


Bactérias **contra** doenças

Transplante de microbiota fecal
e alimentos com microrganismos vivos
são testados no combate a infecções

Carlos Fioravanti

VERSÃO ATUALIZADA EM 10/06/2019



A detailed microscopic view of a petri dish containing bacterial cultures. The background is a warm, golden-brown color, likely representing a nutrient-rich medium. Numerous small, circular, light-colored colonies are scattered across the surface. In the lower right, there is a distinct area with a lighter, more translucent appearance, possibly indicating a different type of culture or a specific growth pattern. The overall image has a soft, slightly blurred quality, emphasizing the texture and distribution of the microorganisms.

Alterar a população de microrganismos que habitam o intestino humano com fins terapêuticos é uma área de pesquisa em alta. Mais de 500 pessoas no mundo já se submeteram ao transplante de microrganismos do intestino, a chamada microbiota, para tratar uma infecção recorrente causada pela bactéria *Clostridium difficile* que nem sempre desaparece com o uso de antibiótico. Reconhecido em 2013 por uma decisão provisória da FDA, a agência de alimentos e medicamentos dos Estados Unidos, mas ainda sem o *status* de procedimento médico, o transplante de microbiota fecal (TMF) consiste na transferência de fezes de um doador saudável para uma pessoa doente, geralmente por colonoscopia, para repor a microbiota e restabelecer o equilíbrio do organismo. A eficácia dessa técnica contra *C. difficile* pode atingir 90%, embora o tempo de duração dos benefícios seja incerto. Além das bactérias, fazem parte da microbiota intestinal vírus, fungos e vermes.

Evidenciada em laboratório nos últimos anos, a capacidade de as bactérias eliminarem outras bactérias e fortalecerem as defesas ou regularem o metabolismo do organismo em que se abrigam está sendo avaliada em cerca de 150 testes clínicos em andamento principalmente nos Estados Unidos; se avançarem, poderiam representar novas estratégias de tratamento para doenças intestinais, câncer, diabetes e transtornos psiquiátricos. As perspectivas de novos tratamen-

tos gerados pelo uso do microbioma motivaram a abertura, em 2012, da OpenBiome, organização não lucrativa norte-americana que opera como um banco público de fezes para transplantes. No Brasil, a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) criou, em setembro de 2017, o Centro de Transplante de Microbiota Fecal.

Desde o início de 2018, o centro mineiro fez o TMF para tratar infecções por *C. difficile* resistentes a antibióticos em seis pessoas, das quais cinco apresentaram bons resultados. A técnica não funcionou em uma das mulheres, que depois voltou ao tratamento por antibióticos e não apresentou mais diarreias; uma das hipóteses cogitadas para explicar esse resultado é que o transplante possa ter favorecido a ação dos antibióticos. Como nem a doação nem o transplante estão regulamentados no Brasil, há muito a ser feito. “Ainda não sabemos ao certo como selecionar doadores”, reconhece o gastroenterologista Daniel Terra, gerente do centro. “Temos de ser muito cautelosos.” Um grupo inicial de 134 voluntários foi selecionado por meio de entrevistas e de exames que rastream agentes causadores de infecções, principalmente *C. difficile*; no final, restaram apenas dois doadores.

A Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista (Unesp), em Botucatu, tratou duas pessoas por TMF, com sucesso em um dos casos. O primeiro, em junho de 2014, era um homem de 85 anos que procurou o hospital com uma he-

Placa de cultura com *Yersinia pseudotuberculosis*, que pode causar uma infecção benéfica no organismo humano

morragia digestiva. A causa era um sangramento no duodeno, logo estancado, mas apareceu uma infecção urinária e cinco dias após uma intensa diarreia. Os médicos identificaram *C. difficile* e diagnosticaram colite pseudomembranosa, não resolvida com sucessivos antibióticos.

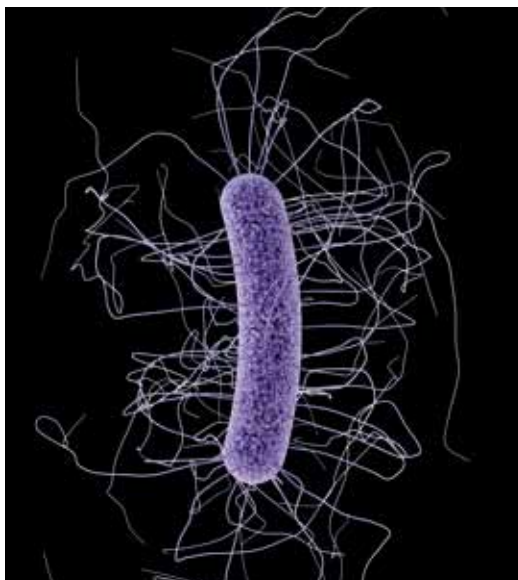
Com a colaboração do biólogo Josias Rodrigues, do Instituto de Biociências da Unesp, também em Botucatu, a equipe do gastroenterologista Fernando Romeiro recolheu fezes da filha do paciente oito horas antes do transplante, o primeiro realizado na universidade. O material foi diluído em soro fisiológico, filtrado e implantado por colonoscopia na porção inicial do intestino grosso. “Não sabíamos se e quando o paciente poderia melhorar, porque já estava bem debilitado”, relatou Romeiro. Um dia depois do transplante, o homem de 85 anos já se sentava na cama e se alimentava normalmente, sem cólicas nem diarreia. Exames não identificaram as toxinas de *C. difficile* nas fezes e ele deixou o hospital três dias depois.

O outro caso foi o de um rapaz de 17 anos que chegou ao hospital com diarreia sanguinolenta e dores abdominais. O diagnóstico revelou uma doença inflamatória intestinal chamada retocolite ulcerativa. Como os medicamentos não funcionaram, submeteu-se a um TME, com fezes doadas pelo pai. Depois de 30 dias, os sintomas reapareceram. Oito meses depois foi feito outro transplante, que também não resolveu. O rapaz então ingressou em um estudo clínico de avaliação de um novo fármaco, que aplacou parcialmente sua doença.

“Hoje sabemos que o transplante de microbiota fecal deve ser repetido algumas vezes por semana, para as bactérias se fixarem no intestino”, comenta a também gastroenterologista da Unesp Lígia Sasaki, coordenadora desse trabalho, publicado em fevereiro na *Journal of International Medical Research*. Segundo ela, talvez o melhor não seja um doador único, mas uma combinação de fezes de doadores selecionados. Os médicos pretendem avaliar em seus pacientes, assim que possível, o efeito de fibras vegetais, que mostraram ação anti-inflamatória em experimentos com modelos animais realizados pelo biólogo Luiz Stasi, também da Unesp de Botucatu.

PROBIÓTICOS

Outra linha de pesquisa explora os efeitos dos alimentos e bebidas com microrganismos vivos, os probióticos, como os iogurtes. Não é uma abordagem nova: no livro *O prolongamento da vida*, de 1906, o imunologista ucraniano Elie Metchnikoff (1845-1916) argumentava que o consumo de leite fermentado preparado com *Bacillus bulgaricus* – ou seja, iogurte – poderia ajudar a viver mais. Os probióticos são fáceis de produzir e usar, mas ainda há debates sobre a padronização da pro-



A bactéria *Clostridium difficile*, combatida com o transplante de microbiota fecal

dução e sua ação no organismo. “Não sabemos se as bactérias consumidas como probióticos conseguem efetivamente colonizar o intestino e ter os mesmos efeitos em todas as pessoas”, alerta a pesquisadora Caroline Ferreira, da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) em Diadema. Ela verificou que a atividade das bactérias varia de acordo com a genética do organismo em que se instalam. A suplementação alimentar com *Bifidobacterium adolescentis* reduziu parcialmente a alergia respiratória em camundongos da linhagem genética Balb/c, mas praticamente não teve efeito nos de outra linhagem, a C57BL/6, como descrito em abril de 2018 na *Beneficial Microbes*.

Os benefícios das bactérias ainda não estão claros e os resultados das pesquisas às vezes são contraditórios. Em 2015, um grupo da Universidade Federal do Rio Grande do Sul apresentou um estudo na revista *Nutrition and Cancer* mostrando que as 23 pessoas que haviam passado por cirurgias de câncer abdominal e receberam uma mistura de quatro bactérias – *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus* e *L. casei* – por 14 dias apresentaram uma taxa três vezes menor de infecções e um tempo de internação 50% menor que o grupo controle, também de 23 participantes.

Da mesma forma, as relações entre a microbiota e o câncer ainda são incertas. “Tomar probiótico pode não ser uma boa estratégia para quem vai fazer imunoterapia”, observa a bióloga Diana Nunes, pesquisadora do A.C.Camargo Cancer Center. No início de abril, ela assistiu à palestra da médica Jennifer Wargo, pesquisadora do MD Anderson Cancer Center da Universidade do Texas, em um congresso sobre câncer em Atlanta, nos Estados Unidos. Wargo apresentou os primeiros resultados de seu estudo com



Isolamento de microrganismos intestinais de camundongo em laboratório da USP

46 pessoas com câncer, indicando que tomar probióticos livremente reduzia em 70% a resposta à imunoterapia.

No chamado trato gastrointestinal, o canal que se estende da boca ao ânus, vivem cerca de 100 trilhões de bactérias, uma quantidade 10 vezes maior que a de células humanas. Entre tantos micróbios, uma das estrelas do momento é *Bifidobacterium longum*, espécie inofensiva que habita o intestino e a vagina. Em um estudo publicado em fevereiro na revista *Nutrition*, pesquisadores do Centro de Pesquisa em Alimentação e Nutrição de Roma mostraram sua capacidade de aumentar as populações de um tipo de células de defesa, os linfócitos, que normalmente caem com o envelhecimento, em um grupo de 45 pessoas com pelo menos 75 anos de idade, em comparação com o grupo controle, de 34 pessoas.

EFEITOS VARIÁVEIS

Novamente, os resultados devem ser vistos com cautela. “Os efeitos variam de acordo com as espécies e linhagens de *Bifidobacterium*”, observa a bióloga Angélica Vieira, da UFMG. Em seu laboratório, ela usou uma linhagem de *B. longum* isolada de crianças saudáveis para testá-la no tratamento de

gota, artrites, pneumonia e outras infecções respiratórias em modelos animais. Dois outros probióticos, *Lactobacillus casei* e *Propionibacterium freudenreichii*, reduziram a mucosite, inflamação dos tecidos de revestimento da boca, garganta e intestino, comum em pessoas que passam por tratamentos quimioterápicos contra o câncer, como detalhado em um artigo de setembro de 2018 na *Frontiers in Microbiology*. Dietas à base de pectina, um tipo de fibra vegetal, ou com acetato, um ácido graxo (gordura) de cadeia curta produzido em abundância por essa espécie de bactéria, também levaram a resultados positivos em modelos animais. Inversamente, uma dieta pobre em fibras agravou as doenças.

“Alguns tipos de infecção, quando não são fatais, podem beneficiar o organismo”, diz a biomédica Denise Fonseca, da Universidade de São Paulo (USP). Em um estudo publicado na revista *Cell* em 2015, quando fazia um estágio de pós-doutorado nos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) dos Estados Unidos, ela verificou que a bactéria *Yersinia pseudotuberculosis* causava lesões nos vasos linfáticos do intestino, responsáveis pelo transporte de partículas de gordura chamadas quilomícrons, e interferia em sua absorção. Ao mesmo tempo, causava uma inflamação crônica no tecido adiposo de camundongos. Esse efeito, no entanto, não era ruim. Os animais ganhavam peso e aumentavam a sensibilidade à insulina pelo tecido adiposo, a absorção de glicose, e, portanto, a capacidade de aproveitar carboidratos.

Outras espécies de bactérias da microbiota intestinal – avaliadas em colaboração com a imunologista Yasmine Belkaid, do NIH, e o biólogo Vinicius de Andrade Oliveira, da Universidade Federal do ABC, mostraram uma capacidade ainda maior que a de *Yersinia* para melhorar o metabolismo de açúcares em animais alimentados com dietas à base de carboidratos, favorecendo o ganho de peso. “Essa estratégia poderia ser eventualmente útil no contexto da desnutrição, em parte causada pela baixa absorção dos alimentos”, diz Fonseca.

“Temos de rever nosso conhecimento à luz das descobertas recentes sobre a microbiota”, conclui o biólogo Dario Simões Zamboni, professor da Faculdade de Medicina da USP em Ribeirão Preto. “Não somos um organismo isolado, mas um conjunto de organismos”, diz ele. ■

Projeto

Cicatriz imunológica pós-infecção intestinal aguda e desenvolvimento de desordens metabólicas: Estudo das interações entre a microbiota e sistema imunológico do mesentério (nº 15/25364-0); Modalidade Jovem Pesquisador; Pesquisadora responsável Denise Morais da Fonseca (USP); Investimento R\$ 1.690.720,55.

Os artigos científicos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line desta reportagem.