

Potencial anti-inflamatório e antioxidante dos bioativos de plantas no tratamento da disbiose intestinal

Anti-inflammatory and antioxidant potential of plant bioactives in the treatment of intestinal dysbiosis

Flávia Milena Vicentini

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina, Campus Jaraguá do Sul
Endereço: Av. Getúlio Vargas, 268, Cep 89251-97 - Centro, Jaraguá do Sul - SC.
Email: biomedflaviamilena@gmail.com

Maria Gabryelly Santana Ferreira

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina, Campus Jaraguá do Sul
Endereço: Av. Getúlio Vargas, 268, Cep 89251-97 - Centro, Jaraguá do Sul - SC.
Email: gabryellys.ferreira@gmail.com

Rosangela Aparecida Lampert

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina, Campus Jaraguá do Sul
Endereço: Av. Getúlio Vargas, 268, Cep 89251-97 - Centro, Jaraguá do Sul - SC.
Email: rosangelampert04@gmail.com

Profa. Dra. Ana Paula de Araújo Boleti

Bióloga, doutora em Bioquímica

Instituição: Universidade Católica Dom Bosco
Endereço: Av. Tamandaré, Cep 6000 - 79117-900 Jardim Seminário, Campo Grande - MS.
Email: apboleti@com.br

Bruna Kuhn de Freitas Silva

Biomédica e Mestre em Biotecnologia

Instituição: Universidade do Sul de Santa Catarina, Campus Jaraguá do Sul e Campus Balneário Camboriú e Itajaí.
Endereço: Av. Getúlio Vargas, 268, Cep 89251-97 - Centro, Jaraguá do Sul - SC;
Av. Santa Catarina, 151, Cep 88339-00, Estados, Balneário Camboriú -SC.
Email: bruna.kuhn@unisociesc.com.br

Resumo

Introdução: A disbiose é um desequilíbrio dos micro-organismos que habitam a microbiota intestinal. A presença de uma comunidade microbiana estável contribui funcionalmente para a etiologia, diagnóstico ou tratamento de uma doença. A imunidade inata e adaptativa controla o nicho de colonização da microbiota por meio de mecanismos que incluem a produção de peptídeos antimicrobianos e anticorpos IgA. As intervenções dietéticas e prébióticos direcionadas à microbiota demonstraram afetar favoravelmente a saúde do hospedeiro, por meio de um aumento da atividade antioxidante e anti-inflamatória, melhorando a homeostase imunológica, supressão da inflamação crônica, regulação do metabolismo e prevenção da resistência à insulina. **Objetivo:** Mostrar a relevância de bioativos anti- inflamatórios provenientes de plantas que geram impacto positivo, no tratamento da disbiose intestinal. **Metodologia:** a revisão de literatura foi realizada usando a base de dados PubMed , na base de busca Google Acadêmico. Como critério de seleção dos artigos, somente os artigos que abordavam os temas: disbiose intestinal, plantas antioxidantes, anti-inflamatórios e fibra alimentar foram incluídos na pesquisa. **Resultados:** Como resultados da pesquisa foram observados que o uso de plantas com propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes mostraram sucesso nos tratamentos de pacientes com microbiota intestinal disbiótica. **Discussão e considerações finais:** Com isso, conclui-se que, a aplicação de fibras dietéticas e prebióticas, no formato de compostos naturais , extratos de plantas como polifenóis, flavonóides e frutanos do grupo inulina, agem como prebióticos, profiláticos, contribuindo no tratamento da disbiose intestinal, apresentando potencial de modulação pela ação anti-inflamatória e antioxidante.

Palavras-chave: Prebióticos, anti-inflamatório, microbiota intestinal, disbiose, sistema imune

Abstract

Introduction: Dysbiosis is an imbalance of microorganisms that inhabit the intestinal microbiota. The presence of a stable microbial community functionally contributes to the etiology, diagnosis or treatment of a disease. Innate and adaptive immunity controls the microbiota colonization niche through mechanisms that include the production of antimicrobial peptides and IgA antibodies. Dietary and prebiotic interventions targeting the microbiota have been shown to favorably affect host health, through increased antioxidant and anti-inflammatory activity, improving immune homeostasis, suppressing chronic inflammation, regulating metabolism, and preventing insulin resistance. **Objective:** to show the relevance of anti-inflammatory bioactives from plants that generate a positive impact in the treatment of intestinal dysbiosis. **Methodology:** The literature review was carried out using the PubMed database, in the Google Scholar search base. As a criterion for selecting articles, only articles that addressed the themes: intestinal dysbiosis, antioxidant plants, anti-inflammatories and dietary fiber were included in the research. **Results:** As research results, it was observed that the use of plants with anti-inflammatory and antioxidant properties showed success in the treatment of patients with dysbiotic intestinal microbiota. **Discussion and final considerations:** With this, it is concluded that the application of dietary and prebiotic fibers, in the form of natural compounds, plant extracts such as polyphenols, flavonoids and fructans of the inulin group, act as prebiotics, prophylactics, contributing to

the treatment of intestinal dysbiosis, presenting potential of modulation by anti-inflammatory and antioxidant action.

keywords: Prebiotics, anti-inflammatory, gut microbiota, dysbiosis, immune system

1. Introdução

A microbiota intestinal (MI) é uma comunidade complexa de microrganismos que vivem no trato digestivo de humanos e animais, incluindo insetos. A microbiota desempenha um papel importante na modulação de processos fisiológicos, como motilidade, secreção gastrointestinal, manutenção da integridade da barreira epitelial e comunicação entre o intestino e o sistema nervoso central (BHATTARAI, PEDROGO, KASHYAP, 2016). A microbiota intestinal é composta por várias espécies de microrganismos, incluindo bactérias, archaea, fungos e vírus (PASSOS E MORAES-FILHO, 2017). Taxonomicamente, as bactérias são classificadas de acordo com filos, classes, ordens, famílias, gêneros e espécies (LATERZA et al., 2016). Os filos microbianos dominantes do intestino são Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria e Verrucomicrobia, com os dois filos Firmicutes e Bacteroidetes representando 90% do intestino (RINNINELLA et al., 2016).

A disbiose pode ser definida como o desequilíbrio da microbiota intestinal (WEISS E HENNET, 2017). A disbiose envolve a perda de microrganismos benéficos e um aumento de microrganismos patogênicos (patobiontes) (MARTINEZ et al., 2021). Acredita-se que a disbiose contribua para o desenvolvimento de várias condições imunomediadas, incluindo doença inflamatória intestinal (DII), artrite reumatoide, diabetes mellitus, esclerose múltipla e lúpus eritematoso sistêmico (LES), entre outras (PRINCIPI et al., 2018, HORTA-BAAS et al., 2017, BIELKA, PRZEZAK, PAWLIK, 2022, CANTONI et al., 2022, PAN et al., 2022). A DII, que compreende a doença de Crohn (DC) e a colite ulcerativa (CU), é uma doença inflamatória crônica cuja prevalência está aumentando em todo o mundo e foi proposta como resultado de uma resposta inflamatória da mucosa intestinal. Em pacientes com DII, houve uma redução na diversidade microbiana, juntamente com alterações na composição e função do microbioma intestinal (PRINCIPI et al., 2018).

As plantas medicinais sintetizam através de seu metabolismo primário, diversos nutrientes, e através do seu metabolismo secundário, substâncias com ação farmacológica denominadas de princípio ativo. Por isso, elas devem ser consideradas não apenas como

matéria-prima para a descoberta de novas moléculas, mas também como um recurso natural potencialmente ativo na forma de fitoterápico padronizado. Desta forma, estas substâncias em sua forma natural ou sintetizadas, após processos de extração química, possuem atividades farmacológicas, muitas vezes já confirmada pelo uso popular e comprovada cientificamente, gerando interesses governamentais e institucionais (AGRA et al., 2008).

Estes bioativos de plantas, ao longo dos anos, têm contribuído significativamente para o desenvolvimento de drogas modernas, onde foram comprovados através de testes pré-clínicos com modelos animais e celulares. Muitos desses metabólitos secundários de plantas, como flavonóides, alcalóides, triterpenos, sesquiterpenos, taninos, ligninas, entre outros, tem sido objetivo de incessantes estudos e apresentam grande possibilidade de serem aproveitadas como agentes medicinais. Entre os diversos exemplos de substâncias oriundas de plantas, podemos mencionar a framboesa (*Rubus idaeus*), rica em compostos fenólicos que foram classificados como nutracêuticos, e com efeitos benéficos à saúde humana no tratamento de diversas doenças crônico-degenerativas, caracterizadas por estresse oxidativo e resposta inflamatória (LOPEZ-CORONA et al., 2022).

Atualmente, existe uma longa lista de prebióticos disponíveis, incluindo os frutanos comerciais mais comuns: fruto-oligossacarídeos (FOS) e inulina (FLAMM et al., 2001). Os frutanos do tipo inulina estão presentes em várias fontes naturais, como banana, alho, cebola, alho-poró e outros vegetais (FLAMM et al., 2001). A inulina e o FOS são resistentes à digestão na parte superior do intestino; em vez disso, eles entram no cólon, onde servem como substratos para bactérias nativas, que podem converter essa fibra em ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs) (VALCHEVA et al., 2019).

O uso de extratos de plantas, e fibras solúveis como a inulina (SOLDI, 2019). E outros compostos naturais como flavonóides e polifenóis, possuem uma ampla atividade antioxidante, devido a presença de antocianina. Assim como, apresentam potencial de modulação intestinal pela ação anti-inflamatória e antioxidante (Gil-Sánchez, 2017). Entretanto, estes bioativos estratificados, possuem baixa solubilidade em água, biodisponibilidade e pouca estabilidade, apresentando um melhor desempenho quando nanoencapsulados, aumentando assim a disponibilidade e biosemelhança, além de proteção do extrato, evitando o rompimento prematuro. (CODEVILLA, 2015). Frente ao exposto, esta revisão tem como objetivo mostrar a eficácia dos tratamentos baseados em bioativos de

plantas com atividade antioxidante e anti-inflamatória e fibra alimentar em pacientes com microbiota intestinal disbiótica.

2. Metodologia

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, de caráter descritivo e qualitativo, não sistemático. Nele realizou-se uma busca bibliográfica de trabalhos publicados nos últimos dez anos na base de dados PubMed, usando os termos DeCS (Descritores em Ciência da Saúde). Para a combinação dos descritores foi usado o Operador Booleano e sendo: Microbiota intestinal AND inulina, Gut disbiose AND antioxidant plants, e tais palavras foram observadas nos títulos, resumos e palavras-chaves dos artigos pesquisados. Recuperou-se outros artigos sugeridos por recomendações do PubMed e por meio de rastreamento de citações. Com as pesquisas relacionadas aos tratamento da disbiose intestinal foram pontos importantes para essa revisão.

Como método de seleção para os artigos, foram estabelecidos os seguintes critérios para inclusão e exclusão: No primeiro momento foram incluídos artigos, cujos títulos possuíam relação com o estudo em questão, que foram publicados no período compreendido entre 2012 a 2022, nas línguas inglesa e portuguesa e com textos completos disponíveis. No segundo momento foram excluídos os artigos que se tratavam de revisões literárias por meio do filtro da base de dados PubMed e selecionados somente os que se tratavam de estudo clínico e teste controlado e aleatório. No terceiro momento foi realizada a leitura dos resumos dos artigos, sendo excluídos os que não condizem com a tese deste artigo. Ao fim, os artigos escolhidos foram lidos por completo, para que o grupo pudesse identificar e analisar todas as suas peculiaridades e debatê-las.

3. Resultados e Discussão

Na busca realizada na base de dados PubMed, foi utilizado os seguintes descritores: Microbiota intestinal AND inulina, Gut disbiose AND antioxidant plants, obtendo um resultado final de 9 artigos.

Ao todo foram encontrados 753 artigos, contudo, após inserção dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados somente 14 artigos, dos quais foram incluídos 9 artigos que se encaixavam em todos os critérios estabelecidos pelos autores. (**FIGURA 1**)

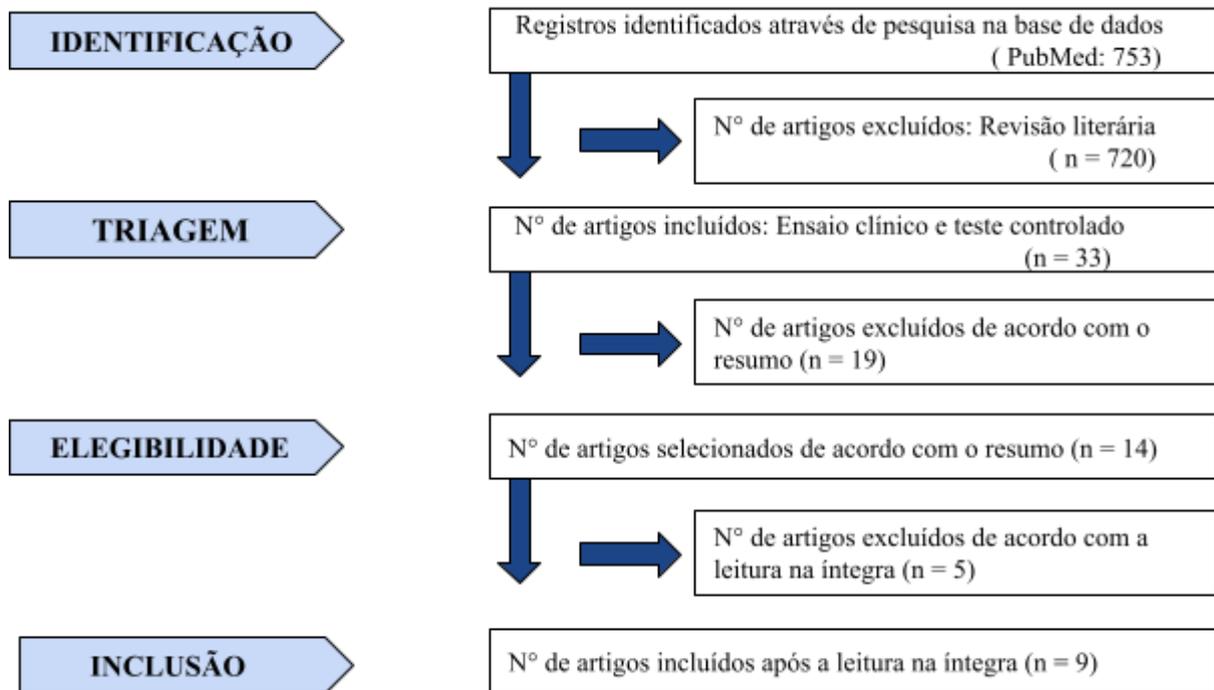


FIGURA 1 - Fluxograma do processo de busca dos artigos científicos.

Os artigos selecionados são apresentados na **TABELA 1**, e compreendem artigos em português e inglês, totalizando 9 estudos que discorrem a respeito do tratamento e profilaxia de pacientes e/ou indivíduos com microbiota disbiótica. Os artigos restantes não foram incluídos por se tratarem de revisão de literatura e não estarem correlacionados com a temática.

TABELA 1 – Artigos selecionados após aplicação de critérios de inclusão e exclusão.

| AUTOR E ANO | TÍTULO | TRATAMENTO | PRINCIPAIS ACHADOS |
|----------------------------------|--|--|---|
| VALCHEVA et al., 2019 | Inulin-type fructans improve active ulcerative colitis associated with microbiota changes and increased short-chain fatty acids levels | <p>Pacientes (n=25) com CU leve/moderadamente ativa receberam 7,5 g (n = 12) ou 15 g (n = 13) inulina oral enriquecida com oligofrutose (Orafti®Synergy1) diariamente por 9 semanas. Escore total de Mayo, atividade endoscópica e calprotectina fecal foram avaliados.</p> <p>Comunidades bacterianas fecais e mucosas foram caracterizadas por sequenciamento de 16S rRNA tag, e a produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) foi medida em amostras fecais.</p> | <p>Os frutanos reduziram significativamente a colite no grupo de alta dose, com 77% dos pacientes apresentando uma resposta clínica versus 33% no grupo de baixa dose (P = 0,04).</p> <p>Os frutanos aumentaram a produção de butirato colônico na dose de 15 g/dia, e os níveis de butirato fecal foram negativamente correlacionados com o escore de Mayos (r=-0,50; P=0,036).</p> |
| PÉREZ-MONTER et al., 2022 | Inulin Improves Diet-Induced Hepatic Steatosis and Increases Intestinal Akkermansia Genus Level | <p>Camundongos expostos a uma dieta padrão para roedores ou uma dieta enriquecida com gordura, foram suplementados ou não com inulina.</p> <p>A histologia hepática foi avaliada com óleo vermelho O e coloração H&E e a microbiota intestinal foi determinada em amostras fecais de camundongos por sequenciamento 16S rRNA.</p> <p>O tratamento com inulina efetivamente previne a</p> | <p>Foi observado que a inulina reformulou a microbiota intestinal no nível do filo, o gênero Verrucomicrobiano aumentou significativamente no grupo de dieta com gordura; especificamente, observamos que <i>Akkermansia muciniphila</i> aumentou 5 vezes com a suplementação de inulina. A família <i>Prevotellaceae</i> também foi significativamente aumentada no grupo de dieta rica em gordura</p> |

| | | | |
|-----------------------------|--|---|---|
| | | esteatose hepática no grupo de dieta enriquecida com gordura | |
| NEYRINCK et al. 2021 | Prebiotic dietary fibre intervention improves fecal markers related to inflammation in obese patients: results from the Food Gut randomized placebo-controlled trial | <p>Microbiota (sequenciamento de rRNA 16S), ácidos graxos de cadeia longa e curta (LCFA, SCFA), ácidos biliares, zonulina e calprotectina foram analisados em amostras fecais obtidas de pacientes obesos incluídos em um estudo randomizado controlado por placebo.</p> <p>Os participantes receberam 16 g/d de inulina nativa (prebiótico n=12) versus maltodextrina (placebo n=12), juntamente com aconselhamento dietético para consumir vegetais ricos em inulina versus vegetais pobres em inulina por 3 meses, além de restrição calórica dietética.</p> | <p>Ambas as intervenções placebo e prebiótica reduziram a ingestão de energia e proteína. Um aumento substancial em <i>Bifidobacterium</i> foi detectado após o tratamento com ITF (q = 0,049).</p> <p>Curiosamente, a calprotectina fecal, um marcador de inflamação intestinal, foi reduzida após o tratamento com ITF.</p> <p>Ambas as intervenções prebióticas e placebo aumentaram a proporção de ácidos biliares livres/conjugados com taurina nas fezes.</p> <p>O tratamento prebiótico não modificou significativamente o conteúdo fecal de SCFA, mas aumentou o ácido rumênico fecal, um ácido linoléico conjugado (cis-9, trans-11 CLA) com propriedades imunomoduladoras, que se correlacionou notavelmente com a expansão de <i>Bifidobacterium</i> (p = 0,031; r = 0,052).</p> |

| | | | |
|---------------------------------------|--|--|--|
| <p>BIRKELAN D et al., 2020</p> | <p>Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial</p> | <p>O estudo foi um estudo cruzado controlado por placebo, onde 25 pacientes (15 homens) com idades entre 41 e 71 anos consumiram 16 g de frutanos do tipo inulina (uma mistura de oligofrutose e inulina) e 16 g de placebo (maltodextrina) por 6 semanas em estudos randomizados ordem.</p> <p>A microbiota fecal foi analisada por sequenciamento de amplicon 16S rRNA de alto rendimento e SCFA nas fezes foram analisados usando destilação a vácuo seguida por cromatografia gasosa</p> | <p>O tratamento com frutanos do tipo inulina induziu mudanças moderadas na composição da microbiota fecal (1,5%, p = 0,045).</p> <p>Um efeito bifidogênico foi mais proeminente, com maior efeito positivo nas unidades taxonômicas operacionais (OTUs) de <i>Bifidobacterium teenis</i>, seguido por OTUs de <i>Bacteroides</i>.</p> <p>Concentrações fecais significativamente mais altas de SCFA total, ácido acético e ácido propiônico foram detectadas após o consumo de prebióticos em comparação com o placebo.</p> <p>A fibra prebiótica não teve efeitos na concentração de ácido butírico ou na diversidade microbiana geral.</p> |
|---------------------------------------|--|--|--|

| | | | |
|--------------------------------|---|--|--|
| <p>GUO et al., 2021</p> | <p>Inulin supplementation ameliorates hyperuricemia and modulates gut microbiota in Uox-knockout mice</p> | <p>Camundongos KO (Uox-knockout) e WT (tipo selvagem) receberam inulina ou solução salina por gavagem por 7 semanas. O efeito da inulina no combate à hiperuricemia foi determinado pela avaliação das alterações nos níveis séricos de AU (ácido úrico), parâmetros inflamatórios, integridade da barreira epitelial, alterações da microbiota fecal e concentrações de SCFA (ácido graxo de cadeia curta) em camundongos KO.</p> | <p>A suplementação de inulina pode efetivamente aliviar a hiperuricemia, aumentar as expressões de ABCG2 no intestino e regular negativamente a expressão e a atividade da XOD hepática (xantina oxidase) em camundongos KO. Foi revelado que os níveis de citocinas inflamatórias e o LPS (lipopolissacarídeo) foram notavelmente maiores no grupo KO do que no grupo WT, indicando inflamação sistêmica de camundongos hiperuricêmicos, mas o tratamento com inulina melhorou a inflamação em camundongos KO.</p> <p>Além disso, o tratamento com inulina reparou a barreira epitelial intestinal, conforme evidenciado pelo aumento dos níveis de proteínas intestinais TJ (tight junction) [ZO-1 (zonula occludens-1) e occluding] em camundongos KO.</p> <p>Além disso, os níveis séricos de toxinas urêmicas, incluindo IS (indoxil sulfato) e PCS (p-cresol sulfato), foram reduzidos em camundongos KO tratados com inulina. Investigações posteriores revelaram que a suplementação de inulina aumentou a diversidade</p> |
|--------------------------------|---|--|--|

| | | | |
|---|---|---|--|
| | | | <p>microbiana e aumentou a abundância relativa de bactérias benéficas, envolvendo bactérias produtoras de SCFAs (por exemplo, <i>Akkermansia</i> e <i>Ruminococcus</i>). Além disso, o tratamento com inulina aumentou a produção de SCFAs derivados da microbiota intestinal (concentrações de acetato, propionato e butirato) em camundongos KO, o que foi positivamente correlacionado com a eficácia do alívio da hiperuricemia.</p> |
| <p>GIL-SÁNC HEZ et al., 2017</p> | <p>Chemical characterization and in vitro colonic fermentation of grape pomace extracts</p> | <p>A composição fenólica e fibra dietética dos extratos de bagaço de uva foi determinado.</p> | <p>A fração de fibra não digerível variou de 66% a 83% dos extratos bagaço de uva, o que indicou que eles continham principalmente componentes não digeríveis da parede celular.</p> <p>Quando os extratos foram submetidos à fermentação pela microbiota fecal, um total de 16 metabólitos fenólicos bacterianos foram encontrados nas amostras fermentadas, confirmando que os polifenóis contidos no extrato.</p> <p>Além disso, os extratos de GP tenderam a promover o crescimento da microbiota intestinal, embora tenha sido significativa apenas para o grupo <i>Enterococcus</i>.</p> |

| | | | |
|-------------------------------------|---|---|--|
| <p>TEIXEIRA et al., 2022</p> | <p>Effect of cranberry supplementation on toxins produced by the gut microbiota in chronic kidney disease patients: A pilot randomized placebo-controlled trial</p> | <p>Foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: o grupo de cranberry recebeu 500 mg de extrato seco de cranberry (2 vezes ao dia) e o grupo placebo recebeu 500 mg de amido de milho (2 vezes ao dia) por dois meses. Os níveis plasmáticos de LPS foram avaliados por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e toxinas urêmicas (IS, p-CS e IAA) por cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por fluorescência. As medidas antropométricas e o consumo alimentar por meio do recordatório alimentar de 24 horas também foram avaliados antes e após a intervenção.</p> | <p>Vinte e cinco participantes completaram dois meses de suplementação: 12 pacientes no grupo cranberry (8 mulheres, $56,7 \pm 7,5$ anos, taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) de $39,2 \pm 21,9$ mL/min); 13 pacientes no grupo placebo (9 mulheres, $58,8 \pm 5,1$ anos, eGFR de $39,7 \pm 12,9$ mL/min). Como esperado, houve uma associação negativa entre a taxa de filtração glomerular e os níveis plasmáticos de p-CS e IS na linha de base. Nenhuma alteração foi observada nas toxinas urêmicas e nos níveis de LPS.</p> <p>Conclusão: A suplementação com extrato seco de cranberry por dois meses não reduziu os níveis plasmáticos de LPS e toxinas urêmicas produzidos pela microbiota intestinal em pacientes com DRC sem diálise.</p> |
|-------------------------------------|---|---|--|

| | | | |
|------------------------------------|---|--|--|
| <p>NTEMIRI et al., 2020</p> | <p>Whole Blueberry and Isolated Polyphenol-Rich Fractions Modulate Specific Gut Microbes in an In Vitro Colon Model and in a Pilot Study in Human Consumers</p> | <p>Testou-se o efeito do consumo de 38 g de BB em pó liofilizado por dia durante 6 semanas na microbiota fecal de 17 mulheres em duas faixas etárias (ou seja, jovens e idosas).</p> | <p>Os ingredientes do Mirtilo obtiveram um efeito diferente na composição da microbiota fecal no modelo de cólon artificial. As frações ANTH/FLAV e PAC foram mais eficazes na promoção da diversidade alfa do microbioma em comparação com S/A e TPP, e esses efeitos foram atribuídos a táxons responsivos diferencialmente.</p> <p>O enriquecimento dietético com BB resultou em um aumento moderado na diversidade da microbiota dos indivíduos mais velhos, mas não em indivíduos mais jovens, e certos táxons relevantes para a saúde foram significativamente associados ao consumo de BB. Alterações na abundância de algumas bactérias intestinais correlacionadas não apenas com o consumo de BB, mas também com o aumento da atividade antioxidante no sangue. Coletivamente, esses dados piloto apóiam a noção de que o consumo de BB está associado a mudanças na microbiota intestinal e benefícios à saúde.</p> |
|------------------------------------|---|--|--|

| | | | |
|---------------------|--|---|--|
| BIAN Y et al., 2021 | Kaempferol reduces obesity, prevents intestinal inflammation, and modulates gut microbiota in high-fat diet mice | Dieta rica em gordura (HFD) foi aplicada a camundongos C57BL/6J por 16 semanas, durante as quais o suplemento de kaempferol serviu como variável. | A suplementação com Kaempferol melhorou a integridade da barreira intestinal e inibiu a inflamação intestinal, reduzindo a ativação da via TLR4/NF-κB. Além disso, a caracterização da microbiota cecal por sequenciamento mostrou que a suplementação com kaempferol foi capaz de neutralizar a disbiose associada à obesidade. |
|---------------------|--|---|--|

Fonte: Autores (2022)

A pesquisa em questão teve como objetivo analisar os efeitos dos bioativos de plantas com atividade antioxidante e anti-inflamatória em pacientes com disbiose intestinal, através de uma revisão integrativa da literatura. Após aplicação dos critérios estabelecidos pela metodologia, foi possível observar que a literatura consultada apresentou vários estudos que avaliaram a eficácia de bioativos de diferentes plantas utilizadas no tratamento da disbiose intestinal que foram dispostos na **Tabela 1**.

Segundo Valcheva e colaboradores (2019) a inflamação intestinal crônica é provavelmente induzida por uma resposta imunológica exacerbada a microrganismos intestinais em hospedeiros geneticamente suscetíveis, pois a maioria dos genes de suscetibilidade para CU está relacionada à imunidade inata e à defesa antimicrobiana. A comunidade microbiana alterada na DII, mostra redução na diversidade e estabilidade microbianas, tanto nos locais luminais, quanto nas mucosas em comparação com controles pacientes não-DII (VALCHEVA et al., 2019).

Foi mostrado por Valcheva e colaboradores (2019) os benefícios clínicos de frutanos do tipo inulina na CU, assim como foi demonstrado que os benefícios estão ligados a mudanças de composição e/ou funcionais das comunidades bacterianas luminais (fecais) e mucosas (biópsia). Os resultados mostraram que os frutanos reduziram significativamente a colite no grupo de alta dose, com 77% dos pacientes apresentando uma resposta clínica versus 33% no

grupo de baixa dose. Os frutanos também aumentaram a produção de butirato colônico na dose de 15 g/dia, e os níveis de butirato fecal foram negativamente correlacionados com o escore de Mayos ($r=-0,50$; $P=0,036$), sugerindo que as alterações induzidas por prebióticos do metabolismo da microbiota intestinal são mais importantes do que as alterações de composição para os benefícios na CU (VALCHEVA et al., 2019).

Entretanto, o estudo realizado por Pérez-Montero e colaboradores (2019) avaliaram o efeito da inulina na microbiota intestinal em um modelo de doença hepática gordurosa não alcoólica. Neste trabalho, camundongos C57/BL-6N foram expostos a uma dieta padrão para roedores ou uma dieta enriquecida com gordura, sendo suplementados ou não com inulina. Os resultados mostraram que a inulina reformulou a microbiota intestinal no nível do filo, o gênero Verrucomicrobiano (responsável em degradar carboidratos), e aumentou significativamente no grupo de dieta com gordura (PÉREZ-MONTER et al., 2022). Neste mesmo estudo, foi observado um aumento de 5 vezes com a suplementação de inulina. da presença *Akkermansia muciniphila*, uma bactéria oval, gram-negativa, estritamente anaeróbia que utiliza a mucina como fonte única de carbono e nitrogênio (PÉREZ-MONTER et al., 2022).

Similarmente, Neyrinck e colaboradores (2021) testaram esta hipótese de que uma intervenção dietética promovendo a ingestão de inulina versus placebo influencia os metabólitos derivados de microrganismos fecais e marcadores relacionados à integridade intestinal e inflamação em pacientes obesos. E os resultados mostraram que uso do placebo e prebiótica reduziram a ingestão de energia e proteína. Um aumento substancial em *Bifidobacterium* também foi observado após o tratamento com frutanos do tipo inulina. Curiosamente, a calprotectina fecal, um marcador de inflamação intestinal, foi reduzida após o tratamento com a inulina (NEYRINCK et al. 2021).

Outro resultado significativo com o tratamento prebiótico inulina foi que o mesmo não modificou o conteúdo fecal de SCFA, mas aumentou o ácido rumênico fecal, um ácido linoléico conjugado (cis-9, trans-11 CLA) com propriedades imunomoduladoras, que se correlacionou notavelmente com a expansão de *Bifidobacterium* (NEYRINCK et al. 2021). Tanto os dados mostrados por Pérez-Monter et al (2022), quanto os resultados mostrados por Neyrinck et al (2021) apontam para uma contribuição potencial de metabólitos derivados de lipídios microbianos na disfunção gastrointestinal relacionada à obesidade.

Corroborando com estudos acima, Birkeland e colaboradores (2020) avaliaram o efeito prebiótico dos frutanos do tipo inulina na microbiota fecal e nos ácidos graxos de cadeia curta (SCFA) em pacientes com diabetes tipo 2. E os resultados mostraram um efeito bifidogênico proeminente, com efeitos positivos nas unidades taxonômicas operacionais (OTUs) de *Bifidobacterium teenis*. Concentrações fecais significativamente mais altas de SCFA total, ácido acético e ácido propiônico foram detectadas após o consumo de prebióticos em comparação com o placebo. A fibra prebiótica não teve efeitos na concentração de ácido butírico ou na diversidade microbiana geral (BIRKELAND et al., 2020).

A pesquisa realizada por Guo e colaboradores (2021) teve como objetivo avaliar o papel da inulina na hiperuricemia e na composição microbiana da microbiota intestinal em um modelo camundongo de hiperuricemia estabelecida por nocaute do gene Uox (urato oxidase). Os resultados mostraram que a suplementação de inulina pode efetivamente aliviar a hiperuricemia, aumentar as expressões de ABCG2 (um transportador de urato que contribuem para a secreção de ácido úrico) no intestino e reduz a expressão e a atividade da xantina oxidase hepática (xantina oxidase) em camundongos KO (*Uox-knockou*) (GUO et al., 2021).

Interessantemente neste mesmo estudo foi mostrado que níveis de citocinas inflamatórias e o LPS (lipopolissacarídeo) eram notavelmente maiores no grupo KO do que no grupo WT, indicando inflamação sistêmica de camundongos hiperuricêmicos, mas o tratamento com inulina melhorou a inflamação em camundongos KO (GUO et al., 2021). Além disso, os estudos realizados por Guo e colaboradores (2021) também mostraram que a suplementação de inulina aumentou a diversidade microbiana com o aumento de bactérias benéficas, envolvendo bactérias produtoras de SCFAs (por exemplo, *Akkermansia* e *Ruminococcus*).

Com o aumento da conscientização dos consumidores sobre o uso de aditivos alimentares e a atenção que os alimentos funcionais têm adquirido nos últimos anos, há uma necessidade de identificação de fontes naturais, ricas em antioxidantes e até mesmo com atividade anti-inflamatória, que sejam mais seguras e que possam modular a microbiota intestinal. A utilização de extratos de plantas ou de seus bioativos torna-se uma alternativa crescente para a indústria alimentícia (FONTANA, ANTONIOLLI, BOTTINI, 2013).

Fontana e colaboradores mostraram que os bagaços de uva (BU) são ricos em altos teores de fenólicos devido a uma extração incompleta durante o processo de vinificação. Esses compostos fenólicos são metabólitos secundários de plantas com potenciais efeitos benéficos para a saúde humana devido à sua atividade antioxidante e propriedades antimicrobianas, antivirais e anti-inflamatórias. Além disso, BU é uma fonte barata para a extração de fitoquímicos que podem ser utilizados nas indústrias farmacêutica, cosmética e alimentícia. Como resultado da pesquisa realizada por Fontana e colaboradores demonstraram que é necessário ter técnicas de extração eficientes para obter boas recuperações de compostos (FONTANA, ANTONIOLLI, BOTTINI, 2013).

Entretanto, em estudo realizado por Gil-Sánchez e colaboradores (2017) mostraram a caracterização química, além da fermentação colônica *in vitro* de quatro extratos de BU rico em polifenóis e fibras alimentares. E observaram que as concentrações fenólicas majoritária individuais correspondiam aos ácidos gálico e elágico, seguidos por catequinas e flavonóis (GIL-SÁNCHEZ et al., 2017).

Os autores além disso mostraram que a fração de fibra não digerível variou de 66% a 83% nos extratos BU, o que indicou que eles continham principalmente componentes não digeríveis da parede celular. Outro resultado significativo encontrado por Gil-Sánchez e colaboradores foram que quando os extratos de BU foram submetidos a fermentação pela microbiota fecal, um total de 16 metabólitos fenólicos bacterianos foram encontrados nas amostras fermentadas, confirmando que os polifenóis contidos nos extratos de BU foram metabolizados em diferentes metabólitos ativos pela microbiota, além de promover o crescimento da microbiota intestinal, principalmente de grupo *Enterococcus* (GIL-SÁNCHEZ et al., 2017).

A pesquisa realizada por Teixeira e colaboradores (2022) mostrou os efeitos da suplementação com extrato seco de *cranberry* nos níveis plasmáticos de LPS e toxinas urêmicas em pacientes com doença renal crônica sem diálise. Este estudo foi realizado com 25 participantes e acompanhado por 2 meses de suplementação e foi observado que houve uma associação negativa entre a taxa de filtração glomerular e os níveis plasmáticos de p-CS e IS na linha de base. Entretanto, nenhuma alteração foi observada nas toxinas urêmicas e nos níveis de LPS que são produzidas pela microbiota intestinal em pacientes com doença renal crônica sem diálise (TEIXEIRA et al., 2022).

De acordo com Ntemiri e colaboradores (2020) em sua pesquisa, demonstraram os benefícios do consumo de mirtilo e a bioconversão dos polifenóis presentes no mirtilo por por bactérias fermentativas no intestino grosso. Os autores testaram a capacidade de frações ricas em polifenóis purificadas do mirtilo, tal como antocianinas/flavonóis glicosídeos (ANTH/FLAV), proantocianidinas (PACs), a fração de açúcar/ácido (S/A) e polifenóis totais (TPP), na modulação da composição da microbiota fecal de adultos saudáveis em um sistema de cólon *in vitro*. Os autores concluíram que as frações ANTH/FLAV e PAC foram mais eficazes na promoção da diversidade alfa do microbioma em comparação com S/A e TPP, e esses efeitos foram atribuídos a táxons com resposta diferenciada (NTEMIRI et al., 2020).

Em suma, no estudo realizado por Bian e colaboradores (2022) mostrou os efeitos do Kaempferol, um flavonóide de origem natural encontrado em várias fontes dietéticas, no tratamento de uma inflamação intestinal em modelo animal de obesidade. Os autores mostraram que o Kaempferol melhorou a integridade da barreira intestinal e inibiu a inflamação intestinal, reduzindo a ativação da via TLR4/NF- κ B. Além disso, a caracterização da microbiota cecal por sequenciamento mostrou que a suplementação com kaempferol foi capaz de neutralizar a disbiose associada à obesidade (BIAN et al., 2022).

4. Conclusão

Após análise dos resultados desta pesquisa, pode-se constatar que o uso de plantas medicinais e seus bioativos, assim como uso de fibras alimentares é imprescindível para o tratamento de pacientes com disbiose intestinal, uma vez que previne, reduz e pode impedir que a disbiose evolua para comorbidades ainda mais graves, como diabetes, síndrome do intestino irritável e câncer colorretal. De forma geral, observou-se maior eficácia no uso de compostos de plantas antioxidantes e fibras solúveis como a inulina, e outros compostos naturais como flavonóides e polifenóis, possuem uma ampla capacidade antioxidante e antiinflamatória, entretanto estes bioativos estratificados, possuem baixa solubilidade em água, biodisponibilidade e pouca estabilidade. Sugere-se que mais estudos possam ser realizados para aprofundar no entendimento dos mecanismos de ação e vias de absorção.

5. Referências Bibliográficas

AGRA, Maria de Fátima et al. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n. 3, p. 472-508, 2008.

- BHATTARAI, Yogesh et al. Irritable bowel syndrome: A gut microbiota-related disorder? **Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.**, v. 312, n. 1, p G52–62, 2016
- BIELKA, Weronika et al.. The role of the gut microbiota in the pathogenesis of diabetes. **Int J Mol Sci.**, v. 23, n.1, 1–20, 2022.
- BIAN, Yifei et al. Kaempferol reduces obesity, prevents intestinal inflammation, and modulates gut microbiota in high-fat diet mice. **J Nutr Biochem.**, v. 99: p. 108840, 2022.
- BIRKELAND, Eline et al. Prebiotic effect of inulin-type fructans on faecal microbiota and short-chain fatty acids in type 2 diabetes: a randomised controlled trial. **European Journal of Nutrition**, v. 59, p.3325–3338, 2020.
- CANTONI, Claudia et al. Alterations of host-gut microbiome interactions in multiple sclerosis. **EBioMedicine**, v. 76, p 03798, 2022.
- FLAMM, Gary et al. Inulin and Oligofructose as Dietary Fiber: A Review of the Evidence. **Crit. Rev. Food Sci. Nutr.**, v. 41, p. 353–362, 2001.
- FONTANA, Ariel et al. Grape Pomace as a Sustainable Source of Bioactive Compounds: Extraction, Characterization, and Biotechnological Applications of Phenolics. *J. Agric. Food Chem.*, v. 61, n. 38, p. 8987–9003, 2013.
- GIL-SÁNCHEZ, Irene et al. Chemical characterization and in vitro colonic fermentation of grape pomace extracts. *J Sci Food Agric.*, v. 97, n. 10, p.3433-3444, 2017.
- GUO, Yingjie et al. Inulin supplementation ameliorates hyperuricemia and modulates gut microbiota in Uox-knockout mice. **European Journal of Nutrition**, v. 60, p. 2217–2230, 2021.
- HEALEY, Genele et al. Fiber and Prebiotic Interventions in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: What Role Does the Gut Microbiome Play? **Nutrients**, v. 20, n. 12(10), p. 3204, 2020.
- HORTA-BAAS, Gabriel et al. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. **J Immunol Res.**, 2017:4835189, 2017.
- LATERZA, Lucrezia et al. The gut microbiota and immune system relationship in human graft-versus-host disease. **Mediterr J Hematol Infect Dis.**, v. 8, n.1, 2016.

- LOPEZ-CORONA, Alejandra et al. Antioxidant, Anti-Inflammatory and Cytotoxic Activity of Phenolic Compound Family Extracted from Raspberries (*Rubus idaeus*): A General Review. **Antioxidants**, v. 17, n. 11(6), p. 1192, 2022
- MARTINEZ, Jason et al. Unhealthy Lifestyle and Gut Dysbiosis: A Better Understanding of the Effects of Poor Diet and Nicotine on the Intestinal Microbiome. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 12, p. 1–13, 2021.
- NEYRINCK, Audrey et al. Prebiotic dietary fibre intervention improves fecal markers related to inflammation in obese patients: results from the Food4Gut randomized placebo-controlled trial. **European Journal of Nutrition**, v. 60, p. 3159–3170, 2021.
- NTEMIRI, Alexandra et al. Whole Blueberry and Isolated Polyphenol-Rich Fractions Modulate Specific Gut Microbes in an In Vitro Colon Model and in a Pilot Study in Human Consumers. **Nutrients**, v. 12, p. 2800, 2020.
- PAN, Quanren et al. Gut Microbiota Dysbiosis in Systemic Lupus Erythematosus: Novel Insights into Mechanisms and Promising Therapeutic Strategies. **Front Immunol.**, v. 12, p. 1–15, 2021
- PASSOS, Maria do Carmo e MORAES-FILHO, Joaquim Prado. Microbiota intestinal nas doenças digestivas. **Arq Gastroenterol.**, v. 54, n. 3, p. 255–62, 2017.
- PÉREZ-MONTER, Carlos et al. Inulin Improves Diet-Induced Hepatic Steatosis and Increases Intestinal Akkermansia Genus Level. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 23, p. 991, 2022.
- PRINCIPI, Nicola et al. Gut dysbiosis and irritable bowel syndrome: The potential role of probiotics. **J Infect**, v. 76, n. 2, p.111–20, 2018.
- RINNINELLA Emanuele et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. **Microorganisms**, v. 7, n. 1, 2019.
- TEIXEIRA, Karla Thaís et al. Effect of cranberry supplementation on toxins produced by the gut microbiota in chronic kidney disease patients: A pilot randomized placebo-controlled trial. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 47, p. 63-69, 2022.
- VALCHEVA, Rosica et al. Inulin-type fructans improve active ulcerative colitis associated with microbiota changes and increased short-chain fatty acids levels. **Gut Microbes**, v. 10, n. 3, p. 334–357, 2019.
- WEISS, Adrienne et al. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **Cell Mol Life Sci**, v. 74, n. 16, p. 2959–77, 2017.

