



## O PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NA METABOLIZAÇÃO DO GLÚTEN: UMA REVISÃO

*Julia Hausen Lamas Fabrini<sup>1</sup>, Lígia Maria Molinari Capel<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Acadêmica do Curso de Medicina, Universidade Cesumar – UNICESUMAR, Campus Maringá-PR. Bolsista PIBIC-MED/ICETI-UniCesumar. jfabrini07@gmail.com

<sup>2</sup>Orientadora, Mestre, Docente do Curso de Medicina, UNICESUMAR. ligia.capel@docentes.unicesumar.edu.br

### RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo identificar nas literaturas atuais o papel e a importância da microbiota humana na metabolização do glúten, quais famílias bacterianas são envolvidas neste processo assim como seus mecanismos de ação no metabolismo do glúten. O trabalho teve também como objetivo avaliar se existe relação imunoprotetora da microbiota humana perante imunopatologias desencadeadas pela proteína. Para isso, foram selecionados artigos disponíveis nas bases de dados PubMed e Google Scholar. Serão incluídos neste estudo os artigos que apresentam os descritores (Mesh) "Glutens" AND "Microbiota", assim como (Mesh) "Glutens" AND "Metabolism". Deste modo, foram adotados como critérios de exclusão os artigos que excediam um tempo de vinte anos de publicação e aqueles que eram compostos por estudos de caso, revisões narrativas e estudos *in vitro*. Conforme a seleção dos arquivos, foi elaborado um fluxograma pelo método PRISMA, cujo acervo final de dados foi registrado no trabalho. Os resultados categorizaram as informações em cada artigo presente, buscando achados notórios. Assim, conforme os dados analisados, foi observado que o corpo humano é capaz de degradar alguns peptídeos do glúten, sendo assim, a digestão e absorção de peptídeos provenientes do glúten modulada pela própria ingestão da proteína. Compreendeu-se a proteína do glúten como reguladora da diversidade e da quantidade de microrganismos da microbiota do TGI, comprovando a estreita relação da metabolização do glúten com a microbiota humana, sendo ela complexa e crucial. Por fim, acredita-se que a degradação de peptídeos imunogênicos seja de origem simbiótica, sendo a microbiota intestinal a maior responsável pela atividade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Gluteína; Microrganismos; Metabolismo.

### 1 INTRODUÇÃO

O glúten pode ser definido como a massa que resta após a remoção dos componentes solúveis da farinha de trigo. A vista disso, a terminologia "glúten", muitas vezes é empregada para resignar as proteínas de reserva do trigo, gliadina e gluteína, ambas de característica insolúvel. Cada uma destas fornece propriedades reológicas para a massa de farinha de trigo. As gliadinas e as gluteínas são classificadas como prolaminas devido sua alta concentração de resíduos prolina e glutamina. Assim, possuem características espaciais semelhantes, podendo formar alguns dos maiores e mais complexos polímeros proteicos de toda a natureza (WIESER, 2007). O corpo humano absorve e nutre-se por processos catabólicos que só são possíveis graças às enzimas digestórias do trato gastrointestinal. Em contrapartida, tal processo não é bem-sucedido na digestão das prolaminas que formam o glúten (HAUSCH et al., 2002). Isso ocorre, pois sua complexa configuração espacial dificulta o acesso das proteases em suas regiões adjacentes, protegendo-as da digestão. Para a correta quebra proteica, enzimas específicas chamadas de poliendopeptidases (PEPs) são necessárias, estas, que são muitíssimo escassas no corpo humano (WALKER et. al., 2003). Seria possível, então, encontrar fontes enzimáticas na natureza e incorporá-las ao metabolismo humano? A resposta desta incógnita talvez resida em fontes inesperadas desses substratos, os microrganismos.



A microbiota humana é formada por trilhões de microrganismos, o aporte enzimático fornecido pela microbiota permite a ação de diversas enzimas sob substâncias ingeridas, tornando-as nutrientes absorvíveis (HOOPER et al., 2002). A participação dela no processo de digestão do glúten é de amplo debate, com diversas indagações ainda hoje presentes. É sabido que o glúten pode gerar intensas variações imunológicas quando sua metabolização é ineficiente, ocasionando assim síndromes autoimunes como a Doença Celíaca (DC), a Ataxia por glúten e a Dermatite Herpetiforme (SAPONE, 2012). Em vista da discussão supracitada, a relação glúten-microbiota tem sido amplamente questionada nas últimas décadas, principalmente pela ascensão de diagnósticos das patologias relacionadas ao glúten, sendo estas de característica autoimune ou não. Os mecanismos, as classes e as espécies dos microrganismos residentes possivelmente partícipes neste processo promoveram a elaboração do presente trabalho. Tendo como objetivo majoritariamente identificar nas evidências literárias atuais, o papel e a importância da microbiota na metabolização do glúten, assim como as principais famílias bacterianas participantes na metabolização do glúten e os mecanismos pelos quais estes microrganismos atuam na degradação das proteínas do glúten (gluteínas e gliadinas).

## 2 DESENVOLVIMENTO

O presente trabalho se classifica em uma revisão integrativa com busca das produções científicas nas bases de dados PubMed e Google Scholar, de artigos científicos publicados dentre os anos de 2000 e 2020, com a adoção de descritores (Mesh) "Glutens" AND "Microbiota", assim como (Mesh) "Glutens" AND "Metabolism". Com a pergunta norteadora: Quais são as atuais evidências científicas que comprovam o papel da microbiota humana na metabolização do glúten? Os artigos foram selecionados e analisados mediante a investigação de um pesquisador. Como critério de inclusão, foram incorporados estudos originais publicados dentro do tema em busca nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, que abordassem como assunto principal o papel da microbiota humana na metabolização do glúten e estivessem disponíveis na íntegra para leitura. Foram excluídos da integração estudos que não mencionaram glúten e/ou microbiota assim como estudos com mais de vinte anos de sua publicação.

## 3 RESULTADOS

Conforme os critérios de pesquisa elaborou-se um diagrama de fluxo PRISMA, na pesquisa de banco de dados (figura1). Classificaram-se os artigos conforme o tipo de pesquisa e nível de evidência (de 1 a 7). Assim, foram excluídos aqueles em que eram abordados estudos de caso, revisões narrativas e estudos *in vitro*.



**Figura 1:** Fluxograma PRISMA das etapas referente à busca de evidências nas bases de dados (MOHER *et al.*, 2009).

Foram encontrados 30 artigos nas bases de dados descritas, os resumos e os resultados de todos os artigos foram lidos na íntegra. A partir disso, dezessete arquivos foram excluídos por se tratarem de estudo *in vitro* ( $n = 1$ ), não serem um estudo original ( $n = 14$ ), não apresentarem um delineamento com dados passíveis de análise, ou cujo conteúdo não respondia à pergunta da pesquisa ( $n = 2$ ).

#### 4 DISCUSSÃO

A degradação do glúten teria início ainda durante a primeira infância. Fernández-Pérez *et al.* (2020) expõem a atividade degradadora de glúten no organismo humano ainda quando este tem seu primeiro contato com o meio externo e seu microbioma, tendo como foco de seu estudo indivíduos recém-nascidos. Por meio dos resultados, os autores sugerem que o trato digestivo humano possui as ferramentas necessárias para a hidrólise do glúten desde o nascimento, antes de iniciar a ingestão de glúten. Acredita-se ainda que essas proteases tenham origem microbiana, baseando-se no fato de que há existência de uma microbiota específica no mecônio humano, como *Lactobacillus rhamnosus* e *Rothia* sp, que mostram atividade hidrolítica, tanto como glutenase, quanto peptidase.

As relações imunoprotetoras da microbiota perante quadros inflamatórios foi amplamente discutida em alguns artigos revisados. Galipeau *et al.* (2015) observaram que ratos sensíveis ao glúten, com a microbiota formada principalmente por membros dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, e livre de patógenos oportunistas e de proteobactérias, mostraram atenuação dos marcadores de linfocitose intraepitelial induzida pelo glúten, assim como dos marcadores de citotoxicidade. Já em ratos desprovidos de microbiota, os resultados foram contrários, observando uma elevação da contagem de linfócitos intraepiteliais (IELs) após ingestão de glúten. Os autores argumentam, ainda, que o aumento reconhecido nos casos de doença celíaca é causado, parcialmente, por perturbações na ecologia microbiana intestinal, comprovado pelos dados que mostram que ratos tratados com antibióticos perinatais tiveram uma maior contagem de IELs quando alimentados com o glúten, por conta do aumento de *Proteobacteria* e diminuição de *Bacteroidetes* e *Actinobacteria*. (Galipeau *et al.*, 2015, Natividad *et al.*, 2009). Segundo Hansen *et al.* (2018), existe uma possível interação metabólica glúten-microbiota indicando que o metabolismo de carboidratos e sua absorção foram diminuídos após dieta com baixo teor de glúten, em comparação à dieta com alto teor da proteína.



Alguns estudos revisados ainda enfatizam as alterações benéficas ao organismo quando se administra enzimas ou microrganismos que comprovadamente atuam na metabolização do glúten, mostrando, assim, como o organismo depende desse arsenal microbiológico. Ido *et al.* (2018), esclarecem que a prolilendopeptidase derivada do fungo *Aspergillus niger* (AN-PEP), é capaz de degradar, em uma hora, praticamente todo o glúten presente no estômago. O estudo de Drabinska *et al.* (2014) também encontrou benefícios com a administração de probióticos, resultando em um aumento de *Bifidobacterium*, além de estabelecer um aumento da quantidade total do microbioma. À luz do exposto, pode-se crer que a disbiose é intimamente ligada a patologias decorrentes do metabolismo do glúten e que ela é a chave de sua patogenia e de seu próprio tratamento.

## 5 CONCLUSÃO

Os artigos revisados apresentaram níveis de evidência satisfatórios, com informações coerentes entre si. Foi evidente que o corpo humano, em determinados momentos da vida, é capaz de degradar alguns peptídeos do glúten, como a gliadina. Porém, acredita-se que a degradação desses peptídeos imunogênicos seja de origem simbiótica, sendo a microbiota intestinal a maior responsável pela atividade. Acredita-se também que a digestão e absorção de peptídeos provenientes do glúten sejam moduladas pela própria ingestão da proteína, e que ela atue como molécula reguladora da diversidade e quantidade de microrganismos da microbiota do TGI. Assim, compreende-se que há uma estreita relação da metabolização do glúten com a microbiota humana, sendo ela complexa e crucial, mas entende-se que são necessários maiores estudos acerca desta relação, a fim de identificar suas peculiaridades e utilizar seus benefícios no tratamento de doenças relacionadas ao glúten, como a doença celíaca.

## REFERÊNCIAS

FERNÁNDEZ-PÉREZ, Silvia *et al.* The Human digestive tract is capable of degrading gluten from birth. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 20, p. 7696, 2020.

DRABIŃSKA, Natalia *et al.* The effect of oligofructose-enriched inulin on faecal bacterial counts and microbiota-associated characteristics in celiac disease children following a gluten-free diet: Results of a randomized, placebo-controlled trial. **Nutrients**, v. 10, n. 2, p. 201, 2018.

GALIPEAU, Heather J. *et al.* Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice. **The American journal of pathology**, v. 185, n. 11, p. 2969-2982, 2015.

HANSEN, Lea BS *et al.* A low-gluten diet induces changes in the intestinal microbiome of healthy Danish adults. **Nature communications**, v. 9, n. 1, p. 1-13, 2018.

HAUSCH, Felix *et al.* Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, v. 283, n. 4, p. G996-G1003, 2002.



HOOPER, Lora V.; MIDTVEDT, Tore; GORDON, Jeffrey I. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annual review of nutrition*, v. 22, n. 1, p. 283-307, 2002.

IDO, Hiroki et al. Combination of gluten-digesting enzymes improved symptoms of non celiac gluten sensitivity: a randomized single-blind, placebo-controlled crossover study. **Clinical and translational gastroenterology**, v. 9, n. 9, 2018.

NATIVIDAD, Jane M. *et al.* Host responses to intestinal microbial antigens in gluten-sensitive mice. **PloS one**, v. 4, n. 7, p. e6472, 2009.

SAPONE, Anna *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC medicine*, v. 10, n. 1, p. 1-12, 2012.

WALKER, J. R. *et al.* Using protein-based motifs to stabilize peptides. *The Journal of peptide research*, v. 62, n. 5, p. 214-226, 2003.

WIESER, Herbert. Chemistry of gluten proteins. *Food microbiology*, v. 24, n. 2, p. 115-119, 2007.