

# UTILIZAÇÃO DE PROBIÓTICOS NO AUXÍLIO DO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE COMPLICAÇÕES DO DIABETES MELLITUS TIPO II

## *USE OF PROBIOTICS IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS TYPE II*

DALILA MOURA DE SOUSA<sup>1</sup>, HUAGNER GORNATTES RODRIGUES<sup>2</sup>,  
JACKELINE BATISTA DE SANTANA<sup>3</sup>, JHERALTT PANTA RIBEIRO<sup>4</sup>,  
ROMAILDES PEREIRA DE MENEZES<sup>5</sup> E ARISSA FELIPE BORGES<sup>6</sup>.

### **RESUMO:**

O Diabetes mellitus trata-se de uma pandemia que ceifa milhares de vidas anualmente e traz um custo oneroso para os sistemas de saúde, diante destes fatos faz necessário estudos de outros mecanismos a fim de evitar a instalação da doença e suas complicações. Estudos recentes demonstraram a importância da microbiota intestinal no controle metabólico. O presente artigo trata-se de uma revisão bibliográfica que relata os benefícios da regulação da micro flora intestinal, a partir da utilização de probióticos para saúde humana, com foco no DMII, demonstrando efeitos promissores que auxiliaram no tratamento das síndromes metabólicas, e por conseguinte em suas complicações. Foram selecionados 5 ensaios clínicos. As principais cepas utilizadas foram dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Os eminentes efeitos observados a partir da suplementação de probióticos foram redução da glicose plasmática em jejum, redução da resistência à insulina, redução significativa do CT e TG, além da redução dos marcadores inflamatórios.

**Palavras-Chave:** Probióticos. Microbiota intestinal. Disbiose. Probióticos e Diabetes.

### **ABSTRACT:**

*Diabetes mellitus is a worldwide pandemic that takes thousands of lives annually and brings an onerous cost to health systems, in view of these facts, it is necessary to study other mechanisms in order to avoid the onset of the disease and its complications. Recent studies have demonstrated the importance of the intestinal microbiota in the metabolic control. This article is a bibliographic review that reports the benefits of the regulation of intestinal micro flora, from the use of probiotics for human health, focusing on DMII, showing promising effects that helped in the treatment of metabolic syndromes, and therefore in its complications. Five clinical trials were selected. The main strains used were from the genera *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. The eminent effects observed from the supplementation of probiotics were a reduction in fasting plasma glucose, a reduction in insulin resistance, a significant reduction in TC and TG, in addition to a reduction in inflammatory markers.*

**Keywords:** Probiotics. Intestinal microbiota. Dysbiosis. Probiotics and Diabetes.

---

<sup>1</sup> Dalila Moura de Sousa – Discente do Curso de Farmácia – E-mail: dalilamoura01@outlook.com

<sup>2</sup> Huagner Rodrigues Gornattes – Discente do Curso de Farmácia – E-mail: huagner.111@gmail.com

<sup>3</sup> Jackeline Batista de Santana – Discente do Curso de Farmácia - E-mail: jackelinejkk@outlook.com

<sup>4</sup> Jheraltp Panta Ribeiro – Discente do Curso de Farmácia – E-mail: jheraltp@gmail.com

<sup>5</sup> Romaildes Pereira de Menezes – Discente do Curso de Farmácia – E-mail: romaildesger@gmail.com

<sup>6</sup> Arissa Felipe Borges – Docente do Curso de Farmácia – E-mail: arissafb@gmail.com

## 1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) se caracteriza por apresentar um grupo de distúrbios metabólicos, sendo a hiperglicemia a principal característica e que pode resultar de defeitos na ação da insulina, na sua secreção ou ambos. Observamos um aumento de sua prevalência, é uma epidemia mundial e existem projeções crescentes que estima atingir 366 milhões de pessoas em 2030, demonstrando a grande necessidade da prevenção, tanto da doença quanto das complicações crônicas causadas por ela. Em 2017, o Brasil ocupava a quarta posição no ranking mundial de pacientes diabéticos, com aproximadamente 12,5 milhões de habitantes portadores da patologia (GOLBERT *et al.*, 2019; FERREIRA; PITITTO, 2020).

Nos próximos anos podemos fazer uma previsão do quão sobrecarregado estarão os sistemas de saúde de todos os países, tendo em vista que o diabetes está associado a maiores taxas de hospitalização. Quando o controle da glicemia não é adequado, os indivíduos diabéticos apresentam maior incidência de doenças cardiovasculares, cegueira, insuficiência renal e amputação não traumática de membros inferiores. Tendo em vista tal perspectiva, faz necessário novos métodos para a prevenção da DM e controle de suas complicações. Estudos recentes têm correlacionado a suplementação com probióticos a redução da hiperglicemia e dos riscos metabólicos, dando uma melhor qualidade de vida e reduzindo os índices de complicações e incidências hospitalares dos pacientes (BEZERRA *et al.*, 2016; GOLBERT *et al.*, 2019).

A disbiose intestinal apresenta fatores destacados como desencadeadores no desenvolvimento e progressão do DM. Sendo assim, é necessário estabelecer formas de prevenção e de preparar os profissionais de saúde para o tratamento adequado do paciente. Além da implementação de medidas públicas visando prevenção e o tratamento da DM, não somente com os meios convencionais visando o controle da glicemia, mas também da microbiota, que tem demonstrado ser de grande importância para proteção dos quadros diabéticos mais severos (BEZERRA *et al.*, 2016).

Assim, diante da importância de se prevenir as complicações crônicas associadas ao DM e de novas terapias que beneficiem o diabético, o objetivo do trabalho é investigar a utilização de probióticos no tratamento e prevenção das complicações do diabetes mellitus tipo II e demonstrar sua aplicabilidade na redução da glicemia e controle de outros riscos metabólicos (BEZERRA *et al.*, 2016).

## 2. METODOLOGIA

A presente pesquisa apresenta uma abordagem qualitativa, de natureza básica, com objetivo descritivo e procedimento bibliográfico. Foram utilizados dados publicados em plataformas científicas em formatos de artigos nas bases de dados eletrônicas como o PubMed, Google Acadêmico, Medline, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*). As buscas bibliográficas foram realizadas utilizando os seguintes termos: Probióticos, Microbiota intestinal, Disbiose, Probióticos e Diabetes. A pesquisa se limitou a estudos publicados em língua portuguesa e inglesa, onde foram revisados os trabalhos publicados entre 2010 e 2020 relacionados ao tema.

## 3. REFERENCIAL TEÓRICO

### 3.1 DIABETES MELLITUS

O DM é uma doença crônica não contagiosa, caracterizada por distúrbios metabólicos que podemos pontuar como sendo de quatro principais origens: obesidade, ação prejudicada da insulina, disfunção secretora de insulina e aumento na produção de glicose endógena. Esses distúrbios estão intrinsecamente ligados a fatores genéticos e ambientais (GALICIA-GARCIA *et al.*, 2020).

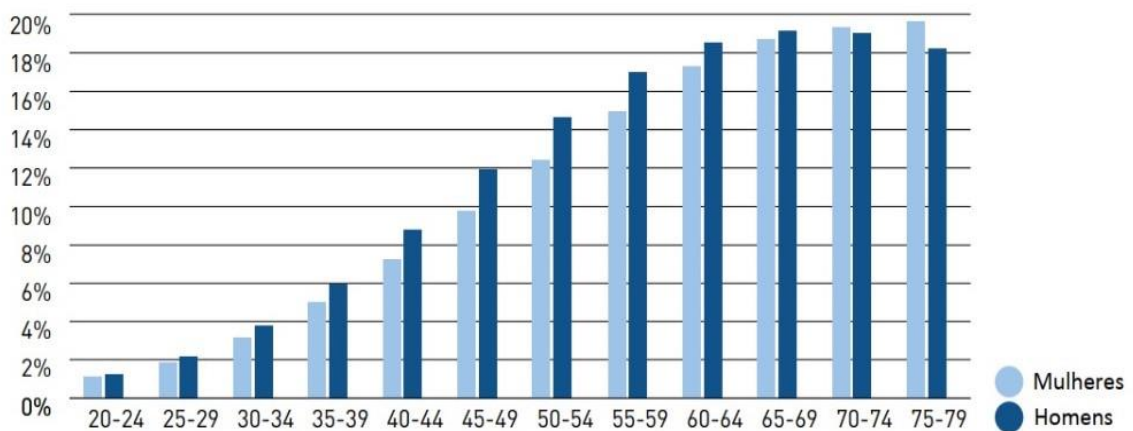
Está dividido em quatro principais categorias: o DM tipo I, que possui como característica principal o fator genético autoimune, que causa a destruição das células *beta* pancreáticas das ilhotas de langerhans, causando o *deficit* na produção de insulina; quando a destruição dessas células ocorre de forma desconhecida, o DM tipo I ou 1B, passa a ser referida como idiopática, com sua causa ainda inspecífica leva a uma evolução abrupta e fulminante dos casos, afetando uma pequena parcela da população; e o DM tipo II que possui etiologia complexa e multifatorial, apesar desse tipo não estar totalmente elucidado, sabe-se que além dos fatores genéticos, encontra-se interligados hábitos alimentares e estilo de vida e o DM gestacional é caracterizado pelo aumento da glicemia durante a gravidez, sem histórico prévio de diabetes, aumento justificado pela produção de hormônios hiperglicemiantes e enzimas decorrentes da placenta (GOLBERT *et al.*, 2019).

### 3.2 EPIDEMIOLOGIA

O DM2 acomete indivíduos principalmente a partir da quarta década de vida, apresentando um pequeno índice em crianças e jovens adultos. Estima-se que cerca de 90 a 95% dos casos de DM sejam classificados com tipo II (GOLBERT *et al.*, 2019).

A prevalência de pessoas com DM, segundo idade e sexo, no ano 2017, retrata o aumento nos números de casos com a elevação da idade (Figura 1), não havendo alterações significativas em relação ao sexo do paciente (Federação Internacional de Diabetes, 2017).

**Figura 1.** Prevalência de pessoas com diabetes segundo idade e sexo.



**Fonte:** International Diabetes Federation, 2017.

Apesar de a herança genética ser descrita como desencadeadora do DM2, muito se relaciona a hábitos alimentares e estilo de vida, assim como a obesidade. Com as crescentes evoluções industriais e a migração da população para os grandes centros urbanos, com rotinas ditas mais agitadas, houve mudança de hábitos alimentares, onde os indivíduos passaram a optar por refeições mais rápidas, porém muitas vezes mais calóricas e com maior quantidade de lipídeos. Hábitos alimentares inadequados associados a menor prática de atividade física, contribuem para o maior índice de DM tipo II e outras doenças metabólicas, as tornando epidemia mundial (ALMEIDA, 2018)

Por meio do VIGITEL, um inquérito telefônico, foram listadas as capitais brasileiras com maior índice de casos, entre elas as principais são: Rio de Janeiro, Natal, Belo Horizonte e São Paulo. Já a capital Goiânia, apresentou o índice de 7,6% dos casos de Diabetes no Brasil. Goiânia foi a primeira capital brasileira a criar um centro estadual de atenção ao diabéticos

(CEAD), mesmo ocupando a 16ª posição entre as 27 capitais brasileiras com maior índice de pacientes diabéticos, com idade superior a 18 anos. O CEAD é referência no estado de Goiás para o tratamento e prevenção de complicações do diabetes e conta com equipe multidisciplinar composta por médicos, psicólogos, farmacêuticos, nutricionista, assistente social, fisioterapeutas e enfermeiros (MINISTERIO DA SAÚDE, 2017; GOLBERT *et al.*, 2019).

### 3.3 FISIOPATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO II

O DM é um distúrbio metabólico, dividido em dois principais grupos de acordo com a sua causa. Seus principais mecanismos fisiopatológicos envolvem a insulina, um hormônio hipoglicêmico, esse distúrbio é decorrente da deficiência em sua produção ou em sua ação. A patogenia do diabetes mellitus tipo 2 é complexa e ainda não completamente elucidado, envolve a interação entre fatores genéticos e ambientais (GOLBERT *et al.*, 2019).

O DM tipo II, não possui componente autoimune, acontece em geral após os 30 anos, em indivíduos que possui história familiar positiva. É caracterizado por uma redução da ação da insulina nos tecidos periféricos, resultando em aumento compensatório de secreção da insulina. Este desequilíbrio tem como resultado a diminuição da tolerância à glicose e que pode levar ao surgimento de DM2 (GUELHO; PAIVA; CAVALHEIRO, 2013).

A glicose é um carboidrato monossacarídeo obtido a partir da ingestão de alimentos, através dos processos de respiração celular ou fermentação, é armazenado como ATP, é a principal fonte de energia utilizado pelo ser humano, sendo assim imprescindível para a vida. A homeostase da glicemia é de extrema importância para a vida, os níveis baixos de glicemia sanguínea geram danos, assim como o seu excesso. A regulação da glicose ocorre no pâncreas, e conta com dois hormônios essenciais: insulina e glucagon (PAIVA, 2014).

A insulina, hormônio hipoglicemiante, é produzido nas células *beta* pancreáticas e tem como função facilitar a entrada de glicose no interior das células seja dos músculos, fígado ou tecido adiposo, onde será utilizada como energia. Dentro das células, a insulina promove o armazenamento de energia e armazena glicose como glicogênio no fígado, retirando assim o excesso de glicose da corrente sanguínea. Durante quadros de hipoglicemia as células alfas são estimuladas a produzir glucagon, hormônio esse que desenvolve atuação contrária da Insulina, elevando os níveis de glicose no sangue, através da quebra de glicogênio em moléculas de glicose (MARASCHIN *et al.*, 2010).

Os principais hormônios envolvidos na homeostasia glicêmica, atuam com o peptídeo 1 similar ao GLP1 (Glucagon Like Peptideo -1), que tem por objetivo regular as fontes de energia glicêmica através do armazenamento ou por meios alternativos de obtenção de energia (ALENCAR, 2019).

Existem 14 tipos de isoformas de transportadores de glicose (GLUT), que facilitam a entrada de glicose para o meio intracelular, cada isoforma atua em tecido ou célula específica. Nos hepatócitos e nas células beta pancreáticas a principal forma encontrada é o GLUT2. Após a alimentação ou quebra de glicogênio, nota-se um aumento dos níveis séricos de glicose por meio do mecanismo de gradiente de concentração, as células *beta* pancreáticas são sensibilizadas por moléculas de glicose e com o processo de aumento do potencial de ação da membrana plasmática, permite a exocitose dos grânulos de insulina. Alterações no GLUT2 podem levar a processos diabéticos (MACHADO; SCHAAN; SERAPHIM, 2006; ALENCAR, 2019). A insulina quando liberada se conecta aos receptores de insulina (IR), levando ao processo de sinalização de cascata insulínica, que regula a translocação dos GLUT do meio intracelular para a membrana plasmática, facilitando assim a entrada de glicose no interior das células, onde será metabolizada e transformada em energia (ATP) (ALENCAR, 2019).

O GLUT4, principal receptor responsável pela captação de glicose nos tecidos musculares e adiposos, pode apresentar redução em sua expressão diante de processos de resistência insulínica, DM2 e obesidade. Essas modificações decorrem da redução da sensibilidade insulina, frequentemente presente nos distúrbios metabólicos listados (MACHADO; SCHAAN; SERAPHIM, 2006).

### 3.4 DIAGNÓSTICO DA DIABETES MELLITUS TIPO II

O diagnóstico de DM II é realizado muitas vezes tardiamente, aumentando as taxas de possíveis complicações. Realizado fundamentalmente pela análise das alterações da glicose plasmática. Os testes de glicemia de jejum, teste oral de tolerância a glicose (TOTG) e hemoglobina glicada (HbA1c), são os recomendados para essa finalidade (GOLBERT et al., 2019).

Os critérios de diagnóstico adotados tanto pela SBD são os mesmos da ADA, seguindo os mesmos valores de referência, que passa por constantes alterações devido surgimento de novas evidências com valores cada vez menor:

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos para DM.

Exame	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dL)	< 100	100 a 125	≥ 126
Glicemia 2 horas após TOTG com 75 g de glicose (mg/dL)	< 140	140 a 199	≥ 200
Hemoglobina glicada (%)	< 5,7	5,7 a 6,4	≥ 6,5

TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

**Fonte:** Sociedade brasileira de diabetes, 2019.

O teste de glicemia de jejum é realizado com uma pequena amostra de sangue venoso, sendo requisitado ao paciente jejum de 8 a 12 horas, os pacientes submetidos ao teste de glicemia de jejum que apresentem glicemia superior a 126 mg/dL em no mínimo dois exames estarão acima do valor de normalidade. A glicemia casual superior a 200 mg/dL, independente da alimentação, também é considerada como diagnóstico (PINHEIRO, 2020).

O Teste Oral de Tolerância à Glicose ou TOTG, é realizado a partir da ingestão de 75 mg de uma solução de glicose anidra. Inicialmente é coletado uma amostra de sangue com o paciente em jejum e após a administração da dose são coletadas amostras em momentos pré-definidos, com o objetivo de avaliação como o organismo reage a alterações na glicemia (PINHEIRO, 2020).

A Hemoglobina Glicado (HbA1c) é um método que nos oferece a avaliação da glicemia em até 3 meses. Tendo em vista que as hemoglobinas apresentam vida média de até 180 dias, a Hemoglobina Glicada avalia o tempo de exposição e as concentrações de glicose em que a hemoglobina ficou exposta. A HbA1c é descrito como o melhor indicador de avaliação glicêmica, devido as alterações que a glicemia apresenta em 24 horas, dia a dia (GOLBERT *et al.*, 2019).

Outros exames podem ser solicitados como complementares ao diagnóstico do paciente, visando oferecer o tratamento adequado, tendo em vista que o paciente diabéticos tem maior propensão a ter ou desenvolver outras alterações metabólicas. Podem ser solicitados como complemento exames laboratoriais para a avaliação do perfil lipídico, como colesterol total, HDL e LDL e dosagem de creatinina e ureia. Avaliação que visam rastrear também complicações decorrentes do DM2. O diagnóstico precoce da resistência insulínica permite tratar precocemente e prevenir doenças cardiovasculares que são as principais causas de mortalidade (MARCO; PEREZ, 2013).

### 3.5 TRATAMENTOS UTILIZADOS NA PREVENÇÃO E CONTROLE DO DIABETES TIPO II

O controle metabólico advindo de mudanças no estilo de vida é eficaz para a prevenção do DM2 e de suas complicações microvasculares e cardiovasculares. A DM2 pode ser evitada ou retardada, apesar dos fatores genéticos terem um grande impacto para o desencadeamento da doença, a alta incidência de diabetes em grande parte é decorrente do estilo de vida adotado após a urbanização e industrialização, excesso de peso, aumento da incidência de obesidade e redução da prática de atividades físicas (GOLBERT *et al.*, 2019).

Os protocolos de tratamento da DM2 requerem equipes multidisciplinares, compostas por médicos, farmacêuticos, nutricionistas, psicólogos e educadores físicos. Após o diagnóstico, além das orientações para mudança do estilo de vida, é necessário a conciliação com terapias medicamentosas, principalmente fármacos antidiabéticos (GOLBERT *et al.*, 2019).

Os critérios de escolha dos fármacos antidiabéticos variam de cada caso, tendo como base os seguintes aspectos: mecanismos de resistência à insulina (RI), falência progressiva da célula beta, múltiplos transtornos metabólicos (disglicemia, dislipidemia e inflamação vascular) e repercussões micro e macrovasculares associadas ao DM2 (GOLBERT *et al.*, 2019).

Os antidiabéticos podem ser classificados segundo o mecanismo de ação. Aqueles que aumentam a produção de insulina (sulfonilureias e glinidas); os que promovem redução na velocidade de absorção de carboidratos (inibidores das alfa-glicosidases); que reduzem a produção de glicose (biguanidas); que aumentam a utilização periférica da glicose (glitazonas); os que exercem efeitos sob hormônios GLP-1 e GIP que aumentam a insulina quando a glicemia eleva (miméticos e gliptinas) e os que inibem a absorção de glicose nos rins (SGLT2) (GOLBERT *et al.*, 2019).

Apesar das estratégias de tratamentos disponíveis ainda há um índice muito alto de complicações, que levam a uma alta taxa de mortalidade mundialmente. Fazem-se necessárias novas estratégias terapêuticas visando uma melhor qualidade de vida do paciente, e redução das taxas de complicações e mortalidade decorrentes da diabetes (BEZERRA *et al.*, 2016)



### 3.6 MICROBIOTA INTESTINAL

A colonização da microbiota inicia-se nos primeiros momentos da vida, o recém-nascido já começa a ser colonizado por meio dos microrganismos que habitam no corpo da mãe. Esta microbiota inicial, que sofrerá mudanças no decorrer da vida deste recém-nascido, é essencial para a homeostasia do indivíduo. No início da vida, o tipo de parto e a amamentação podem influenciar na formação da microbiota, estudos apontam que bebês concebidos por parto normal apresentam uma microbiota mais semelhante à da mãe, enquanto os que nasceram por cesariana apresentam menos semelhanças a microbiota da mãe (TAMBURINI *et al.*, 2016).

Diversos fatores internos e externos são responsáveis por tais variações na microbiota humana no decorrer da vida e de indivíduo para indivíduo. Os fatores internos relacionados ao hospedeiro são genéticos, fisiológicos e desenvolvimento do TGI, peristaltismo e pH intestinal. São listados como fatores externos o ambiente, a dieta, o estilo de vida, terapias medicamentosas e excesso de higiene (PRAKASH *et al.*, 2011)

O trato gastrointestinal (TGI) é conhecido por abranger uma enorme variedade de microrganismos, porém ele não é o único aparelho que apresenta tal diversidade, pode-se ressaltar o aparelho respiratório, aparelho geniturinário, pele e cavidade oral. Mudando assim a concepção de que a microbiota está apenas relacionada à fisiologia e patologias do TGI (RIBEIRO, 2017).

A microbiota tem papel fundamental na defesa do organismo contra patógenos intestinais através da permeabilidade, competição por nutrientes e ativação do sistema imune. Suas funções metabólicas atuam na síntese de vitaminas, hormônios e aminoácidos, biotransformação do ácido biliar e interferência no metabolismo do colesterol e glicose (PRAKASH *et al.*, 2011).

O TGI é conhecido por sua enorme variedade de microrganismos. Estima-se que no lúmen intestinal habita aproximadamente  $10^{14}$  microorganismo/mL. No intestino humano existe uma grande quantidade de bactérias, havendo uma sobreposição de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Ao longo do intestino existe variações na proporção de bactérias não patogênicas. No duodeno, por sofrer impacto pela acidez estomacal, apresenta uma quantidade reduzida de microrganismo, quantidade essa semelhante a do estômago, aproximadamente  $10^3$  microrganismos/mL e com presença predominante de *Lactobacillus* e *Streptococci* (RIBEIRO, 2017).

É notório o aumento da biodiversidade quando se aproxima das porções mais distais do intestino, fator esse decorrente do aumento da alcalinidade do meio intestinal. O íleo apresenta um aumento da microbiota quando comparado com o duodeno, estima-se uma fração de  $10^6$  a  $10^8$ , com uma predominância dos gêneros *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* e *Bifidobacterium*. O cólon apresenta uma microbiota mais desenvolvida, apresentando quantidades superiores a  $10^9$ /g de conteúdo, com predominância dos gêneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* e *Clostridium* (CARDOSO, 2015).

### 3.7 PROBIÓTICOS

No século XX, foi descrito a primeira utilização de bactérias não patogênicas, pelo cientista russo Elie Metchnikoff, que defendia a utilização de bactérias ácido-láticas no reestabelecimento da saúde do indivíduo. Em 1917, Alfred Nissle tratou transtornos gastrointestinais com uma cepa não patogênica de *E. coli* isolada por meio das fezes de um combatente que não apresentou enterocolite durante um surto de shigellose. Porém, apenas em 1965 o termo probiótico surgiu pelos pesquisadores Lilly e Stillwell (RIBEIRO, 2017). Em 2007, diante da necessidade de entender a relação da microbiota e a saúde, iniciou-se o Projeto Microbioma Humano, visando a utilização da modulação do microbioma em tratamentos médicos e sua aplicação na saúde (CARDOSO, 2015).

A definição probióticos estabelecida pela Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura (FAO), estabelece que são microrganismos vivos que quando administrado em quantidades adequadas, confere um benefício a saúde do indivíduo. Por meio da exclusão competitiva, os probióticos modulam a microbiota intestinal, impedindo a colonização de microrganismos patogênicos por meio da competição por sítios de adesão, competição por nutrientes e a produção de compostos antimicrobianos (SAAD, 2006).

Os prebióticos são fibras alimentares, polissacarídeos e oligossacarídeos não absorvíveis, que permeiam no intestino fornecendo a nutrição para bactérias não patogênicas presentes na microbiota do indivíduo. As fibras são fermentadas no intestino por bactérias anaeróbicas, estimulando a produção de ácido lático, ácidos graxos de cadeia curta e gases que reduzem o pH intestinal. É definido como simbiótico o produto ou formulação que apresente em sua composição quantidades significativas de prebióticos e probióticos (SAAD, 2006).

Diversos estudos listam como efeitos benéficos decorrente da ingestão de cepas probióticas: digestão da lactose em pacientes intolerantes, aumento na absorção de minerais e

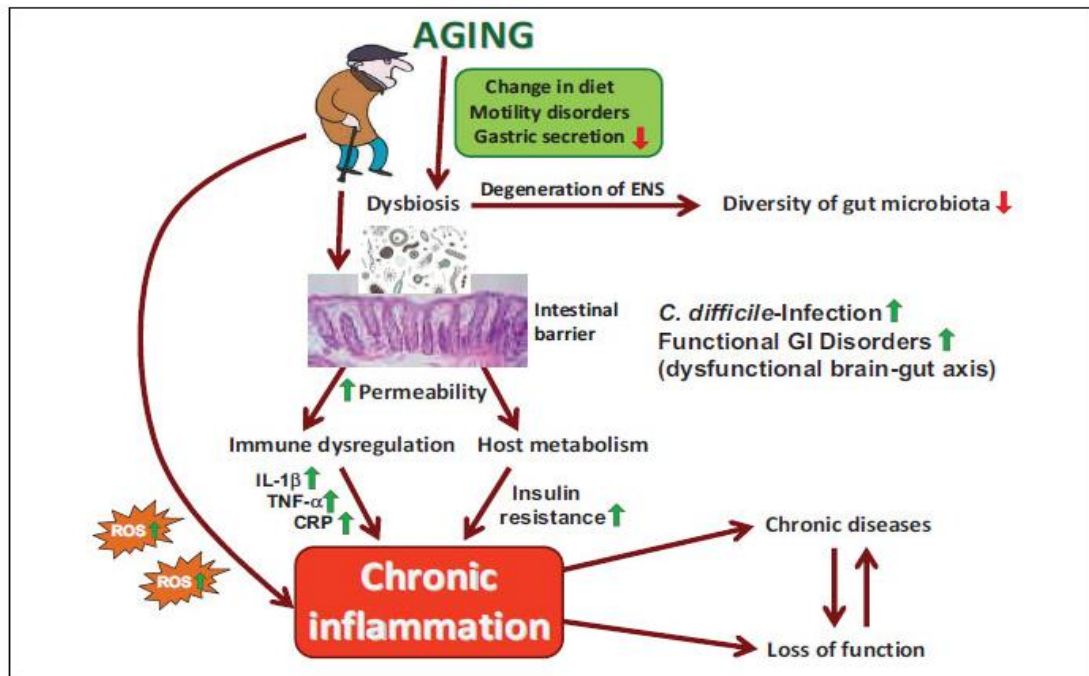
vitaminas, aumento da imunidade, melhoras em quadros de constipação, prevenção de infecções urogenitais, prevenção de processos carcinogênicos, controle da colite, diminuição plasmática do colesterol, redução do risco de doenças cardiovasculares e controle glicêmico (SAAD, 2006).

### 3.8 MECANISMO DE AÇÃO DOS PROBIÓTICOS EM PACIENTES COM DM II

Quando se trata de mecanismo de ação, nos deparamos com várias possibilidades, dentre as principais há os efeitos antiinflamatórios e imunomoduladores com redução de citocinas pró-inflamatórias (CAMPOS, 2019).

Quando um indivíduo apresenta disbiose intestinal leva a uma alteração na proporção de microrganismos que fazem parte da microbiota presentes no lúmen intestinal, fazendo com que as gorduras ingeridas numa dieta hiperlipídica sejam oxidadas no fígado e tecido adiposo, levando à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Os ROS vão reduzir a produção de muco pelo epitélio intestinal, fragilizando esta barreira e permitindo a passagem de bactérias intestinais. O lipopolissacarídeo (LPS) presente na parede das bactérias gram negativas, que estão em maior quantidade no lúmen intestinal, irá ativar receptores específicos denominados receptores semelhantes a Toll (do inglês, *Toll Like Receptors* -TLRs), que desempenham um papel fundamental na ativação da imunidade inata (Figura 2). Posteriormente, ocorre a estimulação da imunidade adaptativa, com produção de citocinas inflamatórias, gerando um estado de inflamação crônica (CAMPOS, 2019).

**Figura 2.** Impacto do envelhecimento na microbiota intestinal, patologia do trato gastrointestinal e várias consequências clínicas que levam à disbiose, causando inflamação crônica resultante do comprometimento da barreira mucosa, geração de metabólitos reativos de oxigênio (ROS), mediadores pró-inflamatórios, diminuição da diversidade do intestino microbiota, aumento do risco de infecção por *Clostridium difficile* (CDI) e distúrbios gastrointestinais funcionais (FGID).



Fonte: KONTUREK *et al.*, 2019.

Os tecidos alvo da insulina são ricos em receptores do tipo TLR4, por haver nestes locais níveis elevados de citocinas pro-inflamatórias como interleucina-1 (IL-1), Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e Proteína C reativa (PCR), ativando uma cascata de eventos inflamatórios que culminam com o aumento da expressão da óxido nítrico sintase. O óxido nítrico gerado reage com os resíduos de cisteína da insulina, formando s-nitrosotióis, inibindo a sua via de sinalização, levando a resistência à insulina no fígado, tecido muscular e tecido adiposo (ALMEIDA, 2018).

Outro mecanismo destacado é o aumento na produção de ácidos graxos de cadeia curta, essenciais para a produção de GLP-1, um hormônio glicose dependente que regula o glucagon, o sistema cardiovascular, o esvaziamento gástrico e a saciedade. Com a maior síntese de GLP-1 há uma diminuição significativa na produção do glucagon, reduzindo assim síntese de glicose (CAMPOS, 2019).

### 3.9 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Com o número crescente de casos de diabetes e suas complicações, faz-se necessário a busca por mecanismos seguros e novas abordagens para controlar e reduzir as tão frequentes complicações da doença. A microbiota intestinal tem sido listada como um dos fatores desencadeante de DM2 e a modulação intestinal, por meio de probióticos, pode ser eficiente

no tratamento e prevenção do DM2 (MAZLOOM; YOUSEFINEJAD; DABBAGNMANESH, 2013).

Em um ensaio clínico simples-cego composto por 40 pacientes com diagnóstico de diabetes há menos de 15 anos, foram divididos em dois grupos: de intervenção com uso de probióticos e que receberam cápsulas contendo 1500 mg, duas vezes ao dia, composta por *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. bifidum* e *L. casei*; e o grupo placebo, em que os pacientes receberam cápsulas de estearato de magnésio, ambos grupos durante 6 semanas. Foi observado que a suplementação com probióticos diminuiu os níveis de triglicédeos e os níveis de IL-6, porém as alterações não foram estatisticamente significativas (MAZLOOM; YOUSEFINEJAD; DABBAGNMANESH, 2013).

Já em um ensaio clínico randomizado duplo-cego com 54 pacientes diagnosticados com DM2, com idade entre 30 e 70 anos, foram divididos em dois grupos aleatoriamente controlado por placebo. Um grupo fez o uso de suplementação multiespécies de probióticos e outro como sendo o grupo controle, ambos com 27 pacientes. As cepas e dosagens utilizadas foram: *Lactobacillus acidophilus* ( $2 \times 10^9$  UFC), *L. casei* ( $7 \times 10^9$  UFC), *L. rhamnosus* ( $1,5 \times 10^9$  UFC), *L. bulgaricus* ( $2 \times 10^8$  UFC), *Bifidobacterium breve* ( $2 \times 10^{10}$  UFC), *B. longum* ( $7 \times 10^9$  UFC), *Streptococcus thermophilus* ( $1,5 \times 10^9$  UFC) e 100 mg de fruto-oligossacarídeo. Em ambos os grupos houve a coleta de amostras sanguíneas a fim de avaliar os perfis metabólicos, estresse oxidativo, antioxidante e glutatona. O ensaio teve duração de 8 semanas tendo como resultados obtidos a redução da glicose plasmática em jejum ( $+28,8 \pm 8,5$  para placebo vs.  $+1,6 \pm 6$  mg/dL para o grupo probiótico,  $p = 0,01$ ), redução na PCR e aumento dos níveis de glutatona (ASEMI *et al.*, 2013).

Na suplementação com utilização de *Lactobacillus casei* ( $10^8$  UFC) durante 8 semanas, em ensaio clínico com 40 pacientes com DM2, composto por dois grupos com 20 pacientes, sendo, grupo de intervenção com uso do probiótico e outro grupo com placebo com objetivo de avaliar o controle glicêmico. Os resultados adquiridos demonstraram melhora da resposta glicêmica, redução da glicemia em jejum e resistência à insulina quando comparado ao grupo placebo (KHALILI *et al.*, 2019).

Estudo realizado em um hospital universitário na Malásia, por Somayyeh Firouzi e outros, com 136 participantes já diagnosticados com DM2, com idade entre 30-70 anos, divididos em dois grupos, um para receber probióticos (*L. Acidophilus*, *L. Casei*, *L. Lactis*, *B. Bifidum*, *B. Longum* e *B. Infantis* a  $10^{10}$  UFC) e outro placebo durante 12 semanas, demonstrou redução na concentração de hemoglobina glicada em 0,14% no grupo que recebeu probióticos e aumento na insulina em jejum em  $\pm 1,8 \mu\text{U/mL}$ .(FIROUZI *et al.*, 2017).

Em um estudo piloto único-cego controlado randomizado, avaliou os níveis séricos de lipídeos, marcadores inflamatórios e sensibilidade a insulina de 45 indivíduos jovens saudáveis e com duração de 6 semanas. Para isso foi administrado o probiótico com a cepa *Lactobacillus salivarius* UBL S22 ( $2 \times 10^9$  UFC) ou em combinação ao prebiótico frutooligossacarídeo (10g/dL), tratando assim de um simbiótico; e ao grupo placebo que foram administrados cápsulas que continham apenas gelatina simples. Os participantes foram divididos em três grupos: placebo, probiótico e simbiótico com 15 participantes cada. Foi observado que não houveram alterações significativas no IMC entre o grupo probiótico e placebo, porém quando comparados aos do grupo simbiótico houve uma redução significativa. Os três grupos apresentaram redução dos níveis de glicose sanguínea, com redução mais pronunciada no grupo simbiótico. Em análise inicial, os participantes apresentaram níveis de colesterol total sérico normal, porém os valores de HDL estavam reduzidos. Ao final do estudo houve redução significativa do colesterol total, LDL e triglicérides dos grupos com intervenções quando comparado ao grupo placebo, e os níveis de HDL demonstraram mais elevados nos grupos probióticos e simbiótico. Os percentuais de marcadores inflamatórios (CPR, IL-1 e TNF) reduziram no grupo que receberam os probióticos (46,7% para 41,8%) e simbióticos (66,2% para 62,2%), no grupo placebo nenhuma redução foi detectada (RAJKUMAR *et al.*, 2015).

#### 4. CONCLUSÃO

Diante dos elevados números de pacientes diabéticos e as projeções futuras, faz-se necessário a investigação de métodos complementares para a prevenção e suporte no tratamento dos pacientes diabéticos. A utilização de probióticos é um dos métodos listados, apresentando resultados positivos na redução do níveis glicêmicos, principal desencadeador de complicações em pacientes diabéticos, e redução do risco de doenças cardiovasculares, principal causa de óbitos entre os pacientes portadores de DM2.

Ainda faltam esclarecimentos sobre quais cepas e doses apresentam melhor eficácia e qual a duração ideal de tratamento. Esses achados podem justificar estudos futuros para determinar os efeitos terapêuticos do probiótico em pacientes diabéticos.

## 5. REFERÊNCIAS

ALENCAR, L. L. **A suplementação de pacientes com diabetes mellitus tipo 2 com castanha-do-brasil, pode alterar o estado nutricional relativo ao selênio, o grau de inflamação e a microbiota intestinal?** 2019. 130p. Tese (Doutorado em Nutrição Experimental) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, 2019. Disponível em: < [https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9132/tde-26082019-093652/publico/Luciane\\_Luca\\_de\\_Alencar\\_DO\\_Corrigida.pdf](https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9132/tde-26082019-093652/publico/Luciane_Luca_de_Alencar_DO_Corrigida.pdf) > Acesso em: 01 nov. 2020.

ALMEIDA, C. R. F. **A influência do microbioma humano nas doenças cardiovasculares.** 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2018. Disponível em: <[https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/7337/1/PPG\\_34102.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/7337/1/PPG_34102.pdf)>. Acesso em 27 out. 2020

ASEMI *et al.* Effect of multispecies probiotic supplements on metabolic profiles, hs-CRP, and oxidative stress in patients with type 2 diabetes. **Ann Nutr Metab.** v. 63, n. 1-2, p. 1-9, Jul. 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23899653/>> Acesso em: 08 nov. 2020.

BEZERRA, A. N. *et al.* Efeito da suplementação de probióticos no diabetes mellitus uma revisão sistemática. **Revista HUPE**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 2 p. 129-139, Nov. 2016. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/28238/23232>>. Acesso em: 10 mai. 2020.

CAMPOS, L. F. **Sociedade brasileira de diabetes.** Probióticos e Diabetes Mellitus Tipo 2. 2019. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/publico/temas-atuais-sbd/2003-probioticos-e-diabetes-mellitus-tipo-2>>. Acesso em: 09 mai. 2020.

CARDOSO, V. M. **O Microbioma Humano.** 2015. Dissertação ( Mestrado em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2015. Disponível em: < [https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5545/1/PPG\\_21839.pdf](https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5545/1/PPG_21839.pdf) > Acesso em 29 out. 2020.

FERREIRA, S. R. G.; PITITTO, B. A., **Sociedade brasileira de diabetes.** Panorama atual do Diabetes Mellitus Tipo no Brasil. 2020. Disponível em: <https://ebook.diabetes.org.br/component/k2/item/73-capitulo-1-aspectos-epidemiologicos-do-diabetes-mellitus-e-seu-impacto-no-individuo-e-na-sociedade>. Acesso: 20 set. 2020

FIROUZI, *et al.* Effect of multi-strain probiotics (multi-strain microbial cell preparation) on

glycemic control and other diabetes-related outcomes in people with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. **Eur J Nutr.** v. 56, p. 1535–1550 Mar. 2017. Disponível: <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1199-8>. Acesso em: 26 nov. 2020.

GALICIA-GARCIA, *et al.* Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. **Int J Mol Sci.** v. 21, n. 17, p. 6275. Aug. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/17/6275>. Acesso em: 26 nov. 2020.

GOLBERT, A. *et al.* Diretrizes sociedade brasileira de diabetes. Sociedade brasileira de diabetes. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em: 09 mai. de 2020.

GUELHO, D.; PAIVA, I.; CAVALHEIRO, M. Diabetes mellitus – a «continuum» pathophysiological. **Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.** v. 8, n.1, p.44-49. Jul. 2013. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1646343913000114?token=FF78C864DC96316D7BB5C0BF6386D3CC470F19AF6AD8DE758321B801787E368335E463C9DAE7C824FF96E79CE4E49CC3>. Acesso em: 27 set. 2020

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas. ed. 8 p. 1-150. 2017. Disponível em: [https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF\\_DA\\_8e-EN-final.pdf](https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf). Acesso em: 20 set de 2020.

KHALILI *et al.* The Effects of Lactobacillus casei on Glycemic Response, Serum Sirtuin1 and Fetuin-A Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. **IBJ.** v. 23, n. 1, p.68-77. Jan. 2019. Disponível em: <http://ibj.pasteur.ac.ir/article-1-2435-en.html> Acesso em: 09 nov. 2020.

KONTUREK *et al.* Emerging role of fecal microbiota therapy in the treatment of gastrointestinal and extra-gastrointestinal diseases. **JPP.** v. 66, n. 4, p. 483-491. 2015 Disponível em: [http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/08\\_15/pdf/483\\_08\\_15\\_article.pdf](http://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/08_15/pdf/483_08_15_article.pdf). Acesso em: 27 out. de 2020.

MACHADO, U.F; SCHAAN, B. D.; SERAPHIM, P. M. Transportadores de Glicose na Síndrome Metabólica. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 50, n. 2, p. 177-189. São Paulo. Abr. 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/pdf/abem/v50n2/29301.pdf> Acesso em: 23 set. 2020.

MARASCHIN, F. J. *et al.* Classificação do diabetes melito. **Arq. Bras. Cardiol.** São Paulo. v. 95, n. 2, p. 40-47. Ago. 2010. Disponível em:



<[https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0066-782X2010001200025&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001200025&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt) > Acesso em: 27 out. 2020.

MARCO, A. B.; PEREZ, M. P. M. S. Caracterização de um grupo de portadores de diabetes mellitus e dos exames aos quais foram submetidos, em um laboratório localizado em um bairro da cidade de Ibaté-SP. **J Health Sci Inst.** São Paulo. v.31, n.2, p. 182-186. 2013. Disponível em: <[https://www3.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2013/02\\_abr-jun/V31\\_n2\\_2013\\_p182a186.pdf](https://www3.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2013/02_abr-jun/V31_n2_2013_p182a186.pdf)> Acesso em: 16 nov. 2020.

MAZLOOM, Z.; YOUSEFINEJAD, A.; DABBAGNMANESH, M. H. Effect of Probiotics on Lipid Profile, Glycemic Control, Insulin Action, Oxidative Stress, and Inflammatory Markers in Patients with Type 2 Diabetes: A Clinical Trial. **Iran J Med Sci.** v. 38, n. 1, p. 38-43. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3642943/> >. Acesso em 08 nov. 2020.

MINISTERIO DA SAÚDE. **Vigitel brasil 2016** - Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília, DF, 2017. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/02/vigitel-brasil-2016.pdf>> Acesso em: 20 set. 2020.

PAIVA, M. C. O papel fisiológico da insulina e dos hormônios contra regulatórios na homeostase glicêmica. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica Funcional.** n. 61, p. 34-42. 2014. Disponível em: <<https://www.vponline.com.br/portal/noticia/pdf/625a3c9793434f4226ef9eb5508f2c51.pdf>> Acesso em: 27 out. 2020.

PINHEIRO, P. Diagnóstico Do Diabetes [Glicemia, Hba1c, Ttbg]. **MDS.** 2020. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/endocrinologia/diabetes-diagnostico/>> Acesso em: 21 out. 2020.

PRAKASH, S *et al.* Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. **Biologics.** v. 5 p.71-86. 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3156250/>> Acesso em 28 out. 2020.

RAJKUMAR, *et al.* Effect of Probiotic Lactobacillus salivarius UBL S22 and Prebiotic Fructo-oligosaccharide on Serum Lipids, Inflammatory Markers, Insulin Sensitivity, and Gut Bacteria in Healthy Young Volunteers: A Randomized Controlled Single-Blind Pilot Study. **J Cardiovasc Pharmacol Ther.** v. 20 n.3 p. 289-298. Mai. 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25331262/> >. Acesso em 09 nov. 2020

RIBEIRO, C. **Probióticos na prevenção da evolução de pré diabetes para Diabetes Mellitus tipo 2.** 2017. p. 47. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade

de Ciências Farmacêuticas, Universidade de Coimbra. 2017. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/83791/1/C%c3%a1tia%20Ribeiro.pdf>> Acesso em 31 out. 2020.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **RBCF**. São Paulo. v. 42, n. 1, p. 1-16. Jan/mar. 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/rbcf/v42n1/29855.pdf>> Acesso em 29 out. 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Disponível em: <<https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>>. Acesso em: 09 maio de 2020.

TAMBURINI, S. *et al.* The microbiome in early life: implications for health outcomes. **Nature Medicine**. v. 22, p. 713–722. Jul. 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nm.4142>>. Acesso em 10 de maio de 2020.

**TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO**

Eu Dalila Moura de Souza RA 26629

Declaro, com o aval de todos os componentes do grupo a:

**AUTORIZAÇÃO** (X)

**NÃO AUTORIZAÇÃO** ( )

Da submissão e eventual publicação na íntegra e/ou em partes no Repositório Institucional da Faculdade Unida de Campinas – FACUNICAMPS e da Revista Científica da FacUnicamps, do

artigo intitulado: Utilização de probióticos no auxílio do tratamento e na prevenção de complicações de Diabetes Mellitus tipo II.

De autoria única e exclusivamente dos participantes do grupo constado em Ata com supervisão e orientação do (a) Prof. (a): Arissa Felipe Bergen

O presente artigo apresenta dados validos e exclui-se de plágio.

Curso: Farmácia. Modalidade afim \_\_\_\_\_

Dalila Moura de Souza

Assinatura do representante do grupo

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Orientador (a):

Obs: O aval do orientador poderá ser representado pelo envio desta declaração pelo email pessoal do mesmo.

Goiânia, 18 de dezembro de 2020