma camada de muco funcionalmente ativa, que, em conjunto, regulam a permeabilidade intestinal e a tolerância imunológica frente a antígenos luminais (TURNER JUNIOR *et al.*, 2009; GROSCHWITZ *et al.*, 2009).

O muco intestinal representa um dos principais mecanismos de defesa da mucosa. Produzido predominantemente por células caliciformes, ele cria uma separação física entre o conteúdo luminal e o epitélio, reduzindo o contato direto da microbiota com as células intestinais. No cólon, essa estrutura apresenta organização funcional que permite simultaneamente a proteção do epitélio e a coexistência controlada de microrganismos comensais, condição essencial para a manutenção da homeostase intestinal. Além de sua função mecânica, o muco desempenha papel imunológico relevante, incorporando imunoglobulina A secretora, defensinas e outros peptídeos antimicrobianos, que limitam a adesão e a invasão de patógenos sem comprometer a microbiota benéfica. Dessa forma, atua como modulador da interação entre o hospedeiro e os microrganismos, favorecendo a tolerância imunológica (JOHANSSON *et al.*, 2016).

Nas doenças inflamatórias intestinais, esse equilíbrio é rompido. Alterações estruturais da barreira epitelial, associadas ao aumento da permeabilidade intestinal, favorecem maior exposição do sistema imune aos antígenos microbianos. Esse processo leva à ativação persistente da imunidade inata e adaptativa, com produção

sustentada de mediadores pró-inflamatórios, perpetuando o ciclo inflamatório característico dessas doenças (SALIM *et al.*, 2011).

A disfunção imunológica nas DII não se limita a uma hiperatividade imune isolada, mas reflete uma falha global no equilíbrio entre defesa e tolerância. Essa perda de controle imunológico, combinada à disfunção da barreira epitelial, incluindo alterações no epitélio, no sistema imune local e na camada de muco, resulta em um ciclo inflamatório autossustentado, que caracteriza a fisiopatologia dessas doenças. Tais achados reforçam que as DII são associadas a falhas complexas nos mecanismos de barreira e controle imunológico, exigindo abordagens terapêuticas que restaurem essa homeostase (LEE *et al.*, 2015).

Fermentação de fibras e formação de AGCC

A fermentação de fibras alimentares não digeríveis pelas enzimas humanas ocorre predominantemente no cólon, sendo conduzida pelos filos Firmicutes e Bacteroidetes principalmente. Constitui um dos principais mecanismos de interação metabólica entre a dieta e a microbiota intestinal (DEN BESTEN *et al.*, 2013). Esse processo resulta na produção de AGCC, metabólitos com papel essencial na manutenção da saúde intestinal. Entre esses metabólitos, destaca-se o butirato, que atua como importante fonte energética para os enterócitos e colonócitos e contribui para a preservação da integridade da barreira epitelial. Aumenta a expressão de proteínas de junção intercelular, reduz a permeabilidade intestinal e favorece a regeneração da mucosa (KOH *et al.*, 2016; HILL *et al.*, 2019). Além disso, os AGCC exercem efeitos imunomoduladores, influenciando a diferenciação de células T reguladoras e reduzindo a ativação de vias inflamatórias. A redução da produção desses metabólitos, frequentemente observada em contextos de disbiose, associa-se ao aumento da

permeabilidade intestinal e à amplificação da resposta inflamatória, evidenciando a relevância da microbiota fermentativa na fisiopatologia das DII (PARADA VENEGAS *et al.*, 2019; VAN DER BEEK *et al.*, 2017).

Disbiose e sua relação com DII

A disbiose intestinal parece ser um dos principais componentes da fisiopatologia das DII, sendo considerada não apenas um marcador de desequilíbrio da microbiota, mas também um agente ativo na perpetuação da inflamação. Estudos demonstram que indivíduos com DII apresentam significativa redução de microrganismos comensais dotados de propriedades anti-inflamatórias, como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* e *Bifidobacterium longum*, e aumento de espécies potencialmente patogênicas, como *Escherichia coli* e *Fusobacterium nucleatum* (GILBERT *et al.*, 2023). Esse desequilíbrio compromete funções cruciais da microbiota, incluindo a produção de AGCC, a manutenção da integridade epitelial e a modulação da resposta imunológica.

Consequentemente, a disbiose favorece o aumento da permeabilidade intestinal e a translocação bacteriana, com exposição contínua a antígenos luminais. Isso leva à ativação imune exacerbada e ao estabelecimento de um processo inflamatório crônico da mucosa. A compreensão desse cenário tem impulsionado o interesse em estratégias terapêuticas direcionadas à modulação da microbiota, com o objetivo de restaurar a homeostase intestinal e interromper o ciclo inflamatório característico das DII (SHAN *et al.*, 2022; GILBERT *et al.*, 2023).

A susceptibilidade genética, as variantes genéticas específicas e os fatores ambientais (todos modulados pela MI) estão profundamente envolvidos na patogênese das DII. Esses elementos influenciam tanto a composição da mi-

crobiota quanto a regulação das respostas imunológicas. Evidências recentes mostram que, em indivíduos geneticamente predispostos, alterações ambientais podem desencadear uma inflamação intestinal ao estimular uma resposta imune exacerbada contra antígenos microbianos presentes no lúmen intestinal (ZHENG *et al.*, 2025). Além disso, muitos dos genes associados à susceptibilidade à DII estão envolvidos diretamente na forma como o sistema imune reconhece e responde à microbiota, o que reforça o papel central desses microrganismos na fisiopatologia da doença (NI *et al.*, 2022).

Nas últimas décadas, a disbiose intestinal tem emergido não apenas como um marcador associado à DII, mas também como um possível fator etiológico relevante, sendo a relação considerada bidirecional. A ruptura da homeostase microbiana intestinal, caracterizada por perda de diversidade, aumento de patobiontes e redução de microrganismos comensais anti-inflamatórios, pode atuar como gatilho primário em indivíduos predispostos geneticamente, além de desenvolver um ambiente propício à inflamação crônica da mucosa intestinal (GILBERT *et al.*, 2023).

Alterações no perfil microbiano contribuem para a perda da tolerância imunológica frente a antígenos da microbiota, ativação persistente do sistema imune inato e adaptativo, e comprometimento da barreira epitelial. Estudos em coortes familiares e modelos experimentais reforçam essa hipótese, ao identificarem padrões disbióticos mesmo em indivíduos assintomáticos com risco genético elevado para DII, sugerindo que a disbiose pode preceder a inflamação clínica. Essa perspectiva amplia o entendimento da microbiota não apenas como coadjuvante na progressão da doença, mas como participante ativa em sua gênese, sendo, portanto, alvo estratégico para intervenções preventivas e terapêuticas (SHAN *et al.*, 2022).

Além disso, o padrão de disbiose parece influenciar o fenótipo clínico e a gravidade da doença. Redução da diversidade microbiana, perda de espécies comensais anti-inflamatórias e aumento de patobiontes correlacionam-se com maior atividade inflamatória, extensão de acometimento e resposta terapêutica insatisfatória. A composição da microbiota intestinal também varia de acordo com o subtipo e a localização anatômica da doença, sugerindo um perfil microbiano associado a diferentes fenótipos da DII (PAIS *et al.*, 2022; RABELLO, 2024).

Faecalibacterium prausnitzii é uma das bactérias mais abundantes no intestino humano e um marcador de saúde intestinal amplamente reconhecido, sobretudo por suas propriedades anti-inflamatórias e imunorreguladoras. Tais efeitos estão diretamente associados à sua capacidade de produzir butirato. Sua redução tem sido consistentemente associada ao desenvolvimento da DC e, em menor grau, também observada na RCU, sendo que a recuperação dessa população bacteriana parece estar relacionada à manutenção da remissão clínica (LOPEZ-SILES *et al.*, 2017).

Outro grupo relevante de comensais é o das *Roseburia* spp., incluindo *R. faecis*, *R. intestinalis* e *R. hominis*, também produtoras de butirato. Indivíduos geneticamente predispostos à DII apresentam níveis significativamente reduzidos dessas bactérias. Em especial, *R. hominis* encontra-se diminuída em pacientes com RCU, com correlação inversa entre sua abundância e a gravidade da inflamação (VAN DER BEEK *et al.*, 2017). Estudos experimentais demonstram que o sobrenadante de *R. intestinalis* pode suprimir a expressão de IL-6 e do fator de transcrição STAT3, além de modular macrófagos e reduzir células Th17, reforçando seu papel na resolução da inflamação (PARADA VENGAS *et al.*, 2019).

Por outro lado, há um aumento relativo de

bactérias potencialmente patogênicas, especialmente do filo Proteobacteria, com destaque para cepas de *Escherichia coli* dotadas de propriedades adesivas e invasivas. A chamada hipótese do oxigênio propõe que, durante a inflamação, ocorre aumento na disponibilidade de oxigênio e nitrato no lúmen intestinal, favorecendo o crescimento dessas espécies facultativas, que ganham vantagem competitiva sobre comensais anaeróbios estritos (VAN DER BEEK *et al.*, 2017).

Esse desequilíbrio da microbiota intestinal, marcado pela redução de espécies benéficas produtoras de AGCC e pela expansão de patobiontes, contribui para a perda da homeostase da mucosa. A deficiência desses metabólitos compromete a diferenciação de células T reguladoras e a regeneração epitelial, além de aumentar a permeabilidade intestinal, perpetuando o ciclo inflamatório crônico (SHAN *et al.*, 2022).

Os padrões de disbiose parecem variar de acordo com o fenótipo da DII. Na DC ileocolônica, é observada uma acentuada redução de *F. prausnitzii* e um aumento da frequência de *E. coli*, além de alterações na expressão de receptores imunológicos no epitélio, como os TLRs, que indicam uma ativação exacerbada da resposta imune à microbiota local. Já na RCU, predomina a redução de *Akkermansia muciniphila*, uma espécie envolvida na manutenção da camada de muco, e de *Roseburia* spp., bem como o aumento de *Ruminococcus gnavus*, frequentemente associado à inflamação ativa. Nessa forma clínica, também se observa uma perda significativa da diversidade microbiana, estimada em aproximadamente 25% (SAEZ *et al.*, 2023).

Essas assinaturas microbianas podem, futuramente, atuar como biomarcadores de diagnóstico, prognóstico ou resposta terapêutica, além de abrirem caminho para estratégias personalizadas de modulação da microbiota conforme o perfil clínico de cada paciente. A ligação entre

disbiose e o desenvolvimento de determinadas doenças está começando a ser reconhecida; são poucas as doenças que não estão de alguma forma relacionadas a este distúrbio, o que corrobora a importância do intestino (PAIS *et al.*, 2022).

Apesar dos avanços tecnológicos significativos, as metodologias de avaliação da microbiota intestinal ainda enfrentam limitações importantes com restrições na aplicabilidade clínica. A variabilidade nos protocolos de coleta, extração de DNA, sequenciamento e análise bioinformática dificulta a comparação entre estudos e a reprodutibilidade dos resultados. A ausência de padronização global gera inconsistências na interpretação dos dados, limitando a confiabilidade para decisões clínicas. Consequentemente, essas análises permanecem no âmbito da pesquisa e não devem ainda ser utilizadas isoladamente para diagnóstico ou manejo de pacientes, evitando práticas não científicas e potencialmente prejudiciais. A consolidação de diretrizes técnicas e normativas rigorosas é essencial para garantir a segurança, eficácia e aplicação adequada dessas ferramentas em um futuro próximo (NAKAMURA *et al.*, 2024).

Relação entre genética e doença inflamatória intestinal

As DII não são causadas por um único gene, mas resultam de uma interação complexa entre múltiplos fatores genéticos e ambientais, configurando uma condição poligênica e multifatorial. Elementos ambientais, como composição da microbiota, hábitos alimentares e estilo de vida, interagem com a predisposição genética do indivíduo, influenciando tanto a composição da microbiota quanto a regulação das respostas imunes. Determinadas variantes genéticas podem modificar a resposta imunológica intestinal frente à microbiota e a outros estímulos locais, favorecendo o desenvolvimento de infla-

ção crônica. Entre os principais genes associados a esse processo, destacam-se o *NOD2* e o *FUT2* (NI *et al.*, 2022).

Estudos recentes mostram que, em indivíduos com predisposição genética, a inflamação intestinal pode ser desencadeada por uma resposta imune exacerbada diante de antígenos microbianos no lúmen intestinal, especialmente quando há alterações ambientais significativas (ZHENG *et al.*, 2025). Além disso, vários genes de susceptibilidade relacionados à DII estão envolvidos na forma, como o sistema imunológico responde à microbiota, o que reforça o papel central dessa comunidade microbiana na fisiopatologia da doença.

Apesar da complexidade dos tipos celulares envolvidos, já foram identificadas mais de 240 variantes genéticas associadas à DII, muitas delas relacionadas ao reconhecimento de produtos microbianos (como os genes *NOD2*), à autofagia e à resposta imune. Por exemplo, o gene *ATG16L1* participa da via autofágica, promovendo a eliminação de microrganismos intracelulares e reciclagem de organelas. Genes como *ECM1* influenciam a integridade da barreira epitelial intestinal, enquanto *IL23R* e *IL10* estão ligados à modulação da imunidade inata e adaptativa, sendo *IL10* particularmente relevante em casos pediátricos com início muito precoce da DII (CHANG, 2020).

O *NOD2* é um receptor citoplasmático responsável por reconhecer fragmentos bacterianos, especialmente o muramilo-di-peptídeo. Quando ativado, desencadeia uma resposta imune inata de forma controlada. Mutantes de *NOD2*, no entanto, não reconhecem adequadamente os componentes bacterianos, resultando em uma resposta inflamatória exacerbada e deficiência na defesa de mucosas, especialmente quando a microbiota transpassa a barreira epitelial. Alterações nesse gene estão fortemente associadas à DC ileal, com maior risco de estenoses e necessidade de cirurgia (GOCEL *et al.*,

2023).

O gene *FUT2* (fucosiltransferase 2) codifica uma enzima responsável pela expressão dos antígenos ABO nas mucosas, determinando se um indivíduo é classificado como “secretor” ou “não secretor”. Indivíduos secretores liberam fucose nos mucopolissacarídeos da mucosa intestinal, o que atua como um fator prebiótico, favorecendo o crescimento de bactérias comensais e modulando positivamente a composição da microbiota (NI *et al.*, 2022).

Por outro lado, indivíduos portadores de mutações no *FUT2* (não secretores) apresentam alterações na microbiota intestinal, com redução da diversidade bacteriana e perda de microrganismos benéficos, como *Bifidobacterium*. Esse desequilíbrio contribui para um microambiente intestinal mais propenso à inflamação. A condição de não secretor tem sido associada a um risco aumentado para o desenvolvimento de DC, e, em algumas populações, também para a RCU. De modo geral, indivíduos não secretores demonstram maior suscetibilidade à disbiose e às DII (NI *et al.*, 2022).

O avanço das tecnologias de sequenciamento de DNA permitiu a caracterização aprofundada da MI, revelando sua composição, diversidade e potencial funcional. A escolha da metodologia depende diretamente dos objetivos da investigação, do nível de detalhe requerido e da viabilidade técnica e financeira. Em contextos clínicos, especialmente no estudo de DII, a integração entre técnicas pode fornecer uma compreensão mais robusta da disbiose e de seus desdobramentos imunológicos e metabólicos (CHEN & WANG, 2022; AFZALL *et al.*, 2022).

O sequenciamento do gene 16S rRNA é o método mais utilizado, sobretudo por sua viabilidade econômica e boa capacidade de caracterização taxonômica. Essa técnica amplifica regiões conservadas do gene 16S ribossomal, presente universalmente em bactérias, permitindo

a identificação dos microrganismos até o nível de gênero. Embora eficiente para análises de diversidade e abundância relativa, apresenta limitações quanto à resolução em nível de espécie e à avaliação funcional dos microrganismos (PAIS *et al.*, 2022).

Já a metagenômica *shotgun* fornece uma visão mais abrangente ao sequenciar todo o material genético presente na amostra, incluindo bactérias, vírus, arqueias e fungos, sem a necessidade de cultivo prévio. Essa abordagem, baseada no sequenciamento do DNA extraído de amostras fecais ou de mucosa intestinal, permite identificar os microrganismos com maior precisão, além de inferir funções metabólicas, genes de virulência e resistência antimicrobiana. No entanto, sua aplicação demanda infraestrutura, bioinformática avançada e custos mais elevados, o que restringe seu uso em larga escala. Além disso, a metagenômica tem sido aplicada na investigação de mecanismos de interação entre microrganismos e células humanas, com destaque para a modulação da resposta imune, do metabolismo celular e da diferenciação de células epiteliais e imunológicas (PAIS *et al.*, 2022).

Mais recentemente, técnicas de sequenciamento de leitura longa (*long-read sequencing*), como as plataformas Oxford Nanopore e PacBio, têm permitido a reconstrução de genomas completos de microrganismos presentes no intestino, viabilizando a identificação de vias metabólicas microbianas, redes funcionais e compostos bioativos com potencial papel na patogênese da DII. Essas tecnologias oferecem vantagens em termos de resolução taxonômica e detecção de elementos genéticos móveis, sendo promissoras para estudos que buscam compreender a diversidade intraespécies e a estrutura genômica funcional da microbiota (AFZALL *et al.*, 2022; PAIS *et al.*, 2022).

As alterações no perfil da microbiota intestinal em indivíduos com DII irão auxiliar não

apenas na compreensão fisiopatológica da doença, mas também no diagnóstico e prognóstico.

A influência do estilo de vida na disbiose e DII

Parâmetros alimentares exercem influência determinante sobre a composição e funcionalidade da microbiota intestinal, impactando diretamente o risco e o curso das DII. Dietas ricas em frutas, vegetais, leguminosas, grãos integrais e fibras solúveis promovem o aumento da diversidade microbiana e favorecem filos benéficos como Firmicutes e Bacteroidetes, estimulando a produção de AGCC, particularmente o butirato (KAMEL, *et al.*, 2023; DELEU, *et al.*, 2024). Em contraste, padrões alimentares ocidentalizados, que incluem alimentos ultraprocessados, açúcares refinados, gorduras saturadas e aditivos, estão associados à redução de bactérias produtoras de AGCC, ao aumento da permeabilidade intestinal e à disbiose, o que pode ser exacerbar respostas imunológicas e inflamatórias (NIKOLAOU *et al.*, 2022; RONDINELLA *et al.*, 2025). Essa relação é respaldada por estudos que associam consumo elevado de alimentos altamente processados ao aumento da atividade clínica das DII.

O padrão alimentar conhecido como dieta mediterrânea representa uma estratégia nutricional protetora nas DII, com evidências crescentes de benefícios clínicos. Estudos demonstram que a adesão a este padrão, caracterizado por alto consumo de fibras, ácidos graxos insaturados, polifenóis e antioxidantes, promove crescimento de bactérias benéficas (como *Bifidobacteria*, *Lactobacilli*, *Prevotella*), reduz marcadores inflamatórios e está associada a menores taxas de recidiva em pacientes com colite ulcerativa e Crohn (DELEU *et al.*, 2024). Um ensaio recente mostrou que a adoção sistemática da dieta mediterrânea está correlacionada a alterações positivas no microbioma intestinal, com

manutenção da remissão clínica na RCU (HILL *et al.*, 2019).

Além da alimentação, fatores de estilo de vida como tabagismo, uso repetido de antibióticos, sedentarismo, estresse crônico, tipo de parto e aleitamento materno impactam a colonização e estabilidade da microbiota (KAMEL *et al.*, 2023; PRAMANIK *et al.*, 2024). Nas fases iniciais da vida, o parto vaginal e o aleitamento exclusivo favorecem uma colonização mais saudável, enquanto fatores adversos, como cesariana, desmame precoce e antibióticos, são associados a maior risco de disbiose. No adulto, advêm consequências deletérias de hábitos como tabagismo e consumo de alimentos ultraprocessados, que promovem a expansão de microrganismos patogênicos e reduzem a diversidade microbiana (RONDINELLA *et al.*, 2025).

A conjugação entre uma dieta anti-inflamatória, representada pela dieta estilo mediterrâneo, e a modificação de hábitos de vida emergem como uma abordagem promissora na prevenção no manejo das DII. Ao restaurar a eubiose intestinal e modular a resposta imune mucosa, essas estratégias promovem a saúde do ecossistema intestinal e auxiliam na manutenção da remissão, reforçando seu papel como complementos valiosos às terapias farmacológicas. Essa visão reforça a necessidade de intervenções nutricionais e de estilo de vida mais robustas e baseadas em evidências no contexto clínico das DII (HILL *et al.*, 2019).

Terapêutica na microbiota intestinal para a DII e perspectivas futuras

Prebióticos, probióticos, simbióticos, pós-bióticos e paraprobióticos

A crescente compreensão sobre o papel da MI na manutenção da saúde e na gênese de diversas doenças tem impulsionado o desenvolvimento de estratégias voltadas à sua modulação. Em situações de disbiose, a restauração do equi-

líbrio microbiano torna-se alvo terapêutico relevante, especialmente em condições inflamatórias como a DII. Nesse contexto, diversos agentes têm sido estudados por sua capacidade de influenciar positivamente a composição e a atividade funcional da microbiota, promovendo efeitos benéficos ao hospedeiro (MARTINS *et al.*, 2023).

Esses moduladores incluem prebióticos, probióticos, simbióticos, pós-bióticos e paraprobióticos, cada um com mecanismos distintos, porém sinérgicos na promoção da eubiose intestinal, no fortalecimento da barreira epitelial e na regulação das respostas imunológicas. O uso clínico desses compostos ainda não é indicado e padronizado na rotina para o tratamento das doenças intestinais crônicas, uma vez que as evidências disponíveis, embora promissoras, ainda são limitadas quanto à sua eficácia isolada. No futuro, possivelmente esses moduladores serão considerados como terapias adjuvantes, especialmente pela sua capacidade de promover a restauração da eubiose (STANISZEK-TONDERA *et al.*, 2023).

Os prebióticos são componentes alimentares não digeríveis fermentados seletivamente por bactérias benéficas. Incluem, principalmente, oligossacarídeos, como frutanos e inulina, capazes de estimular o crescimento de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, reduzir patobiontes, por meio do aumento da produção de ácido láctico e da consequente diminuição do pH, e aumentar a produção de AGCC. Os probióticos, por sua vez, são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, promovem benefícios à saúde por meio de modulação imunológica, estímulo à secreção de IgA e fortalecimento da barreira epitelial. Um dos probióticos mais estudado em DII é o VSL3, composto por cepas de *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*. Todavia, in-

tervenções com probióticos no manejo de pacientes com DII ainda carecem de evidência suficiente para recomendação de rotina, não sendo recomendadas nas diretrizes da Organização Europeia de Crohn e Colite. A combinação sinérgica de prebióticos e probióticos dá origem aos simbióticos, que parecem promover benefícios integrados, como melhora da digestão, redução da inflamação, modulação da microbiota e fortalecimento da mucosa intestinal. Já os pós-bióticos são metabólitos produzidos por microrganismos probióticos, como AGCC e peptídeos antimicrobianos, que exercem efeitos benéficos mesmo na ausência de células vivas. Os paraprobióticos, por sua vez, são microrganismos inativados que mantêm propriedades funcionais, configurando alternativas seguras e inovadoras (BECATTINI & PAMER, 2022).

Esses avanços ocorrem paralelamente ao aprimoramento dos marcos regulatórios. No Brasil, a ANVISA estabeleceu diretrizes claras por meio da RDC nº 241/2018 e do Guia nº 21/2019, que definem critérios rigorosos para a aprovação de probióticos em alimentos e suplementos. Esses critérios incluem a comprovação da identidade taxonômica do microrganismo, a avaliação da segurança com base em ensaios clínicos, histórico de uso e ausência de genes de resistência antimicrobiana, bem como a comprovação de eficácia por meio de estudos clínicos randomizados, revisões sistemáticas e metanálises. Além disso, enfatiza-se a necessidade de garantir estabilidade do probiótico durante o trânsito gastrointestinal e sua viabilidade funcional no local de ação (SANDERS *et al.*, 2023).

Outro recurso terapêutico estudado é a glutamina, um aminoácido não essencial cuja demanda aumenta em estados inflamatórios. Ela apresenta indícios de desempenhar papel na regeneração da mucosa intestinal, na redução da permeabilidade intestinal e no fornecimento de energia para os enterócitos. A deficiência de

glutamina pode comprometer a integridade da barreira intestinal, favorecendo a translocação bacteriana e a inflamação. No entanto, apesar de seu potencial terapêutico, as evidências clínicas sobre os benefícios da suplementação de glutamina na DII não são positivas. Por esse motivo, seu uso não é recomendado de forma rotineira na prática clínica (GONG *et al.*, 2022).

Transplante de microbiota fecal

O transplante de microbiota fecal (TMF) tem emergido como uma abordagem terapêutica possivelmente promissora para a doença inflamatória intestinal, especialmente na retocolite ulcerativa. Ensaios clínicos randomizados mostram que fatores como a seleção rigorosa de doadores, a frequência das infusões e a diversidade microbiana influenciam significativamente a eficácia do TMF na indução da remissão clínica e endoscópica (ZHANG *et al.*, 2023). Apesar dos avanços encorajadores, heterogeneidade dos protocolos, barreiras regulatórias, ausência de padronização internacional e lacunas na compreensão dos mecanismos de ação ainda limitam sua aplicação padronizada e ampla. No entanto, à medida que novas evidências são incorporadas e diretrizes clínicas são aprimoradas, o TMF tende a se consolidar como mais uma possível opção terapêutica importante, especialmente para casos refratários ou como adjuvante às terapias imunobiológicas.

Para o futuro...

As terapias de próxima geração, baseadas em microbiota, vêm ganhando destaque como uma das mais promissoras abordagens terapêuticas emergentes no manejo da DII. Diferentemente dos probióticos tradicionais, com eficácia limitada, essas novas estratégias envolvem o uso de cepas microbianas com funções imunomoduladoras definidas, consórcios bacteria-

nos padronizados e microrganismos geneticamente modificados. O objetivo central é restaurar a eubiose e modular vias inflamatórias específicas, com base em dados provenientes de estudos translacionais, multi-ômicos e ensaios clínicos pré e pós-comercialização (SHAN *et al.*, 2022).

Entre os microrganismos mais estudados estão cepas como *Faecalibacterium prausnitzii*, reconhecida por sua capacidade de produzir butirato e regular a resposta inflamatória, além de *Akkermansia muciniphila*, associada à manutenção da integridade da barreira epitelial. Mais recentemente, cepas como *Escherichia coli* Nissle 1917 vêm sendo geneticamente modificadas para expressar enzimas antioxidantes, como catalase e superóxido dismutase, visando reduzir o estresse oxidativo intestinal. Resultados pré-clínicos demonstraram que tais cepas, quando encapsuladas com biomateriais como alginato e quitosana, não apenas promovem redução da inflamação, como também restauram proteínas de junção epitelial e favorecem o crescimento de táxons benéficos como *Lachnospiraceae* e *Odoribacter* (ZHOU *et al.*, 2022).

Apesar do otimismo em relação ao potencial dessas intervenções, inúmeros desafios persistem. A variabilidade interindividual na composição da microbiota, a influência de fatores dietéticos e genéticos e a ausência de padronização global dificultam a tradução clínica ampla dessas terapias. Ademais, questões como biossegurança, viabilidade comercial e harmonização normativa internacional, incluindo as diretrizes do *Codex Alimentarius*, permanecem em debate. Ainda assim, as terapias de próxima geração baseadas em microbiota representam uma fronteira inovadora no tratamento da DII, com potencial para oferecer soluções mais personalizadas, seguras e eficazes frente às limitações dos tratamentos (WANG *et al.*, 2025).

CONCLUSÃO

A crescente compreensão sobre a microbiota intestinal e sua interação com o sistema imunológico, a barreira epitelial e o ambiente externo auxiliará na prevenção das DII e no manejo dos pacientes com DC ou RCU. Evidências acumuladas demonstram que a disbiose intestinal exerce papel central no surgimento e perpetuação da doença, especialmente em indivíduos geneticamente predispostos. A identi-

cação de padrões microbianos específicos associados à DC e à RCU permitirá o avanço de estratégias diagnósticas, preventivas e terapêuticas mais precisas.

Nesse cenário, o desenvolvimento de terapias baseadas na modulação da microbiota representará um avanço promissor no manejo da DII, embora ainda demande padronização, evidências robustas e regulamentação. Emerge, assim, uma nova perspectiva de que a microbiota seja um importante coadjuvante no manejo da DII.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AFZAAL, M. *et al.* Human gut microbiota in health and disease: unveiling the relationship. *Frontiers in Microbiology*, v. 13, p. 980, 2022. doi: 10.3389/fmicb.2022.999001.
- BECATTINI, S. PAMER, E.G. The microbiota and microbial metabolites as therapeutic targets for gastrointestinal diseases. *Cell Host & Microbe*, v. 30, p. 660, 2022.
- CHEN, W. & WANG, Q. Human microbiome: a new frontier in health and disease. *Journal of Advanced Research*, v. 36, p. 27, 2022.
- DEN BESTEN, G. *et al.* The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *Journal of Lipid Research*, v. 54, p. 2325, 2013. doi: 10.1194/jlr.R036012.
- GILBERT, J. A. *et al.* The gut microbiome's role in inflammatory bowel disease: insights and interventions. *Journal of Translational Medicine*, v. 14, p. 507, 2023.
- GOCEL, O. *et al.* Genetic polymorphisms in the pathogenesis and course of Crohn's disease. *Studia Medyczne*, v. 39, p. 396, 2023. doi: 10.5114/ms.2023.134093.
- GONG, Y. *et al.* Glutamine supplementation for the treatment of inflammatory bowel disease: a review. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 837779, 2022.
- GROSCWITZ, K.R. & HOGAN, S.P. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 124, p. 3, 2009. doi: 10.1016/j.jaci.2009.05.038.
- HILL, C. *et al.* The health effects of dietary fibre: beyond the usual suspects of type 2 diabetes, cardiovascular disease and colorectal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 16, p. 457, 2019. doi: 10.1038/s41575-019-0154-3.
- JOHANSSON, M.E.V. & HANSSON, G.C. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nature Reviews Immunology*, v. 16, p. 639, 2016. doi: 10.1038/nri.2016.88.
- KOH, A. *et al.* From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, v. 165, p. 1332, 2016. doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
- LEE, S.H. Intestinal permeability regulation by tight junctions. *Intestinal Research*, v. 13, p. 11, 2015. doi: 10.5217/ir.2015.13.1.11.
- MARTINS, P. *et al.* Probiotics, prebiotics and synbiotics in inflammatory bowel disease: a review of evidence and mechanisms. *Nutrients*, v. 15, p. 545, 2023.
- NAKAMURA, K. *et al.* Influence of environmental factors on gut microbiota and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Inflammation and Regeneration*, v. 44, 2024.
- NI, J. *et al.* Gut microbiota and host genetics modulate the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 19, p. 631, 2022.
- PAIS, P. *et al.* Combining metagenomics and metabolomics presents a promising approach for understanding the development of IBD and related gut environment alterations. *Nature Communications*, v. 13, 2022.
- PARADA VENEGAS, D. *et al.* Short-chain fatty acids (SCFAs)-mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*, v. 10, 2019. doi: 10.3389/fimmu.2019.00277.
- RABELLO, M.I. Estudo piloto de avaliação da microbiota intestinal em portadores de Doença de Crohn antes e após tratamento com infliximabe e azatioprina [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, 2024.
- SAEZ, A. *et al.* Pathophysiology of inflammatory bowel disease: innate immune system. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, p. 1526, 2023. doi: 10.3390/ijms24021526.
- SALIM, S.Y. & SÖDERHOLM, J.D. Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 17, p. 362, 2011. doi: 10.1002/ibd.21403.
- SANDERS, M.E. *et al.* Emerging issues in probiotic safety: 2023 perspectives. *Frontiers in Microbiology*, v. 14, 2023.
- SHAN, H. *et al.* The gut microbiome and inflammatory bowel diseases: from pathogenesis to novel therapies. *Frontiers in Microbiology*, v. 13, p. 838, 2022. doi: 10.1146/annurev-med-042320-021020.
- STANISZEK-TONDERA, N. *et al.* Next-generation probiotics and other therapeutic approaches targeting gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Current Microbiology*, v. 80, p. 60, 2023. doi: 10.3390/ijms23105466.

TURNER, J.R. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nature Reviews Immunology*, v. 9, p. 799, 2009. doi: 10.1038/nri2653.

VAN DER BEEK, C.M. *et al.* Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection. *Nutrition Reviews*, v. 75, p. 286, 2017. doi: 10.1093/nutrit/nuw067.

ZHANG, T. *et al.* Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports*, v. 13, p. 13256, 2023.

ZHENG, Z. *et al.* Gene–environment interactions in inflammatory bowel disease: a systematic review of human epidemiologic studies. *Journal of Crohn’s and Colitis*, 2025.

ZHOU, X. *et al.* Programmable probiotics modulate inflammation and gut microbiota for inflammatory bowel disease treatment after effective oral delivery. *Nature Communications*, v. 13, p. 3432, 2022. doi: 10.1038/s41467-022-31171-0.