

Super Saudável

Publicação da Yakult do Brasil - Ano XXI - Nº 89 - janeiro a março/2021

20
anos

A EVOLUÇÃO DA MEDICINA EM BENEFÍCIO DA VIDA

100%

suco de maçã

sem adição de açúcares*
e conservantes



*Contém açúcares próprios dos ingredientes.
Este não é um alimento baixo ou reduzido em valor energético.

Saúde Global em Harmonia

Yakult

CARTA DO EDITOR

A revista Super Saudável foi criada pela Yakult do Brasil em março de 2001 com o objetivo de ser um canal de comunicação e compartilhamento de informações de saúde para profissionais da área. A árdua tarefa de conquistar leitores que já eram especialistas em saúde foi tratada com seriedade desde o início, tanto pelos profissionais da Yakult que compõem o Conselho Editorial quanto pelos diferentes repórteres que nos ajudaram a construir essa história de sucesso. Ao longo dessas duas décadas, trabalhamos para transformar a Super Saudável em uma referência na área, mantendo o compromisso do fundador da Yakult – o Dr. Minoru Shirota – de ajudar a melhorar a saúde das pessoas.

É com muito orgulho que entregamos aos nossos leitores essa edição especial de 20 anos, por meio da qual homenageamos todas as nossas fontes, tão fundamentais para que possamos entregar informações de qualidade; e todos os nossos leitores, sem os quais não teríamos razão de existir. Meu sincero agradecimento aos médicos, pesquisadores, professores e especialistas que nos ajudam nessa importante tarefa de divulgar a Ciência e abordar prevenção de doenças, microbiota intestinal, estudos científicos, tratamentos inovadores e tantos outros temas fundamentais para que todos tenham uma vida mais saudável!

Para esta edição especial, escolhemos pautas que julgamos relevantes neste momento – em meio a tantas outras de igual importância. Nossa meta é manter a essência da revista Super Saudável como uma publicação diferenciada e inovadora, oferecendo espaço para profissionais e pesquisadores brasileiros que trabalham arduamente pela vida. Temos clareza da nossa responsabilidade ao transmitir informações confiáveis nestes tempos em que as notícias circulam de maneira rápida e descontrolada, e seguiremos mantendo nosso compromisso com a Ciência, a vida, a saúde e a felicidade das pessoas. Boa leitura!

Adenilde Bringel
Editora

4 MEDICINA DE PRECISÃO

Esse novo conceito de cuidado ganha forças em todo o mundo ao propor um atendimento mais direcionado que leva em consideração dados clínicos e genéticos, estilo de vida e fatores ambientais

8 INOVAÇÕES EM ONCOLOGIA

Com novas tecnologias que permitem diagnóstico precoce e tratamentos mais direcionados, a Medicina vem ganhando, cada vez mais, a batalha contra os diferentes tipos de câncer

12 TECNOLOGIA NA SAÚDE

Os avanços tecnológicos já permitem impressões de próteses e órteses em 3D e cirurgias com maior precisão e, no futuro, possibilitarão até a produção de órgãos artificiais em laboratório

16 O DESAFIO DA COVID-19

A pandemia que parou o planeta trouxe grandes desafios para médicos e cientistas, desde o atendimento dos doentes até a busca por tratamentos e por uma vacina eficaz

Ilton Barbosa



ENTREVISTA DO MÊS 18

O presidente da Yakult do Brasil, **Atsushi Nemoto**, conta porque a empresa mantém a revista Super Saudável, inserida na missão e na filosofia da multinacional criada em 1935, no Japão

MICROBIOTA E PROBIÓTICOS 20

Os últimos 20 anos foram marcantes em estudos e conhecimento a respeito do universo de microrganismos que compõem o microbioma humano, fundamentais para situações de saúde e doença

L. CASEI SHIROTA 26

Milhares de estudos têm demonstrado os benefícios da cepa da Yakult para o sistema gastrointestinal e a imunidade, o controle de doenças metabólicas, o câncer e outras enfermidades

EXPEDIENTE

A revista Super Saudável é uma publicação da Yakult SA Indústria e Comércio dirigida a médicos, nutricionistas, técnicos e funcionários.

Coordenação geral: Atsushi Nemoto
Produção editorial e visual: Companhia de Imprensa
Divisão Publicações – Telefone (11) 4432-4000
Editora responsável: Adenilde Bringel – MTB 16.649
adbringel@companhiadeimprensa.com.br

Editoração eletrônica: Companhia de Imprensa
Designer gráfico: Silmara Falcão
Capa: Depositphotos/Montagem – Imagens de Sabelskaya e Trinity
Impressão: Gráfica Plural – Telefone (11) 4512-9572
Cartas e contatos: Yakult SA Indústria e Comércio
Rua Porangaba, 170 – Bosque da Saúde – São Paulo
CEP 04136-020 – Telefone 0800 0131260 – www.yakult.com.br
Cartas para a Redação: Rua José Versolato, 111 – Cj 1024
Bloco B – Centro – São Bernardo do Campo – SP – CEP 09750-730

DIREITOS RESERVADOS
É proibida a reprodução total ou parcial sem prévia autorização da Companhia de Imprensa Divisão Publicações e da Yakult do Brasil.

UM NOVO OLHAR SOBRE O

ESSE NOVO
CONCEITO
PRECONIZA
ATENDIMENTOS
MUITO MAIS
ASSERTIVOS,
MELHOR
DIAGNÓSTICO E
RESPOSTA MAIS
EFETIVA ÀS
ABORDAGENS
TERAPÊUTICAS

Por **Fernanda Ortiz**
Especial para Super Saudável

Os recentes avanços na Ciência, nas tecnologias computacionais e na compreensão mais aprofundada das doenças e da biologia molecular possibilitaram um crescimento exponencial de dados, viabilizando resultados muito promissores no diagnóstico e tratamento de inúmeras enfermidades. Com o sequenciamento do genoma humano no início do século 21 – que desvendou informações sobre os genes, suas funções específicas, mutações e vias de sinalização – foi possível pensar em novas estratégias de saúde por meio de um atendimento mais personalizado. Apresentada como o primeiro conceito do cuidado paciente-específico com o lançamento do programa Precision Medicine Initiative, em 2015, nos Estados Unidos, a Medicina de Precisão ganhou forças em todo o mundo ao propor o atendimento mais direcionado, que leva em consideração a variabilidade de dados clínicos e genéticos, o estilo de vida e os fatores ambientais, classificando os indivíduos em subpopulações que se diferem na predisposição a certas doenças para determinar

ações de prevenção, diagnósticos mais eficientes e melhor resposta terapêutica.

Diferentemente do modelo tradicional que utiliza um tratamento universal para todos os indivíduos na maioria das doenças, na Medicina de Precisão a abordagem é alvo-direcionada. “Ao ampliar o conceito da prática médica para além das informações dos achados clínicos e do conhecimento técnico de cada especialista, o atendimento deixa de ser conduzido para um modelo padrão. Um exemplo é a hipertensão, em que um mesmo medicamento pode ser indicado para todos os pacientes, que podem ou não apresentar resposta positiva. Com isso, acabam os processos de tentativa e erro para a melhor abordagem e passamos a atuar com estratégias mais assertivas”, define a médica Iscia Lopes Cendes, professora titular e chefe do Laboratório de Genética Molecular da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp) e membro do Comitê Gestor da Iniciativa Brasileira de Medicina de Precisão.

O que há de novo nesse modelo é a disponibilidade de informação sobre o perfil genético, assim como a forma que se relaciona com o surgimento

AÇÕES DE PREVENÇÃO DESDE A

Apesar das inúmeras vantagens, a Medicina de Precisão não deve ser vista ou empregada exclusivamente para a indicação de medicamentos e melhores tratamentos terapêuticos, porque o conceito vai muito além desses benefícios. “As estratégias de estratificação de riscos para quem tem indicativos de desenvolvimento de enfermidades é importante, pois, além de prevenir doenças tão debilitantes do adulto, como diabetes, obesidade, hipertensão, doenças cardiovasculares e câncer, diminui gastos médicos e hospitalares, desonerando especialmente os sistemas públicos de saúde”, acentua a médica Iscia Lopes Cendes. Com o uso dessas informações, as ações de prevenção podem ter início logo na primeira infância, com o pediatra definindo melhores estratégias para que a criança tenha hábitos mais saudáveis ao longo da vida, evitando doenças preveníveis.



PACIENTE

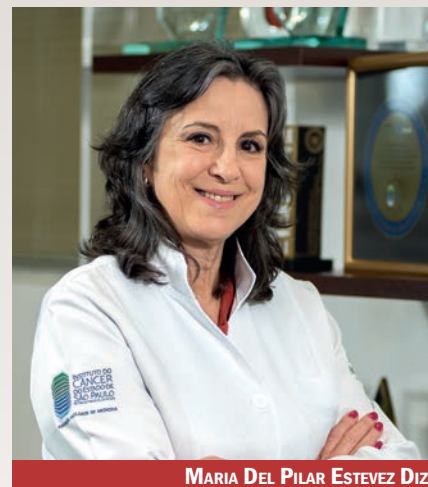
de doenças e como responde às terapias disponíveis. Entretanto, a professora destaca que os dados genômicos caracterizam apenas uma das camadas de base da Medicina de Precisão, que deve englobar o perfil ‘multi-ômico’ – composição genética em combinação com outros fatores que incluem análises transcriptômicas, metabolômicas, proteômicas e lipidiômicas –, assim como as modificações epigenéticas, a saúde do microbioma, os sinais e sintomas, o estilo e os hábitos de vida. “Além disso, deve trazer grandes coortes da população com registros em nível de resolução e evolução do ponto de vista prospectivo, de bases fisiológicas e metabólicas contínuas, como oxigenação, pressão arterial e concentração de glicose”, detalha. Desta forma, será possível determinar o perfil do ser saudável e do que é considerado padrão de normalidade para identificar o que está errado, chegar a um melhor diagnóstico e compreender o comportamento das doenças e a terapêutica que trará melhor resposta.



Divulgação

ISCIA LOPES CENDES

Para coletar, analisar e processar esse volume de dados, as ferramentas tecnológicas serão determinantes. A professora da Unicamp ressalta que apenas com os avanços digitais será possível realizar a Medicina de Precisão, a exemplo de *Big Data* com coleta, análise e interpretação de grandes volumes de dados médicos e científicos multicêntricos; *Digital Health*, por meio do uso de biossensores e outros equipamentos para obtenção de dados no



Ilton Barbosa

MARIA DEL PILAR ESTEVEZ DIZ

formato digital; *Data Science*, para desenvolvimento de protocolos de aquisição, organização, integração e análise; e *Open Science*, com soluções em armazenamento, segurança, acesso e compartilhamento responsável dos dados. “Todas essas informações serão processadas em algoritmos matemáticos para estabelecer os padrões, identificando as subpopulações que se diferem na propensão a determinada doença ou tratamento”, descreve.

PRIMEIRA INFÂNCIA

Na prática, quando há indicativo de determinada doença baseado nos dados da subpopulação na qual o paciente se enquadra, o especialista tem condições de se aprofundar de forma mais direcionada para identificar o alvo e a escolha terapêutica. Nos pacientes com indicativo de câncer, por exemplo, o processo segue com uma análise microscópica do tecido do órgão afetado ou do sangue, por meio de biópsia. Se a neoplasia for comprovada, é solicitado mapeamento genético do tumor, que identificará e analisará os alvos moleculares – genes e proteínas adulteradas que interferem na divisão celular e causam o crescimento descontrolado do tumor. “Com essa abordagem mais específica e direcionada, os resultados são mais acurados. Entretanto, é determinante que se conheça melhor as neoplasias para identificar a classificação dos tumores de acordo com sua informação genômica, pois só quando se entende suas características e mutações é possível usar os dados coletados direcionando abordagens com maior munção de combate”, orienta a médica oncologista Maria Del Pilar Estevez Diz, docente da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e diretora oncológica do Instituto de Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

Com o mapeamento genético e a incorporação dos dados da biologia molecular à evolução clínica desse grupo de doenças é possível desenhar estudos clínicos mais robustos, nos quais biomarcadores de diagnóstico, abordagens terapêuticas e medicações são testados visando mais chances de sucesso. “O maior número de informações captadas amplia as perspectivas de prevenção, diagnóstico, personalização de protocolos e resposta, o que não significa eliminar terapias convencionais, mas encontrar, dentre todos os tratamentos disponíveis, o melhor para o paciente na condição em que se apresenta”, ressalta a oncologista, ao acrescentar que o mesmo vale para os riscos em decorrência da hereditariedade ao câncer. Mesmo que a abordagem esteja em estágio muito inicial e que o câncer seja o principal alvo da Medicina de Precisão, nem todos os exames genéticos ou medicamentos atualmente disponíveis, que possibilitariam sua adoção, estão incluídos no rol de procedimentos da rede pública de saúde. Essa limitação torna a implantação da Medicina de Precisão um grande desafio para beneficiar a maior parte da população, o que também depende de novas pesquisas e de investimentos em várias áreas.

O MEDICAMENTO CORRETO PARA CADA

A farmacogenética (ou farmacogenômica) se destaca como um dos pilares para a implantação da Medicina de Precisão. Impulsionada pelos avanços recentes da genômica, a área busca identificar variações genéticas individuais que afetem o metabolismo ou o mecanismo de ação dos medicamentos e podem comprometer sua eficácia ou segurança. Ao identificar as variantes genéticas em farmacogenes que controlam a absorção, distribuição, metabolização e excreção dos medicamentos, a farmacogenética pode nortear a escolha de tratamentos mais direcionados, específicos e com melhor resposta para determinado perfil genético, criando um paradigma de prescrição baseado nas características individuais. Com isso, oferece subsídios para a efetivação de tratamentos mais personalizados.

A eficácia e a toxicidade dos medicamentos, quando usados com a mesma posologia e quantidade para todos, podem variar entre indivíduos de determinada população – com apresentação de reações adversas (ou não) e respostas mais ou menos eficazes. “Com a farma-

cogenética, teremos como reconhecer a diversidade das características genéticas de interesse de resposta para um determinado medicamento. Considerando isso, o médico passará a adotar um protocolo de tratamento mais assertivo ao prescrever um medicamento alvo com as doses ajustadas de acordo com as características genéticas do paciente, visando melhor resposta terapêutica”, explica o professor doutor Guilherme Suarez-Kurtz, pesquisador do Instituto Nacional de Câncer (INCA) e coordenador geral da Rede Nacional de Farmacogenética (Refargen). Desta forma, amplia-se a relação entre eficácia terapêutica e risco, melhora o custo do medicamento e o benefício oferecido.

Somente a partir do momento em que a Medicina de Precisão oferecer o perfil dos subgrupos é que se poderá começar a desenvolver medicamentos específicos para aquele determinado perfil de população. “O primeiro passo é identificar quais genes afetam a resposta terapêutica e, na sequência, por meio da farmacocinética, entender como o organismo atua sobre as moléculas dos



GUILHERME SUAREZ-KURTZ

medicamentos em relação à absorção, eliminação e metabolização. Só depois dessas informações poderemos chegar aos efeitos terapêuticos e às reações adversas, que chamamos de farmacodinâmica”, detalha o coordenador do Refargen. Embora pareça um processo relativamente simples, inúmeras alterações podem prejudicar a resposta, como quando polimorfismos (variantes genéticas) afetam os genes que controlam a eliminação do medicamento e, como consequência, aumentam a quantidade

PROGRAMA NACIONAL DE GENÔMICA E SAÚDE DE PRECISÃO



FERNANDA DE NEGRI

Desde que foi lançada, os debates e estudos sobre Medicina de Precisão foram ampliados para diversas localidades. Apesar de ainda não ser uma prática muito disseminada no Brasil, o modelo está em plena atividade em importantes frentes de pesquisa, com destaque para o Brazilian Initiative on Precision Medicine (BIPMed), primeiro banco público de dados genômicos nacional que vem reunindo informações de estudos realizados por Centros de Pesquisa, Inovação e Difusão (Cepids) apoiados pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e sediados na Unicamp e na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP). Entretanto, o Brasil, assim como acontece em vários outros países, ainda está engatinhando no debate sobre a aplicação desse novo modelo de Medicina. “O primeiro passo é seguir investindo em pesquisa para compreender como a diversidade genética da população brasileira pode ou não ter relação com as doenças mais prevalentes no País”, afirma a professora doutora Fernanda de Negri, pesquisadora e coordenadora do Centro de Pesquisa em Ciência, Tecnologia e Sociedade do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea).

Para isso, além dos estudos realizados em universidades públicas, uma iniciativa do Governo Federal sinaliza a importância das discussões. Lançado em outubro, o Programa

INDIVÍDUO

da droga no organismo e sua concentração na biofase, produzindo um intenso efeito farmacológico que pode levar à ocorrência de reações adversas.

O pesquisador enfatiza, ainda, que nem todos os medicamentos podem ser desenvolvidos a partir da farmacogenética. Uma condição essencial para ser útil na prática clínica é que a variabilidade de resposta entre os pacientes decorra principalmente de fatores genéticos, afetando a eficácia ou a toxicidade. “Portanto, quando outros fatores como doenças associadas, alterações funcionais, alcoolismo, tabagismo ou hábitos de vida interferem na resposta ao medicamento, o impacto da farmacogenética será relativamente menor”, ressalta, ao completar que a implementação da farmacogenética na prática clínica requer validação da importância das variantes genéticas que afetam o efeito farmacológico na população alvo, considerando diversidade genética, heterogeneidade e miscigenação.

INVESTIGAÇÃO ACADÊMICA

No Brasil, como acontece na maioria dos países, o maior volume da farmacogenética está concentrado na investigação acadêmi-

ca, com maior prevalência para o tratamento do câncer. As pesquisas têm como foco genotipar pacientes para determinados marcadores biogenéticos e consequente modificação na conduta terapêutica. Entre os estudos de relevância no País, o INCA implantou, em 2019, um programa de testes farmacogenéticos com drogas das classes tiopurinas, para leucemia linfoblástica aguda; irinotecano e fluoropirimidinas, usadas no tratamento do câncer colorretal. “Realizado com pacientes do INCA e de outras sete instituições, validamos os métodos de genotipagem dos polimorfismos e a inferência dos fenótipos farmacocinéticos. Com os resultados, podemos orientar os médicos que acompanham esses pacientes sobre ajustes individuais de doses para melhor resposta”, acentua o médico Guilherme Suarez-Kurtz.



Nacional de Genômica e Saúde de Precisão (Genomas Brasil) tem o objetivo de alinhar o conhecimento sobre as variações genéticas típicas da população brasileira possibilitando, futuramente, o acesso a tratamentos personalizados no Sistema Único de Saúde (SUS). A médica Iscia Lopes Cendes, que coordena um dos Cepids apoiados pela FAPESP, enfatiza que a criação de políticas públicas brasileiras ampliará a atuação, o espaço de discussão e o intercâmbio com centros de pesquisa no exterior. “Atualmente, somos o único País da América Latina a ter uma diretriz específica voltada à Medicina de Precisão. Essa atuação fortalece o desenvolvimento da pesquisa, possibilita uma

maior rede de compartilhamento de dados científicos de diversas áreas e evidencia o potencial de utilização para estudos populacionais do sistema de saúde brasileiro, considerado o maior fornecedor global de informações de saúde no mundo em termos de volume de dados”, acrescenta.

Mesmo com os benefícios resultantes de diagnósticos mais precisos, terapias mais eficientes e aumento da expectativa de vida dos pacientes, o fato é que ainda não se pode afirmar se os altos custos envolvidos com o desenvolvimento desse modelo possibilitarão sua implantação no SUS. A pesquisadora do Ipea reforça que, para que a Medicina de Precisão possa

ser amplamente utilizada – o que inclui testes genéticos para um maior número de usuários e medicamentos de alto custo com eficácia comprovada – é necessário aprimorar o modelo de regulação da saúde complementar, assim como a análise de custo-efetividade na avaliação das tecnologias a serem incorporadas ao sistema. “Isso requer que um aparato regulatório acompanhe de perto os desenvolvimentos científicos e tenha agilidade na análise, aprovação e incorporação, com o objetivo de determinar se os riscos relacionados ao exercício dessas novas tecnologias podem ser aliados para a melhor eficiência do sistema público de saúde”, sinaliza. ♦

EVOLUÇÃO NO COMBATE AO

DIAGNÓSTICO
PRECOCE, NOVOS
FÁRMACOS E
TRATAMENTOS
MAIS PRECISOS
FORTALECEM A
LUTA CONTRA
A DOENÇA

*Fernanda Ortiz
Especial para Super Saudável*

Além das intervenções propostas pela Medicina de Precisão, nas últimas décadas houve uma revolução no diagnóstico e tratamento do câncer. Os avanços científicos e tecnológicos conferem uma nova perspectiva no combate à doença graças aos biomarcadores de diagnóstico precoce, novos fármacos que impulsionam o sistema imune e tratamentos inovadores, menos invasivos e com menor toxicidade, que controlam a progressão dos tumores, reduzem efeitos colaterais, melhoram a qualidade de vida dos pacientes e, consequentemente, reduzem os altos custos gerados em todo esse processo. Ao fortalecer o arsenal terapêutico para além dos tratamentos convencionais há melhores expectativas para os indivíduos acometidos por esse grupo de doenças que não para de crescer em todo o mundo. Só no Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA), devem ser registrados 625 mil novos casos a cada ano no triênio 2020-2022, impulsionados especialmente pelo aumento na expectativa de vida e por hábitos não saudáveis como tabagismo, consumo de álcool, sedentarismo, obesidade e dietas deficientes em nutrientes.

Durante décadas, o tratamento do câncer se limitou a três modalidades: remoção cirúrgica do tumor, radioterapia e quimioterapia. Todas seguem amplamente utilizadas, mas nem sempre são capazes de conter o desenvolvimento da doença, principalmente se for descoberta em es-

tágio mais avançado. “A evolução da Ciência na Medicina Oncológica, aliada a um maior conhecimento da biologia tumoral, permitiu o desenvolvimento de novas terapias. Neste sentido, a imunoterapia vem se destacando como a grande revolução no tratamento do câncer e já é considerada o quarto pilar terapêutico no combate à doença”, aponta o professor doutor Wagner José Fávaro, docente do Departamento de Biologia Estrutural e Funcional e coordenador do Laboratório de Carcinogênese Urogenital e Imunoterapia (LCURGIM) no Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (IB-Unicamp). Apesar de não ser um tratamento recente, o avanço das pesquisas tem tornado as imunoterapias altamente precisas e eficazes na produção de anticorpos para combater as células cancerígenas.

Diferentemente dos mecanismos de ação induzidos pela quimioterapia, que tem como foco atacar diretamente as células tumorais, a imunoterapia auxilia o próprio sistema imunológico a reconhecer, ativar e matar a célula cancerígena. No entanto, estimular o sistema de defesa é um processo complexo e, mesmo que as indicações pela imunoterapia venham crescendo de forma significativa, o tratamento não consegue ser eficaz para todos. “Além de serem muito caros e com acesso restrito na rede pública – atualmente disponíveis apenas para melanoma em estágio avançado não cirúrgico e metastático –, o grande desafio é determinar qual paciente, de acordo com as características e localização do tumor, pode ser beneficiado por algum imunoterápico”, descreve o pesquisador do INCA, Martín Hernán Bonamino, que faz parte da coordenação da Rede Fio-Câncer da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz). No melanoma, por exemplo, com muita sorte, entre 40% e 50% dos pacientes devem responder ao tratamento. Por isso, é preciso ter elementos que embasem a melhor tomada de decisão para oferecer a terapia mais adequada e com chances de sucesso evitando, inclusive, perda de recursos importantes.



CÂNCER



WAGNER JOSÉ FÁVARO

O uso da imunoterapia tem impulsionado pesquisadores e acumulado resultados animadores, especialmente com as terapias com *CAR-T cells*, que têm se destacado como um dos avanços mais importantes nesse campo da Ciência. Nos Estados Unidos, a Food and Drug Administration (FDA) liberou a terapia para uso comercial em 2018. Nessa linha de terapia em que todo processo é realizado *in vitro*, o linfócito do tipo T, responsável pela defesa contra patógenos, é coletado do sangue do paciente por meio de um procedimento denominado leucoferese, que seleciona as células brancas. Após a coleta, as células são geneticamente alteradas através do uso de um vírus para incluir um gene sintético que contém um receptor quimérico (CAR), passando então a reconhecer e destruir as células cancerígenas. “Feito esse processo, as células são multiplicadas de acordo com a necessidade e infundidas de volta no paciente, com objetivo de reprogramarem as próprias células do organismo contra a doença”, detalha o pesquisador Martín Hernán Bonamino.

Com altos custos, a produção das *CAR-T cells* e as despesas hospitalares as-



MARTÍN HERNÁN BONAMINO

sociadas podem chegar a US\$ 1 milhão por paciente, por isso, plataformas brasileiras têm trabalhado protocolos que viabilizem técnicas mais acessíveis e, portanto, disponíveis para o maior número de doentes. Com uma nova abordagem, pesquisadores do INCA têm inovado no processo de terapia com as *CAR-T cells* ao utilizar fragmentos não infecciosos de DNA em substituição a um vírus, para manipular a célula do sistema imune e promover a mudança genética. “Estamos entre os primeiros grupos fora dos Estados Unidos e da Europa a conseguir levar o gene CAR para o núcleo da célula sem usar o vírus, o que traz uma série de vantagens potenciais que estamos explorando, entre as quais a redução no custo de produção, já que o tempo de preparo das células pode chegar a cair de três semanas para um dia. Isso, sem dúvida, é fantástico”, destaca o pesquisador da Rede Fio-Câncer. Atualmente, a maioria dos protocolos submetidos a esse tipo de terapia tem sido direcionada para neoplasias hematológicas, como leucemias e linfomas, uma vez que a eficácia do método depende da existência de um alvo no tumor, que nesses tipos de câncer são mais fáceis de serem localizados.

Fotos: Divulgação

IMUNOTERAPIA 100% BRASILEIRA

Um novo medicamento intravesical com propriedades antitumorais e imunológicas, e menos agressivo para o tratamento do câncer de bexiga não músculo-invasivo, foi desenvolvido por pesquisadores do Laboratório de Carcinogênese Urogenital e Imunoterapia da Unicamp. O composto nanométrico denominado *OncoTherad* é menos tóxico que os tratamentos convencionais, tem alta efetividade e é administrado em concentrações menores, quando comparado aos quimioterápicos. O ensaio clínico realizado em parceria com o Ambulatório de Urologia do Hospital Municipal de Paulínia, no interior de São Paulo, apresentou taxa de sucesso de 80%, atestando a eficácia do medicamento para o tratamento da neoplasia, descrita como um dos tumores malignos mais prevalentes do trato urinário e que acomete principalmente idosos, comprometendo muito a qualidade de vida.

Atualmente, a única terapia disponível para o câncer de bexiga é a ONCO BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) – vacina do bacilo atenuado –, que causa inúmeros efeitos colaterais e recidivas entre 40% e 50% dos pacientes, podendo resultar na cistectomia radical. Por acometer uma faixa etária mais avançada e com comorbidades associadas, a cirurgia é proscrita e a quimioterapia falha em 80% dos casos. Assim, o nanofármaco chega como uma alternativa para esses pacientes. “Ao estimular a produção de proteínas de células de defesa, o composto nanométrico de fosfato e sais metálicos potencializa a ação imune, resultando em um maior efeito terapêutico, principalmente quando comparado ao tratamento convencional. Isso acontece porque o composto ativa os receptores do sistema imunológico – os chamados *Toll-like receptors* (TLRs) –, que reconhecem os patógenos e desencadeiam uma resposta imune para atacar o tumor”, descreve o professor Wagner José Fávaro, um dos líderes da pesquisa.

Com mais de uma década de estudos, resultados promissores nos modelos pré-clínicos e em uma formulação específica para Medicina Veterinária (com





IMUNOTERAPIA 100% BRASILEIRA

índice de 88% de redução tumoral), os ensaios clínicos evoluíram para pacientes com câncer de bexiga recidiva sem perspectiva terapêutica, que falharam no tratamento convencional. O estudo em parceria com o Hospital Municipal de Paulínia acompanhou 29 pacientes – 18 homens e 11 mulheres – por dois anos, oferecendo a imunoterapia sem medicações associadas. “Como resultado, 80% dos pacientes tiveram resposta completa ao tratamento e os outros 20% apresentaram recidivas, no entanto, com o tumor com grau de agressividade muito menor e que pôde ser removido por meio de raspagem da lesão”, comemora o pesquisador. Com efeitos colaterais leves a moderados, sem exigir internação ou descontinuidade de tratamento, e sem óbito, tais resultados comprovaram a eficácia do medicamento.

Atualmente associado à quimioterapia, o nanofármaco tem sido testado em pacientes compassivos com tumores colorretal, de mama triplo negativo HER-2, de pâncreas e de pulmão não pequenas células. “Os resultados iniciais demonstram que o medicamento tem atuado como um adjuvante capaz de potencializar a quimioterapia nos tumores metastáticos e, consequentemente, melhorar a qualidade de vida desses pacientes”, comenta o professor Wagner José Fávaro. Com patente depositada no Brasil, nos Estados Unidos e no Bloco Europeu, os pesquisadores buscam agora a autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e da FDA, órgãos reguladores no Brasil e nos Estados Unidos, respectivamente – que garantem a segurança, eficácia e comercialização do medicamento. Para isso, o mesmo protocolo deverá ser aplicado em ensaios clínicos multicêntricos multinacionais.

RADIOLOGIA INTERVENCIONISTA

Com procedimentos minimamente invasivos que diminuem a mortalidade e aumentam a qualidade de vida dos pacientes, a Radiologia (ou Oncologia) Intervencionista tem se destacado nos últimos anos como um importante pilar no tratamento do câncer. Com taxas de sucesso significativas, a modalidade utiliza os recursos da Radiologia – radiografia, tomografia computadorizada, angiografia e ultrassonografia – para diagnóstico e tratamento de neoplasias. Associando princípios clínicos e cirúrgicos através do monitoramento simultâneo com exames de imagem, a técnica possibilita realizar procedimentos sem incisões, mais seguros, eficazes e pouco dolorosos, que reduzem a taxa de complicações, internações e, consequentemente, o tempo de recuperação.

Além das biópsias percutâneas para procedimentos diagnósticos, um dos tratamentos curativos realizados pela Radiologia Intervencionista é a ablação de tumores por radiofrequência, oferecida em poucos centros especializados no Brasil. Nesta técnica minimamente invasiva, sob anestesia geral ou local, uma agulha guiada por imagem de



PAULA NICOLE VIEIRA PINTO BARBOSA

Arquivo ACCamargo

tomografia computadorizada e/ou ultrassonografia é inserida até o interior do tumor. “Classificadas como térmicas e indicadas de acordo com cada caso, as técnicas de ablação tecidual são caracterizadas pela radioablação, quando o calor gerado pela agulha promove uma queimadura circunferencial e causa a necrose celular; ou por crioablação que congela o tumor, destruindo a capacidade de expansão da lesão”, explica a

SENSOR DE BAIXO CUSTO PARA IDENTIFICAR CÂNCER DE

Com o aumento crescente nos casos de câncer há um grande esforço para o desenvolvimento de novos métodos para detecção de biomarcadores que facilitem o diagnóstico da doença, possibilitando tratamentos precoces e com maiores chances de sucesso. Para proteínas, existe técnica amplamente disponível em muitos dos laboratórios de análises clínicas (imunoensaio ELISA). No entanto, para DNA/RNA e microRNA (miRNA), o acesso às técnicas de detecção (PCR ou RT-PCR) – testes moleculares – ainda é bem limitado. Com objetivo de ampliar o acesso, um grupo de pesquisadores da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), em parceria com o Centro de Pesquisa em Oncologia Molecular (CPOM) do Hospital de Amor de Barretos, criou um sensor eletroquímico descartável, de baixo custo e fácil produção para detectar microRNAs. O estudo foi realizado com câncer de cabeça e pescoço.

Com maior incidência em homens acima

de 60 anos e tendo como principais fatores de risco o tabagismo, o consumo de álcool e a infecção pelo HPV (*Papillomavírus humano*), o câncer de cabeça e pescoço engloba tumores que atingem a mucosa da via aerodigestiva superior – compreendida por cavidade nasal, seios da face, boca, laringe e faringe. Segundo o INCA, aproximadamente 41 mil novos casos são diagnosticados por ano, caracterizando-se como o segundo tipo de câncer com maior incidência na população masculina e o quinto grupo de tumores no Brasil. “Pensando nas características dos sintomas e no tratamento, mais do que na descoberta de fármacos e mecanismos de cura, é fundamental identificar o tumor em estágios iniciais, o que reforça a importância do diagnóstico precoce”, afirma o professor doutor Ronaldo Censi Faria, pesquisador do Laboratório de Bioanalítica e Eletroanalítica (LaBiE) e docente do Departamento de Química da UFSCar.

O sensor objetiva detectar o microRNA-203

COMO OPÇÃO NO TRATAMENTO

médica Paula Nicole Vieira Pinto Barbosa, do Departamento de Diagnóstico por Imagem do A.C. Camargo Cancer Center, em São Paulo. Como a agressão do tratamento é apenas local, as ablações térmicas permitem que o paciente tenha alta hospitalar no dia seguinte ao procedimento.

Essas terapias têm o objetivo curativo em algumas neoplasias primárias, bem como o controle local de doença oligometastática com metástases de baixo volume. “As principais indicações são para neoplasias malignas primárias do fígado (hepatocarcinomas) de até 3cm, metástases de cólon, tumores renais primários com até 4cm, lesões benignas que aumentam o volume da tireoide, como o bócio multinodular; miomas uterinos e tumores ósseos benignos, como o osteoma osteoide”, informa a médica. Entre os beneficiados estão pacientes com tumores não passíveis de ressecção cirúrgica por diversos fatores, como localização desfavorável, doença multifocal, órgão com função limítrofe, múltiplas comorbidades e alto risco cirúrgico.

Combinada ou não com outras abordagens, a Radiologia Intervencionista pode até substituir os tratamentos convencionais em determinados casos. “Para o osteoma osteoide, por exemplo, é considerado padrão ouro; para algumas lesões renais em estágio inicial e hepáticas pequenas pode substituir com segurança a cirurgia, apresentando as mesmas taxas de sucesso, com menor morbidade e aumento da sobrevida”, destaca a radiologista. Os procedimentos podem ser reali-

zados de forma simultânea no centro cirúrgico como parte de um procedimento em andamento, a exemplo das ressecções hepáticas, em que cirurgião e radiologista tratam conjuntamente lesões diferentes no paciente. Os métodos também podem ser aplicados nas terapias subsequentes, como a quimioembolização, um procedimento endovascular com injeção de quimioterápico e partículas embolizantes que amplia as possibilidades terapêuticas causando efeito sinérgico.

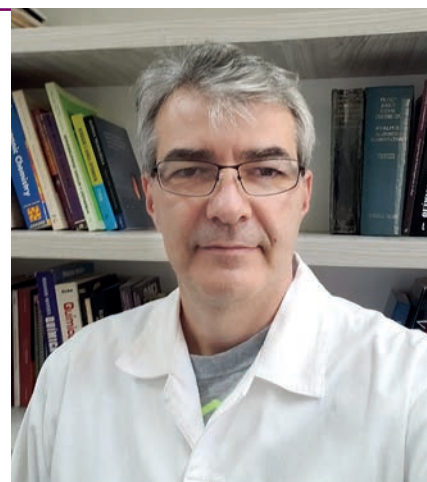
Segundo a literatura, tais abordagens apresentam taxas excelentes de sucesso e de redução de complicações, que variam de acordo com o tipo de lesão e de tratamento. “Os benefícios são inúmeros, pois, tanto a radioablação como a crioablação são poupadores de tecido normal funcionante, reduzem ressecção desnecessária, ampliam as possibilidades terapêuticas e diminuem a chance de perda funcional do órgão”, comenta a médica Paula Nicole Vieira Pinto Barbosa. Por serem minimamente invasivos, os métodos apresentam pós-operatório tranquilo, inclusive em ablações de tireoide, miomas uterinos e osteoma osteoide, em que o paciente pode ter alta no mesmo dia do procedimento. A especialista destaca que, dentro da Radiologia Intervencionista, há ainda outras técnicas recentes com expectativas promissoras, como a radioembolização – que aplica microesferas radioativas diretamente na rede vascular do tumor; e vertebroplastias – realizadas via percutânea para tratamento de fraturas dos corpos vertebrais com o propósito de reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

CABEÇA E PESCOÇO

(miRNA-203), um tipo de biomarcador que pode indicar a presença de tumores na região da cabeça e do pescoço. Com tecnologia de baixo custo e facilidade de portabilidade e manufatura, os sensores eletroquímicos foram produzidos com materiais descartáveis, tais como folhas de poliéster (transparência para impressora a laser), adesivos de vinil, máscaras de polaseal (específicas para plastificação), tintas poliméricas condutoras de carbono e eletrodo de prata/cloreto de prata (Ag/AgCl). “Todos os eletrodos presentes no sensor foram produzidos por meio da técnica de serigrafia e apresentaram a mesma precisão dos diagnósticos mais sofisticados”, comenta o pesquisador. Com tempo total de análise de uma hora e instrumentação que pode ser portátil, a técnica é muito similar aos dispositivos de medição de glicose em termos de instrumentação.

Para desenvolver a tecnologia foram ana-

lisadas 18 amostras de pacientes – grupos controle e com diagnóstico –, coletadas pela equipe do Hospital de Amor de Barretos. Ao medir a presença do biomarcador nas amostras, o sensor foi capaz de identificar que a quantidade da molécula era diferente entre os indivíduos saudáveis e com a neoplasia. “O miRNA-203 foi detectado em amostras de linfonodos por meio de ensaios com partículas magnéticas, nanopartículas de ouro e sondas de DNA, que possibilitaram a captura do biomarcador e sua inserção no dispositivo, que é medido eletroquimicamente gerando uma resposta quando o paciente é portador da doença”, descreve o professor Ronaldo Censi Faria. Para atestar a eficácia, os pesquisadores compararam os achados com dados de pacientes submetidos anteriormente ao método padrão-ouro RT-PCR – que é caro e utiliza ultrassonografia e ressonância magnética –, validando a aplica-



RONALDO CENSI FARIA

bilidade do dispositivo. Segundo o docente, novos investimentos são fundamentais para aprimorar o dispositivo, especialmente na área eletrônica, tornando-o mais compacto, e também para adaptar essa tecnologia para detecção de outros tipos de câncer, além de aids, artrite reumatoide, fibrose hepática e doenças virais, incluindo a Covid-19. ♦

HUMANO BIÔNICO CADA VEZ

NOVAS
TECNOLOGIAS
PERMITEM
CIRURGIAS
COM MAIS
PRECISÃO,
FABRICAÇÃO
DE PRÓTESES
E ÓRTESES
EM 3D E, NO
FUTURO, A
PRODUÇÃO DE
ÓRGÃOS EM
LABORATÓRIO

Por Martha Alves
Especial para Super Saudável

Na série O homem de seis milhões de dólares, exibida na década de 1970, o astronauta Steve Austin sofre um acidente e fica gravemente ferido. Para ser salvo, é submetido a uma cirurgia que substitui um olho, um braço e as duas pernas por próteses biônicas. Os novos membros dão ao personagem capacidades especiais, como enxergar a longas distâncias com visão infravermelha e correr em alta velocidade. Quase 50 anos depois, os avanços tecnológicos vêm aproximando o indivíduo comum cada vez mais dessa ficção científica. As novas tecnologias não visam dar capacidades especiais ao ser humano, mas já permitem tratamento e cura de doenças, regeneração de órgãos e tecidos, produção de próteses e órteses em impressoras 3D, cirurgias minimamente invasivas com altíssima precisão e uso de nanotecnologia para regenerar membros. Em um futuro não muito distante, os cientistas pretendem criar órgãos em laboratório para aumentar a capacidade dos transplantes.

Os últimos avanços tecnológicos são tão substanciais que alguns pesquisadores já trabalham até mesmo no desenvolvimento de úteros artificiais. Em 2017, cientistas do Children's Hospital of Philadelphia, nos Estados Unidos, reproduziram as condições próximas do útero com filhotes prematuros de ovelhas e, a partir desses testes promissores, pretendem usar o útero artificial com bebês prematuros em alguns anos. Pesquisadores dos Países Baixos e do Japão também estão desenvolvendo um útero artificial para bebês prematuros. A ideia desses cientistas é colocar os bebês em um ambiente com fluido que se assemelha às condições do útero humano, substituindo a incubadora e a respiração artificial, aumentando as chances de sobrevivência para cerca de 15 milhões de bebês que nascem prematuros anualmente no mundo – dos quais 1 milhão morre devido a complicações relacionadas à prematuridade.

As aplicações da impressão 3D na área da saúde também têm apresentado avanços notáveis, com produção de implantes e próteses persona-



ERNESTO GOULART

lizados, dispositivos médicos e odontológicos, tecnologias assistivas, equipamentos e instrumental cirúrgico. Essas aplicações estão se expandindo rapidamente e permitem tratamentos cada vez mais individualizados. Com as novas técnicas já é possível produzir próteses com as medidas exatas do osso perdido pelo paciente, imprimir modelos de órgãos para estudos cirúrgicos e moldes para desenvolver órteses. No lugar da tinta, a impressora 3D utiliza materiais como polímeros e silicone para a construção da peça por camadas. Um dos estudos mais recentes foi desenvolvido por pesquisadores da Universidade de Tel Aviv, em Israel, que conseguiram imprimir um coração 3D com tecido humano.

Um exemplo no Brasil é o trabalho dos pesquisadores do Centro de Estudos sobre o Genoma Humano e Células-Tronco da Universidade de São Paulo (CEGH-CEL-USP), que utilizam técnicas de Bioengenharia para produzir órgãos humanos em laboratório. Uma dessas pesquisas objetiva a produção de minifigados funcionais por impressão 3D. O pesquisador pós-doutorando Ernesto Goulart, um dos responsáveis pelo estudo – sob a coordenação da professora doutora Mayana Zatz, do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (IB-USP) – trabalha com células-tronco produzidas a partir do sangue do próprio paciente para evitar rejeição. “Com essas células-tronco, em 90 dias são desenvolvidos os minifigados que fazem

MAIS PRÓXIMO



Divulgação

PATRICIA PRANKE

as mesmas funções do fígado normal, como sintetizar proteínas, armazenar e secretar substâncias exclusivas do órgão”, detalha o pesquisador.

Para fazer a bioimpressão em 3D do minifígado, as células são imersas em um hidrogel composto de água e polímeros orgânicos compatíveis. Neste ambiente, proliferam e sobrevivem, transformando-se em uma biotinta utilizada na bioimpressão. “Testamos a funcionalidade desses minifígados e o resultado foi surpreendente. Os tecidos eram altamente funcionais, mantendo estáveis as células vivas e funcionando por longos períodos. Conseguimos produzir um tecido isogênico que tem a mesma composição genética do paciente. A chance de rejeição é muito baixa”, acentua. Os pesquisadores querem melhorar a eficiência da tecnologia para produzir os minifígados em escala e aumentar o tamanho dos órgãos. Para isso, terão de aumentar a diversidade de tipos de células e trabalhar com biotintas melhores, que ainda estão sendo desenvolvidas. Atualmente, o estudo utiliza três tipos de células hepáticas, mas existem diversas outras que podem ser incorporadas nesses tecidos para aumentar a funcionalidade.

Segundo a professora da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Patricia Pranke – única brasileira na Sociedade Internacional de Engenharia de Tecidos e Medicina Regenerativa (TERMIS) – uma das pesquisas mais adiantadas nessa área é a de construção

de ossos com impressão 3D. No futuro, os impressos tridimensionais poderão reproduzir órgãos humanos idênticos aos naturais por meio dessa tecnologia. A pesquisa, em teste com pele e tecidos moles, tem mostrado resultados promissores no mundo em impressão de tecidos e miniórgãos. “A bioimpressão utiliza uma biotinta composta de material biologicamente compatível, ao qual podem ser adicionadas células do tecido que serão utilizadas na impressão dos tecidos”, detalha. Outro desafio dos cientistas tem sido usar a nanotecnologia na Medicina Regenerativa. A técnica é utilizada para formar materiais chamados *scaffolds* – como se fossem moldes –, que permitem cultivar células-tronco para crescer em meio a uma malha de nanofibras. O *scaffold* pode ser construído por milhares de nanofibras cruzadas, em uma estrutura parecida com uma teia de aranha.

A nanotecnologia possibilita, ainda, determinar se a taxa de degradação será lenta ou rápida, de acordo com a escolha do material. Se a intenção é fazer um biomaterial para regenerar a pele, a estratégia será usar um *scaffold* que faça a degradação rapidamente. Já nos casos de regeneração de osso, a escolha tem de ser por um material de degradação mais lenta. O grupo da pesquisadora une os conhecimentos de nanotecnologia, impressão 3D e células-tronco para desenvolver um novo material que sirva, por exemplo, para substituir a parte lesionada de um tecido. O estudo, ainda em





SILVANO RAIA

fase de testes em laboratório, tem mostrado resultados promissores. “Ao produzir um tecido em laboratório, o principal desafio é garantir que seja uma estrutura porosa para passar oxigênio e nutrientes. Essas estruturas têm de ser tridimensionais para que as células possam penetrar, além de biocompatíveis e biodegradáveis para garantir a funcionalidade do tecido”, acrescenta a docente.

TRANSPLANTES

Dados da Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos (ABTO) indicam que mais de 40 mil pessoas esperam pela doação de algum órgão no Brasil. O número aumenta a cada ano, mas a disponibilidade de doadores não segue na mesma velocidade. No caso de transplantes hepáticos, por exemplo, aproximadamente 5 mil pessoas aguardam na fila e só 2 mil procedimentos, em média, são realizados por ano – com entrada de quase 2,8 mil pacientes/ano. Na tentativa de ajudar, cientistas já utilizam técnicas de edição gênica para transplante de órgãos entre duas espécies diferentes – xenotransplante –, e há relatos de estudos em que rim e coração de suínos geneticamente modificados foram transplantados em babuínos e outros primatas, com uma sobrevida importante. Pesquisadores do CEGH-CEL-USP, coordenados

pelo professor doutor Silvano Raia em colaboração com a geneticista Mayana Zatz, trabalham há três anos no desenvolvimento de um protocolo de modificação genética de células de suínos para que os rins desses animais sejam compatíveis com o do ser humano. A pesquisa traz uma esperança para mais de 140 mil pacientes que precisam de hemodiálise no Brasil, dos quais 45% não são elegíveis para transplante renal e, por isso, têm sobrevida média baixa. “O xenotransplante avançou com as técnicas de edição gênica e a descoberta, em 2012, do sistema CRISPR-Cas9, que permitiu um significativo avanço no desenvolvimento de métodos de edição gênica de animais para fins de transplantes em humanos”, afirma o pesquisador Ernesto Goulart, primeiro autor do estudo.

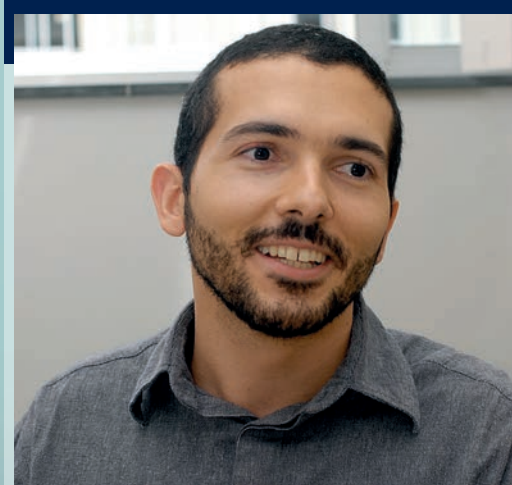
O protocolo de modificação genética de células de suínos desenvolvido no CEGH-CEL-USP mostrou-se eficaz. Os cientistas já produziram células modificadas geneticamente e, agora, estão iniciando as primeiras etapas de clonagem de suínos, parecida com a que foi feita com a ovelha Dolly no fim da década de 1990. Segundo o professor Silvano Raia, entre os diferentes métodos testados, o xenotransplante é o que tem apresentado melhores resultados. “Os suínos são animais mais adequados devido à fisiologia semelhante à do ser humano, além de ser de fácil manuseio, ter tamanho adequado e ninhadas numerosas. Praticamente concluímos as etapas genéticas e, no momento, dependemos de um biotério para suínos geneticamente modificados que obedeça às rigorosas normas de biossegurança exigidas pelos órgãos competentes no Brasil e no exterior”, relata o professor, primeiro cirurgião a realizar transplante de fígado no Brasil e autor da técnica de transplante de fígado intervivos.



LÍDER

Com pouco mais de uma década desde a chegada do primeiro robô ao Brasil, o País é o que mais realiza cirurgias robóticas na América Latina, número que aumenta a cada ano. Um mapeamento realizado em 2019 pela empresa norte-americana Intuitive Surgical, que produz robôs-cirurgiões, mostra que houve aumento de 500% na procura por cirurgias robóticas no País nos últimos cinco anos – a Urologia lidera o ranking. Considerada a mais revolucionária das técnicas minimamente invasivas e das mais importantes inovações tecnológicas da Medicina do século 21, a cirurgia robótica já foi realizada mais de 45 mil vezes no Brasil. Atualmente, 75 robôs-cirurgiões atuam em hospitais de 13 estados brasileiros, de Norte a Sul. Os robôs têm a seu favor a tridimensionalidade, que facilita os procedimentos mais complexos ou que necessitem de visão de profundidade e pequenas incisões.

O médico Carlos Eduardo Domene, presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Minimamente Invasiva e Robótica (Sobracil), ressalta



BRUNO VILHENA ADORNO

NA AL EM CIRURGIAS ROBÓTICAS

que, apesar de importante, o método ainda é mais utilizado na rede privada porque os equipamentos e suprimentos mais caros impedem a sua plena implementação no Sistema Único de Saúde (SUS). Dados da Sobracil indicam que a videolaparoscopia convencional, usada desde a década de 1990, responde por aproximadamente 30% do volume de cirurgias no Brasil, enquanto as cirurgias robóticas ainda correspondem a menos de 1% do total de procedimentos.

“O SUS reconhece a videocirurgia para grande número de procedimentos, mas não pode disponibilizá-la em todo o Brasil. A cirurgia robótica ainda não consta na lista de procedimentos aprovados pelo SUS e pela Agência Nacional de Saúde Suplementar”, esclarece o médico Carlos Eduardo Domene. A cirurgia robótica caminha para ser digital com a incorporação de informações e auxílio em tempo real, *Big Data*, reconhecimento de imagem, conectividade e aprendizagem. No entanto, a digitalização somente poderá ser incorporada se houver uma interface entre paciente e médico, por meio de softwares. Para o docente, a cirurgia robótica é o primeiro passo rumo à digitalização dos procedimentos cirúrgicos, abrindo um cenário futuro que ainda não é possível projetar.



CARLOS EDUARDO DOMENE

Como os movimentos desses instrumentos robóticos são milimétricos e com a mínima chance de erro é possível ter acesso a áreas mais delicadas do corpo humano, entre as quais o coração e o pulmão. Segundo o professor titular do Departamento de Cardiopneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Paulo Manuel Pêgo Fernandes, na cirurgia torácica existem benefícios em vários casos de tumores de pulmão ou de mediastino. “Nessas situações os robôs têm boas indicações, porque o cirurgião consegue fazer a operação de forma delicada e menos invasiva, com baixa agressão e pouco sangramento”, acrescenta.



PAULO MANUEL PÊGO FERNANDES

Atualmente, os instrumentos robóticos ainda são utilizados como uma extensão da mão do cirurgião e obedecem ao seu comando. Entretanto, as pesquisas em desenvolvimento com inteligência artificial acoplada visam fazer com que o robô, no futuro, seja programado para atuar com algum grau de autonomia. O professor lembra que, apesar de haver uma forte tendência de os cirurgiões optarem pela tecnologia menos invasiva, devido aos benefícios, existem muitos casos em que a melhor indicação ainda é o procedimento invasivo, e o bom senso é que deve orientar na escolha da melhor tecnologia para cada paciente.

ALGORITMO VISA MELHORAR SEGURANÇA NOS PROCEDIMENTOS

Pesquisadores da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em parceria com a Universidade de Tóquio, trabalham para melhorar a precisão e a segurança das cirurgias robóticas. Os cientistas desenvolveram um código computacional (algoritmo) capaz de garantir que um movimento de 10 centímetros na mão de um médico se traduza para poucos milímetros na garra do robô. O professor doutor do Departamento de Engenharia Elétrica da Escola de Engenharia da UFMG e coordenador da pesquisa, Bruno Vilhena Adorno, afirma que o método trará mais segurança porque garantirá que não ocorram colisões entre as ferramentas do robô, nem que atravessem regiões consideradas críticas – como as ocupadas por órgãos e tecidos que não estão sendo operados. “Como toda prevenção de colisões é feita autonomamente, mesmo que existam partes da cena fora do

campo de visão, o cirurgião poderá se concentrar no procedimento sem se preocupar com elementos secundários, o que potencialmente aumenta a qualidade do procedimento cirúrgico”, ressalta.

Após a primeira fase, que focou o modelo geométrico do robô, os pesquisadores trabalham na detecção automática das ferramentas. Nesta etapa da pesquisa foi detectado que as ações ainda não são perfeitas devido às discrepâncias entre o modelo geométrico e o robô no mundo real, por isso, os cientistas estão atualizando o modelo e o tempo real para aumentar a precisão e a segurança de todo o procedimento. “Esses nossos resultados são promissores e poderão ser usados não só em robótica cirúrgica, mas em qualquer aplicação em que robôs tenham de realizar procedimentos em ambientes confinados, seja de maneira autônoma ou teleoperada”, enfatiza. ♦



O VÍRUS QUE PAROU O PLANETA

Por Rosângela Rosendo
Especial para Super Saudável

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a Covid-19 atingiu mais de 64 milhões de indivíduos no mundo em 2020, levando ao óbito aproximadamente 1,5 milhão de pessoas. O Brasil contabilizou mais de 6 milhões de casos positivos, com número superior a 176 mil mortes (dados de dezembro/2020). A pandemia provocou cientistas e institutos de pesquisas a estudar a gênese do SARS-CoV-2 para entender como esse microrganismo provoca reações tão diferenciadas em cada indivíduo. Evidências apontam que idosos e pessoas com hipertensão, cardiopatias, diabetes e obesidade, entre outras doenças crônicas ou imunossupressoras, são mais vulneráveis, embora indivíduos de todas as idades possam ser acometidos pela doença. O desafio agora é manter os casos sob controle e encontrar a vacina ideal que possa proteger boa parte da população mundial.

O epidemiologista Paulo Andrade Lotufo, professor de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), afirma que a pandemia foi o maior desafio da Ciência nos últimos anos, porque o SARS-CoV-2

é diferente de outros vírus recentes – como o que provoca a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) ou mesmo a gripe comum (*Influenza*). “Além da pneumonia, o vírus causa muitos problemas cardíacos, trombose e tem uma ação mais devastadora do que imaginávamos inicialmente, o que levou ao alto número de mortes”, acentua.

O SARS-CoV-2 pode exercer ação direta nos receptores ligados ao controle do sistema circulatório e desencadear reações inflamatórias vasculares, comprometendo o endotélio (camada de célula que reveste os vasos sanguíneos). Dados clínicos da literatura médica internacional sugerem, ainda, que uma ‘tempestade de citocina’ – proteína que regula a inflamação e imunidade para combater as infecções – esteja associada aos casos graves. A pneumologista e pesquisadora da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Margareth Pretti Dalcolmo, explica que ocorre uma reação hiperinflamatória do sistema imunológico que pode atingir vários órgãos, principalmente em pacientes de risco que desenvolveram complicações. “O coronavírus é um microrganismo de origem animal, muito frequente no meio ambiente. No entanto, sofreu mutação que atravessou a barreira humana e tem grande capacidade de transmissão quando uma pessoa infectada tosse, espirra ou fala”, ressalta.

PANDEMIA
DE SARS-CoV-2
TRANSFORMOU
2020 EM UM
ANO REPLETO
DE MEDOS,
DÚVIDAS E
EXPECTATIVAS

COMUNIDADE CIENTÍFICA EM BUSCA DA VACINA IDEAL

Desde o início da pandemia, a comunidade científica internacional trabalha para encontrar uma vacina que tenha capacidade de imunizar a população. O desafio é validar, junto às autoridades sanitárias, um imunizante capaz de garantir eficácia contra a doença provocada pelo SARS-CoV-2, identificar os grupos populacionais nos quais pode ser administrado, o número de doses necessárias e o intervalo entre elas. Atualmente, cerca de 200 vacinas estão em desenvolvimento no mundo, algumas em estágios bem avançados. Dessas, 10 candidatas já passaram pelos testes pré-clínicos (*in vitro* e/ou *in vivo*) e entraram na terceira etapa, que envolve o estudo em seres humanos,

o estabelecimento da imunogenicidade do imunizante e a avaliação da capacidade de estimular o sistema imunológico e produzir anticorpos.

No Brasil, uma das vacinas na fase III de testes foi desenvolvida na Universidade de Oxford e será disponibilizada por meio de parceria entre o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos da Fundação Oswaldo Cruz (Bio-Manguinhos/Fiocruz) e a farmacêutica britânica AstraZeneca. A vacina usa a tecnologia de vetor viral não replicante de adenovírus de chimpanzé – que não replica no homem, mas desencadeia a geração de anticorpos que vão proteger o organismo do SARS-CoV-2. “Ainda não existe um marcador imunológico definido



Ilton Barbosa

PAULO ANDRADE LOTUFO



Divulgação

MARGARETH PRETTI DALCOLMO



Divulgação

JAQUES SZTAJNBOK

A Covid-19 não tem padrão de acometimento à saúde e é considerada uma doença sistêmica, com alto grau trombogênico, que imprime danos importantes para a microcirculação cardíaca, renal e pulmonar. “Muitos pacientes foram a óbito não por pneumonia, mas por obstrução vascular. Isso mostrou que a doença exige uso de medicações anti-inflamatórias, como corticosteroides, e de anticoagulação precoce”, orienta a pneumologista Margareth Pretti Dalcolmo. Os médicos da linha de frente contra a doença também começaram a empregar a heparinização de anticoagulação nos tratamentos de pacientes internados. Os primeiros resultados de um projeto de pesquisa conduzido pelo Instituto de Farmacologia e Biologia Molecular da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) sinalizaram que, em testes de laboratório, a heparina reduziu em 70% a infecção de células pelo novo coronavírus.

“Além da heparinização, em alguns casos usamos a técnica de pronação pre-

coce do paciente para melhorar o fluxo de oxigenação e tentar evitar a intubação. Com tudo isso, as chances de sobrevivência de um paciente grave são maiores do que no início da pandemia”, assegura o médico infectologista e chefe da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, Jaques Sztajnbock. Os primeiros pacientes atendidos no hospital apresentaram embolia pulmonar e trombose de vasos intravasculares, com comprometimento neurológico, cardíaco e de insuficiência renal em quase 40% dos casos. Para o médico, apesar das dificuldades em reconhecer os riscos, trabalhos científicos colaboraram com o desafio de prevenir complicações da doença.

Em setembro de 2020, por exemplo, dois estudos de metanálise foram publicados no *Journal of the American Medical Association* (JAMA) confirmando a ação positiva dos corticosteroides, em especial a dexametasona, na terapia de complicações da Covid-19. Os fármacos demonstraram redução de aproximada-

mente 1/3 da mortalidade de pacientes internados com a doença, bem como reduziram o tempo em que os doentes permaneceram intubados recebendo ventilação mecânica. A evidência reafirmou os resultados do ensaio clínico ‘Randomized Evaluation of Covid-19 Therapy (Recovery)’, realizado em junho de 2020 pela Universidade de Oxford, no Reino Unido, que selecionou aleatoriamente 2,1 mil indivíduos internados com a doença para receber o corticoide dexametasona (além do tratamento convencional), e outros 4,3 mil que receberam a terapia padrão. O estudo constatou que o uso do corticoide, na dose de 6mg por 10 dias, reduziu a mortalidade de pacientes dependentes de oxigênio sob ventilação mecânica em 30%, e aproximadamente 20% na taxa de óbito daqueles que recebiam oxigênio por cateter ou máscara. “Foi a primeira intervenção terapêutica farmacológica que impactou no desfecho da mortalidade da doença”, sinaliza o médico Jaques Sztajnbock.

Depositphotos/InkDropCreative

para a vacina contra a Covid-19, por isso há tantas e tão diferentes sendo pesquisadas. Mas considero isso muito salutar para a classe científica, porque cria grande expectativa. Acredito que até abril de 2021 estaremos produzindo o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) completamente nacionalizado”, avalia a pesquisadora Margareth Pretti Dalcolmo.

Outro imunizante é a Coronavac, resultado da parceria entre o Instituto Butantan, de São Paulo, com a farmacêutica chinesa Sinovac BioNTech – prevista para começar a ser aplicada em janeiro, em São Paulo, caso seja aprovada pela ANVISA. No rol de vacinas

constam, ainda, a BNT162b2, da Pfizer e BioNTech (já aprovada em alguns países); a Ad26COVS2.S, da Janssen-Cilag; e a Sputnik V, do Instituto de Pesquisa Gamaleya, da Rússia – já utilizada naquele país (com informações disponíveis até o fechamento desta edição). “Esse processo está andando muito rápido, se considerarmos o tempo de identificação do vírus. Isso é inédito para a Ciência”, destaca o epidemiologista Paulo Andrade Lotufo. Mesmo que as vacinas gerem boas expectativas, os pesquisadores mantêm o propósito de analisar como o vírus se comporta de forma nociva no organismo para entender como mitigar essa ação. ♦

A MISSÃO É CUIDAR DA SAÚDE

Adenilde Bringel

O Grupo Yakult escolheu o Brasil para inaugurar sua primeira filial fora da Ásia, em 1968 e, desde então, a unidade brasileira tem investido para levar o leite fermentado com *Lactobacillus casei* Shirota — carro-chefe em nível global, que completará 86 anos em 2021 — de Norte a Sul do País. No entanto, a filosofia do fundador da empresa, Dr. Minoru Shirota, envolve muito mais que vender produtos saudáveis. A premissa básica, seguida até os dias atuais pelas filiais ao

redor do planeta, é 'contribuir para uma vida saudável e alegre das pessoas do mundo inteiro, com base em pesquisas contínuas da Ciência da Vida'. E foi exatamente para disseminar a Ciência que a Yakult do Brasil criou a revista Super Saudável, em 2001, dirigida a profissionais da área da saúde. Nesta entrevista exclusiva, o presidente da Yakult do Brasil, Atsushi Nemoto, explica porque a empresa investe cada vez mais em Ciência e reforça que o intestino saudável realmente conduz a uma vida longa.

A filosofia da Yakult é contribuir para a saúde das pessoas. Essa é a razão de a filial brasileira manter, ao longo de 20 anos, a revista Super Saudável?

Sim, exatamente isso. Na verdade, a nossa missão não é só produzir e vender produtos, mas difundir esse conceito de Medicina Preventiva nos 40 países e regiões em que a Yakult está presente. Através da comercialização dos nossos produtos temos conseguido contribuir para a construção de uma sociedade melhor e mais alegre. Gostaríamos que todos no Brasil prestassem mais atenção para a importância desse novo conceito de saúde vinculado à microbiota intestinal e que conhecessem e entendessem a importância dos probióticos, além de permitir que mais pessoas tenham acesso aos estudos científicos realizados no Brasil e no mundo. Baseados nessa missão, mantivemos a comunicação científica por meio da Super Saudável durante esses 20 anos e pretendemos seguir informando com qualidade os nossos leitores.

O interesse pela saúde e pelo bem-estar está na origem da empresa. De que maneira a Yakult evoluiu neste conceito ao longo desses 20 anos?

Basicamente, investindo continuamente na comunicação direta com os consumidores através do nosso canal de venda porta a porta, por meio das comerciantes autônomas — que chamamos de Yakult Ladies no Japão —, e através da própria revista Super Saudável, que nos permite disseminar informações científicas para milhares de especialistas. A Super Sau-

dável é muito conceituada, e disseminar informação científica para além do consumidor comum também é muito importante para a Yakult.

O senhor acha que a visibilidade que a microbiota ganhou nos últimos 20 anos estimulou o consumidor a adotar um padrão de vida mais saudável?

Esse conhecimento é importante para todas as pessoas. O Dr. Minoru Shirota preconizava, na década de 1930, que o intestino saudável conduz a uma vida longa. E as inúmeras pesquisas, especialmente realizadas nos últimos 20 anos, permitiram que a Ciência reconhecesse a real importância das funções da microbiota intestinal para influenciar em situação de saúde e na defesa do organismo. Outra questão importante é disseminar a informação de que esse ambiente intestinal depende do hábito de vida de cada pessoa. Acho que esse ponto é ainda mais importante. Queremos que todos saibam que, dependendo do hábito cotidiano, o ambiente intestinal pode mudar para melhor ou para pior, e que isso vai influenciar a saúde geral do organismo.

O Grupo Yakult é pioneiro na Ciência dos probióticos. Qual é sua visão sobre as pesquisas realizadas até hoje?

Não só no Brasil, mas mundialmente, o interesse em pesquisas para demonstrar as funções da microbiota vem sendo cada vez maior. Os estudos têm comprovado que realmente a microbiota intestinal tem uma função para muito além do bom funcionamento do intestino. As últimas

pesquisas já estão mostrando que o ambiente intestinal influencia até o estado da mente, por isso o intestino é chamado de segundo cérebro. Graças a esses estudos, que a Yakult desenvolve por mais de 80 anos, tem sido possível comprovar que a saúde intestinal não só contribui para a longevidade, mas também para que crianças, adultos e idosos tenham uma vida muito mais saudável.

De que maneira a Yakult incentiva e apoia a Ciência?

A maior parte dos estudos científicos é desenvolvida no Instituto Central Yakult, criado pelo doutor Minoru Shirota em 1955 em Kyoto, no Japão, e transferido para Tóquio em 1967. O Instituto foi reestruturado nos últimos anos para permitir a expansão das áreas de estudos e ampliar a capacidade de pesquisa e desenvolvimento de novos produtos. Nossos cientistas desenvolvem pesquisas nas áreas de alimentos, medicamentos e cosméticos. Além disso, temos uma organização que promove esses estudos na Europa. Baseados nesses dois centros de pesquisa, seguimos promovendo estudos com o *Lactobacillus casei* Shirota e sua relação com a saúde. No Brasil, a Yakult também vem apoiando alguns estudos científicos realizados por pesquisadores de importantes instituições de ensino e pesquisa para mostrar os benefícios do *Lactobacillus casei* Shirota. O mais recente envolveu 42 maratonistas de São Paulo e conseguiu demonstrar que o probiótico da Yakult modula a resposta

E DAS PESSOAS

imune inflamatória da mucosa desses atletas. Esse resultado positivo foi muito importante e reforçou os achados de estudos internacionais sobre o tema.

Qual é o objetivo da área de Ciências e Pesquisas da Yakult do Brasil?

O objetivo é apoiar e promover essa movimentação de pesquisa sobre a microbiota intestinal e os microrganismos probióticos no Brasil. Queremos auxiliar e promover ativamente esses estudos nos próximos anos e valorizar os pesquisadores brasileiros.

O L. casei Shirota completa 86 anos em 2021. A que o senhor atribui a longevidade dessa cepa?

Depois de mais de 80 anos de pesquisas científicas com a cepa descoberta pelo Dr. Shirota, em 1935, está comprovado que a ingestão desse probiótico ajuda a manter a microbiota intestinal saudável. Quando as pessoas que consomem esses lactobacilos sentem o benefício e alguma melhora na saúde, isso reforça todos os resultados científicos, e acho que esse é o ponto principal. Além disso, as Yakult Ladies e todos os comerciantes autônomos que atuam com os nossos produtos, quando visitam os consumidores diariamente, ajudam muito na comunicação do valor científico do *Lactobacillus casei* Shirota e desse benefício à saúde. Com isso, conseguimos difundir o benefício dos lactobacilos nas regiões em que a Yakult atua. Essa é a base de confiança da nossa marca e dos nossos produtos.

Qual é a importância dos comerciantes autônomos para a Yakult?

Primeiro, é conseguirem ter essa comunicação direta com os consumidores para explicar os benefícios do *L. casei* Shirota. Por meio do sistema de vendas porta a porta no Brasil também conseguimos gerar algumas oportunidades de novos negócios para esses comer-

ciantes. Ajudar a mudar para melhor a vida dessas pessoas também faz parte da missão da Yakult.

Para o Grupo Yakult, qual é a importância do Shirotismo?

Shirotismo é uma língua única para todos os colaboradores da Yakult no mundo. Temos 40 países comercializando o nosso produto, com a situação econômica e social muito diferente. No entanto, trabalhando baseados no mesmo conceito conseguimos cumprir a missão do Grupo Yakult em cada país. O Shirotismo é um laço que liga todos os colaboradores no mundo e significa Medicina Preventiva, Longevidade por meio de intestinos saudáveis e Preço acessível. Essa é a filosofia do Grupo Yakult no mundo.

Por que a Yakult fez doações de leite fermentado para hospitais durante a pandemia de Covid-19?

Entendemos que as pessoas da área de saúde que estão trabalhando nessa pandemia, especialmente na linha de frente, precisam continuar saudáveis e bem dispostas para enfrentar esse grande desafio. Decidimos fazer a doação de leite fermentado com *L. casei* Shirota na tentativa de ajudar a manter a saúde desses profissionais. Foi uma ação de responsabilidade social e ficamos muito felizes em ajudar.

Qual é sua missão à frente da Yakult Brasil e a expectativa para 2021?

Tenho várias responsabilidades, mas, no sentido da filosofia, meu papel principal é contribuir para a construção de uma sociedade sadia através dos nossos produtos e do *L. casei* Shirota. Para 2021, o primeiro objetivo é recuperar os negócios até o nível de antes da pandemia, e estamos trabalhando para isso. Como já passamos pelos primeiros 50 anos da história da Yakult no Brasil, precisamos continuar seguindo



Ilton Barbosa

“Queremos auxiliar e promover ativamente esses estudos nos próximos anos e valorizar os pesquisadores brasileiros.”

os passos de forma segura para atingir os próximos 50 anos.

A Yakult investiu um valor expressivo no Brasil na última década. A empresa segue confiando no País?

Sim, por isso estamos fazendo um investimento considerável para mais uma importante ampliação e modernização do nosso Complexo Fabril, em Lorena, no interior de São Paulo. Esse conceito de prevenção de doenças por meio do intestino saudável, que nasceu no Japão e está sendo difundido pelo Ocidente desde 1968 a partir da inauguração da fábrica da Yakult no Brasil, a primeira fora da Ásia, demonstra que o Grupo Yakult sempre confiou neste País. ♦

UNIVERSO MICROSCÓPICO A

SEQUENCIAMENTO
GENÉTICO
POSSIBILITA
IDENTIFICAR
BACTÉRIAS
PRESENTES NO
MICROBIOMA
HUMANO, COM
ESPECIAL ATENÇÃO
AO AMBIENTE
INTESTINAL

Adenilde Bringel

Estudos relacionados ao microbioma humano ganharam peso e consistência nos últimos 20 anos graças às novas ferramentas de biologia molecular e aos métodos de sequenciamento genético. Desde que o Projeto Microbioma Humano (HMP na sigla em inglês) foi criado, em 2007, muito se aprendeu sobre a diversidade e distribuição das comunidades microbianas e sobre o papel de seus genes no organismo humano. Os pesquisadores do HMP avaliaram, de 2007 a 2014, 15 locais de coleta no corpo de 300 indivíduos saudáveis (690 amostras) e identificaram mais de 10 mil espécies microbianas (95% não cultiváveis em ambiente com oxigênio). Esse universo microbiano tem um total de 3,3 milhões de genes, 150 vezes a quantidade de genes do DNA humano, que é de 22 mil. Dos 100 trilhões de microrganismos que compõem o microbioma – número 10 vezes maior que a quantidade de células humanas –, 70% estão concentrados no intestino. Esse complexo e microscópico ecossistema inclui bactérias, arqueas, vírus, bacteriófagos e microrganismos eucarióticos que interagem com o organismo e são fundamentais para manter a imunidade e a saúde.

O interesse em entender como e quanto o microbioma interfere na saúde e na doença fica ainda mais claro quando se analisa a literatura sobre o tema. No final de 2017, os investigadores do HMP publicaram mais de 650 artigos científicos que, até agora, já foram citados na literatura mais de 70 mil vezes. Somente no banco de dados *PubMed*, mantido pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI), dos Estados Unidos, há mais de 100 mil artigos científicos sobre a microbiota e o microbioma humano, desenvolvidos por pesquisadores de várias partes do mundo. Além disso, há outros milhares

de estudos abordando probióticos, prebióticos, simbióticos, psicobióticos e pós-bióticos, inclusive as novas espécies descobertas e identificadas a partir do Projeto Microbioma Humano. As pesquisas vão muito além de demonstrar a importância do microbioma para o sistema gastrointestinal e investigam como esses microrganismos podem influenciar em doenças cardiovasculares, metabólicas e autoimunes, alergias, doença inflamatória intestinal, câncer, gravidez e saúde feminina, pediatria e neonatologia, transtornos mentais e neurológicos – como o transtorno do espectro autista – e doenças neurodegenerativas, a exemplo de Parkinson e Alzheimer, entre muitas outras.

“Nos últimos 20 anos testemunhamos um avanço imenso no que diz respeito à compreensão do microbioma humano devido aos métodos de sequenciamento genético da microbiota, seja por meio do gene 16S rRNA ou do sequenciamento de varredura (*shotgun*) que, ao lado de ferramentas de metagenômica, permitiram entender e identificar a microbiota de praticamente todos os órgãos e segmentos do corpo humano. Com isso, entendemos que a microbiota é individualizada e que cada área do nosso organismo tem uma específica, porque esse universo de microrganismos pode depender de fatores como a tensão de oxigênio, o pH e os nutrientes disponíveis na área do seu habitat”, detalha o médico Dan Waitzberg, professor doutor associado do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e diretor do GANEP Nutrição Humana e do Bioma4me. Os cientistas também conseguiram identificar que aproximadamente 1,2 mil espécies bacterianas habitam o intestino, no entanto, menos da metade é conhecida em termos de taxonomia e função. Atualmente, há um esforço muito grande para sequenciar essas novas bactérias a fim de identificá-las e entender qual é seu papel na saúde e na doença.

SER DESVENDADO



Fotos: Divulgação

DAN WAITZBERG

Para isso, os grupos de pesquisa estão comparando as sequências de DNA das novas bactérias com as sequências daquelas já conhecidas na tentativa de agrupá-las em espécies e filos. “Uma vez que se agrupou e conhece o DNA dessas novas bactérias poderá ser possível, por meio de técnicas sofisticadas, injetar plasmídeos e fazer com que produzam substâncias. Pode ser que, dentro de alguns anos, a taxonomia deixe de ser clássica – família, gênero e espécie – para ser uma taxonomia de vias metabólicas e, se isso acontecer, vai mudar muito toda a concepção do conhecimento da microbiota que se tem hoje”, argumenta o professor Dan Waitzberg. Outra novidade é a descoberta de que uma bactéria benéfica, perante condições adversas, pode se tornar agressiva, porque esses microrganismos têm *quorum sensing*, um sistema de comunicação intra e interespecies que reflete o seu comportamento, demonstrando a capacidade de habitar ambientes diversos, captar informações desse meio, comunicar-se com diferentes espécies, monitorar sua densidade populacional e, principalmente, regular a expressão gênica, controlando processos celulares



KATIA SIVIERI

como esporulação, formação de biofilmes, expressão de fatores de virulência, produção de bacteriocinas, antibióticos e bioluminescência. O docente cita, como exemplo, um ambiente de UTI no qual, em 12 horas, a microbiota intestinal de um paciente pode se transformar completamente e, por estar perante uma situação adversa, ficar agressiva porque quer sobreviver.

A professora doutora Katia Sivieri, do Departamento de Alimentos e Nutrição da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP) – campus Araraquara, acrescenta que também houve uma evolução expressiva em termos de ferramentas de análise e na quantidade de material a ser analisado. “Hoje, temos ferramentas superpoderosas de sequenciamento genético dos microrganismos, mas ainda nos faltam mais ferramentas de análise de bioinformática para decifrar e entender todo esse conhecimento que está em nossas mãos. Essa tarefa demanda a formação de mais profissionais de bioestatística, bioinformática e metagenômica, que serão fundamentais para a análise desses dados”, afirma a pesquisadora, que estuda os

probióticos e a microbiota intestinal desde 2003 e 2010, respectivamente.

Frente a esse desvendamento da microbiota e à descoberta de novos microrganismos surgem outros conhecimentos e, agora, a Ciência passa a falar também em paraprobióticos (células microbianas não viáveis que, quando administradas em quantidades adequadas, conferem benefício ao hospedeiro) – também conhecidos como probióticos fantasmas; pós-bióticos e em uma nova geração de probióticos. Enquanto os probióticos são células viáveis que têm um efeito importante na microbiota, os pós-bióticos são metabólitos ou até mesmo soluções intracelulares dessas bactérias, que são liberadas após o rompimento da parede celular. “A nova geração de probióticos, que é a palavra do futuro, são esses microrganismos isolados da nossa própria microbiota que ainda não são comerciais e têm novas funções relacionadas à prevenção de vários tipos de patologias. Acredito muito nesses novos probióticos”, ressalta a professora Katia Sivieri.

DESCOBERTAS

Um dos destaques mais recentes é a *Akkermansia muciniphila*, uma bactéria anaeróbia gram-negativa que reside no revestimento intestinal e utiliza a mucina, presente no muco intestinal, como fonte de energia. Os estudos têm mostrado que a *Akkermansia muciniphila* está envolvida no controle do perfil glicídico e lipídico. Em 2016, o grupo da professora Katia Sivieri desenvolveu um estudo *in vitro* com suco de laranja pasteurizado que mostrou um efeito prebiótico para a microbiota intestinal. Para confirmar o achado, os pesquisadores realizaram um ensaio clínico randomizado e controlado com suco de laranja pasteurizado envolvendo 10 voluntárias, que ficaram



30 dias seguindo um cardápio saudável – com restrições de não ingerir probióticos, prebióticos, bebidas alcoólicas e chocolate. Depois disso, mantiveram a dieta por mais 60 dias com a ingestão de 300ml de suco de laranja pasteurizado e, após esse período, continuaram sendo acompanhadas por mais 30 dias. O trabalho mostrou que o suco de laranja integral e sem adição de açúcar aumentou a abundância de *Akkermansia muciniphila* que, por sua vez, teve uma correlação negativa com os marcadores bioquímicos de glicose, insulina, LDL-colesterol e triglicérides. O estudo foi publicado no início de 2020 na *Food & Functional*, da Royal Society of Chemistry.

O professor Dan Waitzberg ressalta que, embora seja considerada potencialmente um excelente probiótico, a *Akkermansia* tem uma grande sensibilidade ao oxigênio e, por isso, os cientistas ainda não estão conseguindo trabalhar com essa bactéria de forma comercial. No entanto, alguns pesquisadores franceses tiveram a

ideia de usar a *Akkermansia* inativada e obtiveram vários efeitos benéficos como pós-biótico, um ramo que está em forte movimento no mundo. Além da *Akkermansia muciniphila*, outras várias espécies têm sido identificadas, a exemplo de novas espécies de *Bacteroides*, como o *B. ovatus* e o *B. dorei*. A professora Katia Sivieri conta que uma descoberta interessante diz respeito ao *Bacteroides fragilis*, que é bem conhecido como produtor de enterotoxinas – que agem no intestino causando principalmente dores abdominais, diarreias e vômitos. “Alguns *Bacteroides* da espécie *fragilis*, mas de outras cepas isoladas da microbiota, não têm esse gene produtor de enterotoxina e, pelo contrário, produzem polissacarídeos com ação probiótica. A síntese desses polissacarídeos está relacionada ao controle de alguns tipos de inflamação, principalmente no intestino. É a mesma espécie, só que a cepa tem uma característica completamente diferente da que já conhecemos”, acentua.

ÓRGÃO VIRTUAL

Outro avanço importante foi o entendimento de que os genes da microbiota interagem com os genes humanos por meio de mecanismos epigenéticos que controlam as modificações nas expressões gênicas. Assim, além de os genes interagirem, as substâncias que essas bactérias produzem têm uma ação sobre a expressão gênica por meio da metilação e da modificação de histonas (mecanismos epigenéticos desse processo). O professor Dan Waitzberg afirma que esse conhecimento é bastante novo e vai modificar substancialmente a abordagem terapêutica durante alterações da microbiota, por exemplo, ao se utilizar probióticos que poderão produzir as moléculas contrárias à ação dos microrganismos patobiontes ou até trabalhar em conjunto com a microbiota já existente, beneficiando-se de comunidades do tipo *clusters*. “Se atrás de cada gene microbiano tem uma molécula, uma proteína ou uma enzima, significa que há um ‘órgão virtual’ dentro do intestino, que produz milhares de substâncias e moléculas que interagem com o organismo. Se essa microbiota tem microrganismos comensais e simbiotes em equilíbrio com os patobiontes teremos um estado de eubiose e, portanto, benefícios à saúde, seja em termos estruturais de membrana da barreira da mucosa intestinal, em termos imunológicos ou de proteção contra patógenos”, argumenta. Além disso, esses microrganismos produzem substratos importantes para a saúde, como vitamina B12, ácido fólico, vitamina K e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), entre outros. Durante situações adversas como alimentação inadequada, tabagismo, alcoolismo, uso de drogas, antibióticos, imunossupressores, medicamentos antidepressivos e condições de doença, a microbiota intestinal pode mudar e entrar em um estado de disbiose, que significa uma modificação na riqueza, diversidade e composição, com prevalência de patobiontes e redução de microrganismos simbiotes e comensais.

BENEFÍCIOS DEPENDEM DA

A microbiota intestinal é única como uma impressão digital, formada até os três anos de idade e alterada de acordo com estilo de vida, uso de medicamentos, álcool, drogas e envelhecimento, entre outros fatores. Os estudos desenvolvidos ao longo das últimas décadas mostraram que o uso de probióticos e prebióticos pode alterar essa microbiota temporariamente de forma positiva, ajudando a prevenir uma série de problemas. Com a evolução das ferramentas de análise também foi possível compreender que os benefícios conferidos pelos microrganismos probióticos têm uma relação cepa-dependente, e que há uma diferença no microbioma de grupos de indivíduos de um país ou até mesmo de um clima específico. Como as pesquisas têm mostrado que os efeitos benéficos para determinadas enfermidades dependem da cepa, uma das grandes dificuldades é identificar como um determinado probiótico vai interferir ou alterar essa microbiota tão específica, porque os benefícios vão depender da capacidade metabólica da cepa e se consegue interferir no metabolismo do ser humano para promover um efeito benéfico.

A professora titular Susana Saad, chefe do Departamento de Tecnologia Bioquímico-Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP e que estuda os probióticos há 20 anos, afirma que o grande desafio é entender qual mudança a cepa vai promover na microbiota, por ser muito difícil detectar. “Em razão de não ser possível identificar o perfil ideal de microbiota para cada indivíduo, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA na sigla em inglês) retiraram da definição de probiótico a informação de que ‘auxilia no equilíbrio da microbiota intestinal’.



CAPACIDADE METABÓLICA DA CEPA

Divulgação



SUSANA SAAD

Esse também é o motivo de, atualmente, serem exigidos estudos clínicos para avaliar se o probiótico tem algum efeito no hospedeiro, com número razoável de indivíduos, duplo-cego e controlado por placebo”, detalha. Isso porque a microbiota ideal pode ter uma especificidade para cada pessoa e não se sabe ainda qual é o perfil ideal.

Para a docente, apesar de as técnicas de biologia molecular possibilitarem destrinchar o microbioma e identificar novas espécies até então desconhecidas, ainda predominam cepas específicas dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* como as principais bactérias probióticas nativas do intestino humano comprovadamente benéficas à saúde e que têm a tendência de beneficiar a microbiota intestinal. Um dos estudos coordenados pela professora, em colaboração com uma pesquisadora da Universidade de Illinois de Chicago (UIC), nos Estados Unidos, envolve o *Lactobacillus rhamnosus* GG para estimular os receptores de vitamina D, um pró-

hormônio que, associado ao paratormônio (PTH), atua como importante regulador do metabolismo ósseo. Como cada indivíduo responde diferentemente à suplementação de vitamina D – que para ser sintetizada precisa do sol – e muitas pessoas não se expõem ao sol sem proteção, há um número cada vez maior de indivíduos com carência dessa vitamina.

“Parece que isso está relacionado com o receptor de vitamina D, que alguns indivíduos talvez não tenham e, por isso, não respondem a essa suplementação. Minha aluna desenvolveu um leite fermentado com o probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG e percebeu que, nos animais, houve um estímulo desse receptor de vitamina D. Os animais que tinham esse receptor também melhoravam a inflamação, porque a vitamina D tem potencial anti-inflamatório. Esse pode ser um caminho interessante do uso da cepa no futuro”, resume. O grupo da professora Susana Saad também desenvolve estudos sobre a produção de folato e riboflavina (vitaminas do complexo B) por bactérias lácticas probióticas e não probióticas, resultando no bioenriquecimento de alimentos fermentados como alternativa à suplementação química com vitaminas; e sobre a influência da suplementação da dieta materna e da ingestão de prebióticos na microbiota do leite humano para a modulação da saúde materna e infantil.

MASSIFICAÇÃO

Há 20 anos, os cientistas que estudavam a microbiota observavam os filos, como *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, e correlacionavam com as doenças. Com o passar dos anos, começaram a estudar as famílias de

microrganismos, que também é muito grande; depois o gênero e, em seguida, passaram a observar as espécies. Agora, os pesquisadores estão procurando, em meio a essa abundância de novas informações e de novos microrganismos, qual é a assinatura dessa microbiota para as diferentes enfermidades. “Pacientes com diabetes tipo 2, por exemplo, têm baixa abundância de *Akkermansia muciniphila*, portanto, aí pode estar a assinatura da doença. Essa baixa abundância de *Akkermansia* indica que essa microbiota está em disbiose e, provavelmente, uma reposição dessa espécie poderia melhorar o quadro do diabetes”, argumenta a professora Katia Sivieri, da UNESP

Embora a microbiota intestinal esteja envolvida com uma série de enfermidades, a docente adverte que está havendo uma massificação de informação sobre probióticos e, por isso, alguns profissionais estão estimulando o consumo na tentativa de controlar algumas doenças, sem saber se aquela cepa realmente poderá ajudar. Assim, acabam prescrevendo o mesmo probiótico para tudo: da diarreia a pacientes em tratamento de câncer, de colite a ansiedade. “As pessoas começam a ingerir esses probióticos e acabam não vendo o efeito, claro, porque a resposta no organismo é cepa-dependente. Sabemos que as cepas conhecidas ajudam na saúde intestinal, mas não sabemos se podem auxiliar em outras patologias. Estamos tão focados na microbiota nos últimos anos que achamos que toda explicação está no intestino, mas não! Às vezes, o componente é absorvido antes de chegar ao ambiente intestinal”, enfatiza.



Depositphotos/katernakon

IMUNIDADE DE MUCOSAS E MAIS

Todas as mucosas do corpo humano estão envolvidas com a imunidade—oral, conjuntiva, gastrointestinal, urogenital—, pois existe um tráfego de células e moléculas entre elas por meio da circulação. Desde a década de 1970, estudos já demonstravam que a secreção das mucosas tem grande quantidade de mediadores e anticorpos e, nos últimos anos, os cientistas comprovaram que a mais importante é a mucosa do intestino. Com 200 a 300m², a mucosa intestinal é a maior superfície de contato do organismo humano com o mundo externo. Devido a essa abundância de células linfóides em contato direto com o lúmen intestinal, o intestino é reconhecido como o maior órgão linfóide do corpo, o que é extremamente importante para o sistema imune. Além disso, há um enorme aporte de antígenos da dieta que entra diariamente no intestino, nem sempre degradados ou picotados em aminoácidos, assim como proteínas com atividade antigênica e outros componentes da dieta para os quais os linfócitos, por exemplo, têm receptores.

Entender qual o efeito da estimulação do sistema imune por antígenos naturais da microbiota e da dieta é o grande interesse dos pesquisadores do Departamento de Bioquímica e Imunologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (ICB-UFMG) – um dos poucos grupos no Brasil que trabalha com imunologia de mucosas, desde os anos 1980. “Há 25 anos, a imunologia de mucosas era um assunto

muito marginal na Imunologia e não estava nem nos livros textos. Hoje, é um dos tópicos que mais crescem devido às novas técnicas de sequenciamento genético que levaram a um *boom* nos estudos, mostrando quanto a microbiota intestinal é importante na doença e em vários aspectos da saúde”, afirma a professora doutora Ana Maria Caetano Faria, que coordena os estudos na área no ICB-UFMG. As novas técnicas de sequenciamento genético do microbioma também tornaram possível uma análise com precisão da composição da microbiota humana.

Um dos trabalhos na área foi desenvolvido na UFMG pelo pesquisador Daniel Mucida que, hoje, é docente na Rockefeller University, em Nova Iorque. O estudo mostrou como a microbiota influenciava o desenvolvimento do sistema imune e foi feito com camundongos *germ-free* que, quando atingiam a idade adulta, tinham um sistema imune subdesenvolvido, como o dos recém-nascidos. Em outro estudo, a pesquisadora Jucilene Menezes demonstrou que, ao serem alimentados desde o desmame até a vida adulta com uma dieta sem proteína (que é um antígeno para o sistema imune) e aminoácidos, esses animais ficavam nutridos, porém, sem a fonte antigênica também teriam um subdesenvolvimento do sistema imune. O grupo da UFMG continua trabalhando com a dieta sem proteínas para comprovar que o animal fica com o sistema imune bastante imaturo, o que dificulta a resposta a patógenos.

MODULAÇÃO DA MICROBIOTA NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS

Na tentativa de descobrir se os probióticos poderiam ajudar a modular a microbiota e melhorar algumas doenças inflamatórias crônicas, como as doenças autoimunes e alérgicas, a professora Ana Maria Caetano Faria desenvolve estudos em parceria com os professores Vasco Azevedo e Anderson Miyoshi, do Departamento de Genética da UFMG. O grupo trabalha especialmente com a cepa *Lactococcus lactis* que, embora não esteja presente na microbiota indígena, é uma bactéria láctica muito utilizada na indústria alimentícia. Considerada segura, a cepa fica aproximadamente 48 horas no intestino e produz efeitos importantes ao alterar a composição microbiana

e aumentar a abundância de bactérias lácticas, que têm grande capacidade anti-inflamatória. Os docentes desenvolveram um *Lactococcus lactis* recombinante que produz a chamada ‘proteína de choque térmico’ (HSP65), que promove uma resposta ao estresse celular muito expressa durante eventos inflamatórios e torna a célula tolerante a agressões posteriores.

Vários trabalhos foram publicados desde 2013 mostrando que esse probiótico recombinante que produz a proteína de choque térmico é capaz de prevenir várias doenças autoimunes, como esclerose múltipla, artrite reumatoide e retocolite ulcerativa. “Temos testado uma bactéria

RESISTÊNCIA A ENFERMIDADES

Outros estudos mostram o efeito da vitamina A para o sistema imune, pois é importante na diferenciação de células reguladoras; da vitamina D, que tem um papel anti-inflamatório muito importante, inclusive com receptor nas células imunológicas; e dos ácidos graxos de cadeia curta, como lipídios, ômega 3 e ácido linoleico conjugado, que ativam receptores nas células imunes. A vitamina D está sendo utilizada, inclusive, como tratamento complementar da Covid-19, uma vez que o SARS-CoV-2 causa um quadro inflamatório como resposta à reação imunológica. A professora Ana Maria Caetano Faria também coordena um estudo com idosos de Belo Horizonte que tiveram Covid-19 assintomática, inclusive centenários, para entender se a microbiota intestinal conferiu proteção imunológica contra a doença. Em 2019, a aluna Maria Cecília Campos Canesso ganhou o prêmio CAPES de tese com um trabalho que comprovava a estimulação da microbiota intestinal por algumas bactérias capazes de produzir dinucleotídeos cíclicos, um tipo especial de DNA. “O estudo mostrou que o receptor era a molécula STING (*stimulator of interferon genes*) nas células, e a estimulação via STING ajuda a promover esse tônus imunológico para tornar o sistema imune maduro, tanto na mucosa quanto sistemicamente. Conti-



ANA MARIA CAETANO FARIA

nuamos interessados em entender qual é o papel da dieta na microbiota e como a mudança microbiana influencia o sistema imune”, conta a docente.

DIVISÃO

Um trabalho coordenado pelo pesquisador Daniel Mucida e publicado na *Nature* constatou que o intestino é dividido em porções (jejuno, íleo e cólon) imunologicamente e anatomicamente muito diferentes, assim como os linfonodos que drenam essas regiões, por isso, promovem respostas imunes distintas e até antagônicas. A microbiota compreende o trato gastrointestinal que vai da boca ao



VASCO AZEVEDO

ânus, mas há uma gradiente no intestino que vai aumentando na porção distal, e é no cólon e no intestino grosso que está concentrada a grande parte da microbiota – embora o intestino delgado também tenha bactérias muito específicas. “Hoje, sabemos que algumas bactérias colonizam especificamente porções diferentes do intestino. As bactérias lácticas, uma boa parte usada como probióticos, por exemplo, podem ser comensais e se concentram basicamente no intestino delgado, na região mais proximal”, detalha a docente da UFMG, que também estuda o viroma, porque alguns vírus que habitam a microbiota são comensais.

CRÔNICAS

chamada NCD0 2118, que é da UFMG, mas podemos eventualmente suplementar com outras, até mesmo leveduras. Acreditamos que é interessante fazer uma associação de bactérias e leveduras para obter um efeito simbiótico, para que essas bactérias trabalhem juntas com o microbioma normal”, argumenta o professor Vasco Azevedo. Um dos trabalhos visa melhorar os sintomas da mucosite oral e intestinal, uma inflamação intensa e muito debilitante que ocorre em pacientes que fazem quimioterapia. O grupo está testando a cepa em animais com mucosite e a intenção é iniciar, em breve, os ensaios clínicos para desenvolver um alimento com probiótico com essa cepa. Segundo o pesquisador, se administrada até 10 dias antes da quimioterapia, a bactéria probiótica pode levar a uma modificação na microbiota com um efeito anti-inflamatório duradouro, diminuindo o aparecimento da mucosite.

O grupo também está testando os paraprobióticos, células microbianas não viáveis ou frações de células microbianas que podem ter o efeito probiótico, pois produzem ácido lático ao chegar ao intestino. Além disso, os cientistas estão fazendo um estudo de coorte com idosos em Belo Horizonte, em colaboração com o Hospital das Clínicas da UFMG e com a equipe dos professores Edgar Moraes e Rodrigo Santos, que coordenam o Laboratório de Envelhecimento Saudável. A ideia é fazer uma correlação entre o envelhecimento saudável e as modificações que acontecem com a microbiota ao longo da vida, mostrando como é a microbiota de um idoso frágil em comparação à de um idoso saudável, especialmente aqueles com mais de 100 anos. “Há um universo enorme para ser descoberto a respeito do microbioma intestinal, o que deverá ser um marco para a Medicina do futuro”, avalia o professor Vasco Azevedo. ♦

Fotos: Divulgação

Depositphotos/vitanovski

AÇÃO BENÉFICA COMPROVADA

RESULTADOS
DE PESQUISAS
MOSTRAM
BENEFÍCIOS EM
ENFERMIDADES
GASTROINTESTINAIS,
SISTEMA IMUNE,
CÂNCER, DOENÇAS
METABÓLICAS E
MUITAS OUTRAS

Adenilde Bringel

Desde que o *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) foi descoberto pelo médico e pesquisador Minoru Shirota, em 1930, milhares de estudos científicos foram desenvolvidos com essa cepa probiótica exclusiva da Yakult. Inicialmente, as pesquisas eram realizadas no laboratório do pesquisador e foram intensificadas a partir da inauguração do Instituto Central Yakult em 1955, em Kyoto – posteriormente transferido para Tóquio –, no Japão. Nas últimas décadas, inúmeros cientistas de vários centros de pes-

quisas ao redor do mundo também têm se dedicado a estudar os efeitos benéficos dos microrganismos para a saúde. O principal objetivo é aprofundar o conhecimento sobre o funcionamento da microbiota intestinal a partir da atuação dos microrganismos indígenas, assim como comprovar a ação da cepa *L. casei* Shirota sobre o sistema gastrointestinal, diferentes tipos de câncer, sistema imunológico, doenças metabólicas e, mais recentemente, às enfermidades relacionadas ao eixo cérebro-intestino-microbiota.

Para aprofundar o conhecimento sobre o funcionamento da microbiota intestinal e a atuação dos microrganismos, especialmente o *Lactobacillus casei* Shirota, inúmeros estudos *in vitro*, *in vivo* e clínicos vêm sendo realizados ao longo dos últimos 80 anos. Pesquisas sobre o efeito positivo do *Lactobacillus casei* Shirota em indivíduos que sofrem de prisão de ventre e diarreia, por exemplo, têm incontáveis resultados positivos. Dois exemplos são os casos envolvendo crianças atendidas pelo Departamento de Cirurgia Pediátrica da Universidade de Tóquio, no início dos anos 2000. O primeiro era de uma menina de nove meses com problema congênito na laringe, traqueia e esôfago, e que sofria de constipação crônica. A criança pesava pouco mais de três quilos, não evacuava sem estímulo de medicamento e só se alimentava por sonda. Depois de dois meses da administração do *L. casei* Shirota, a menina começou a ganhar peso e passou a evacuar naturalmente, além de receber alimentação sem a sonda. Outra criança, de quatro anos, passou por uma cirurgia para retirar parte do intestino devido à enterocolite repetitiva. Um mês depois do início da administração



POR MILHARES DE ESTUDOS

do *L. casei* Shirota, a pequena paciente começou a ganhar peso e os problemas foram diminuindo. Seis meses depois, as fezes já estavam normais.

Publicado em 2001 no *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, o estudo 'Effect of *Lactobacillus casei* Shirota administration on sodium balance in children with short bowel syndrome' relatou o caso de um menino inglês que foi transferido, no segundo dia de vida, para o Centro de Cirurgia Pediátrica do Hospital Regional de Wessex, no Reino Unido, com vômitos e distensão abdominal aguda causada por atresia anal. Depois de vários procedimentos, a criança passou por cirurgia de ressecção e só restaram 60cm da porção do jejuno proximal. Com a introdução de terapia à base de *L. casei* Shirota, houve melhora acentuada na absorção de sódio pelo paciente, com substancial ganho na reabilitação e melhora nas funções do jejuno.

O estudo brasileiro 'Efeito do Leite Fermentado contendo *L. casei* Shirota na Microbiota Intestinal de Crianças sob Terapia Antimicrobiana', também realizado em 2001 pela doutora Jane Harumi Atobe com supervisão da professora Elsa

Mamizuka (hoje aposentada), ambas do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (FCF-USP), envolveu 63 crianças das regiões atendidas pelo Hospital Universitário (HU-USP), com idades entre 2 e 15 anos. Durante o experimento controlado, prospectivo e duplo-cego, cada criança recebeu, junto com o tratamento, dois frascos diários de leite fermentado contendo 10^{8-9} unidades formadoras de colônias (UFC)/ml de LcS. Na microbiota das crianças que ingeriram placebo houve aumento de *P. aeruginosa* e *Clostridium* – bactérias que, apesar de fazerem parte da microbiota intestinal, não devem estar em grandes concentrações. Já as crianças que ingeriram leite fermentado com *L. casei* Shirota não registraram aumento de bactérias específicas nas fezes e não houve acréscimo de microrganismos potencialmente patogênicos, o que significa que o probiótico promoveu um reequilíbrio mais rápido da microbiota intestinal. Além disso, o *L. casei* Shirota permaneceu viável no intestino pelo menos uma semana após o término do tratamento.

PREVENÇÃO DE DIARREIA

Pesquisadores do Instituto Central Yakult, em colaboração com o Instituto Nacional de Cólera e Doenças Entéricas da Índia, comprovaram que o consumo diário de Leite Fermentado Yakult com *L. casei* Shirota é eficaz para prevenção de diarreia em crianças pequenas na Índia. O estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado foi realizado na cidade de Calcutá com 3.758 crianças de 1 a 5 anos de idade da comunidade de Kolkata – publicado no site *Epidemiology and Infection*, em 2010. As crianças foram divididas em dois grupos iguais. O grupo probiótico recebeu um frasco do Leite Fermentado Yakult com 6,5 bilhões de *L. casei* Shirota todos os dias, durante 12 semanas, e o grupo controle recebeu leite acidificado sem o probiótico pelo mesmo período. Todas as crianças foram monitoradas durante as 24 semanas para identificação de casos de diarreia aguda e estado nutricional. A incidência de diarreia aguda foi controlada em 3.585 crianças com consumo do *L. casei* Shirota acima de 80% e os resultados comprovaram os efeitos preventivos contra a doença através da ingestão do leite fermentado.

PESQUISAS COM ADULTOS TAMBÉM TÊM RESULTADOS IMPORTANTES

Um estudo preliminar aberto realizado por pesquisadores japoneses em 2010 envolveu 10 pacientes com retocolite ulcerativa ativa de grau suave a moderado (quatro homens e seis mulheres). Todas as terapias de drogas mantiveram-se coerentes durante o estudo e não foram feitas alterações nas dietas dos pacientes, que receberam *Lactobacillus casei* Shirota (8×10^{10} UFC/dia) na forma de leite fermentado, juntamente com a terapia convencional, durante oito semanas. Nove pacientes com retocolite ulcerativa ativa que receberam a terapia convencional isolada serviram de controle. O *L. casei* Shirota inibiu a produção de interleucina-6 (IL-6) e foi observada uma tendência favorável nos índices das atividades clínicas, comparando-se as fases de pré-tratamento e pós-tratamento com *L. casei* Shirota em seis e oito semanas, o que não ocorreu no grupo controle. Os resultados sugerem que a suplementação probiótica

aliada à terapia convencional é segura e mais eficaz do que a terapia convencional isolada em pacientes com retocolite ulcerativa.

No estudo 'Probiotics combined with mesalazine in treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety observation', publicado em 2016, os pesquisadores do Departamento de Gastroenterologia do Suzhou Municipal Hospital, na China, exploraram a eficácia clínica e a segurança dos probióticos combinados com mesalazina para 42 pacientes com retocolite ulcerativa leve ou moderada. Os pacientes, divididos aleatoriamente nos grupos de tratamento ou controle, foram observados por seis meses. Manifestações clínicas, segurança e vários índices laboratoriais de ambos os grupos foram comparados antes e após seis meses de tratamento. Ao final do experimento, os cientistas concluíram que os probióticos combinados com mesalazina têm um papel benéfico como terapia adjuvante para retocolite ulcerativa e podem reduzir significa-



CONTROLE DE DOENÇAS METABÓLICAS COM

A obesidade associada ao diabetes tipo 2 é normalmente acompanhada por outras anomalias metabólicas, como dislipidemia e hipertensão, e o acúmulo dessas anomalias está relacionado a uma alta prevalência de doenças cardiovasculares. Inúmeras pesquisas tentam comprovar o efeito benéfico da ingestão de probióticos para auxiliar no controle de doenças metabólicas em crianças e adultos. Um deles foi publicado no *Indian Journal of Public Health Research and Development*, em 2009. Desenvolvido por pesquisadores da Indonésia, o estudo '*Lactobacillus casei* strain Shirota: Overview of Blood Sugar Levels and Blood Fat from Children Obesity and Fattening' apresentou resultados favoráveis da ingestão do probiótico sobre o perfil de colesterol total de crianças obesas de 6 a 12 anos de idade.

Para confirmar o benefício dos probióticos como intervenção dietética no manejo da obesidade em crianças, pesquisadores japoneses desenvolveram o estudo aberto prospectivo 'The effects of the *Lactobacillus casei* strain on obesity in children: a pilot study' publicado no *Beneficial Microbes*, em 2017. Os cientistas compararam a microbiota intestinal e os níveis de ácido orgânico entre 12 crianças obesas de 10 anos de idade, e

22 crianças controle com média de 8,5 anos. O grupo de obesos foi submetido à dieta e terapia de exercícios por seis meses e, em seguida, recebeu uma bebida com *L. casei* Shirota diariamente por mais seis meses. Ao final da intervenção houve um declínio significativo no peso corporal e uma elevação no nível de HDL-colesterol após a ingestão da bebida com probiótico, em comparação com o grupo controle que não recebeu o probiótico. Além disso, houve um aumento significativo na concentração fecal de *Bifidobacterium* e um aumento aparente na concentração de ácido acético.

Outra questão relacionada ao diabetes tipo 2 é a translocação bacteriana intestinal para o sangue, que pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da resistência à insulina. Para avaliar se o probiótico *L. casei* Shirota poderia reduzir a translocação bacteriana e causar alterações na microbiota intestinal, pesquisadores da Faculdade de Medicina da Universidade de Juntendo, em Tóquio, realizaram um estudo com 70 pacientes adultos com diabetes tipo 2, randomizados em dois grupos. No final do experimento, as contagens fecais do grupo *Clostridium coccoides* e do subgrupo *Clostridium leptum* nos voluntários que ingeriram

leite fermentado com *Lactobacillus casei* Shirota foram significativamente maiores em relação ao grupo controle. As contagens fecais de *Lactobacillus* totais também foram significativamente maiores no grupo probiótico, mostrando que a administração de *L. casei* Shirota reduziu a translocação bacteriana e alterou a microbiota intestinal nesses pacientes. O estudo 'Probiotic reduces bacterial translocation in type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled study' foi publicado no periódico *Scientific Reports*, em 2017.

HIPERTENSÃO

Amplamente prevalente em todo o mundo, a hipertensão é particularmente comum no Japão. Apesar de normalmente não apresentar sintomas, se a hipertensão permanecer sem tratamento pode trazer graves consequências para a saúde, incluindo doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, parada cardíaca, doença arterial periférica, perda da visão e doença renal crônica. A prevenção e o controle da hipertensão podem, assim, dar uma importante contribuição para a melhoria da saúde da população. Para investigar a relação entre o consumo habitual de produtos lácteos fermentados contendo *Lactobacillus*

→ PESQUISAS COM ADULTOS TAMBÉM TÊM RESULTADOS IMPORTANTES

tivamente os níveis de citocinas pró-inflamatórias de pacientes com a doença leve ou moderada, com efeitos mais fortes para a indução e manutenção da remissão em comparação com o tratamento com mesalazina sozinha, incluindo melhor segurança e eficácia.

Um estudo de caso-controle aberto foi realizado no Japão para avaliar o efeito da ingestão de leite fermentado contendo *Lactobacillus casei* Shirota sobre a gastroenterite causada por norovírus em 72 idosos moradores de casa de repouso. Durante um mês não houve diferença significativa na incidência de gastroenterite por norovírus entre os grupos de leite fermentado LcS e controle. No entanto, a duração média da febre de 37,8°C após o início da gastroenterite teve redução significativa no grupo que recebeu o probiótico. A análise de PCR quantitativa também mostrou aumento de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, assim como redução de *Enterobacteriaceae* nas amostras

fecais do grupo que recebeu o *L. casei* Shirota, com um aumento significativo na concentração de ácido acético fecal. Os pesquisadores concluíram que a ingestão contínua de leite fermentado com LcS pode contribuir positivamente para o alívio da febre causada por gastroenterite por norovírus, corrigindo o desequilíbrio da microbiota intestinal peculiar aos idosos, embora tal consumo não pudesse protegê-los da doença. O artigo 'Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged' foi publicado em 2011 no *British Journal of Nutrition*.

Com o título 'Fermented milk with probiotic *Lactobacillus casei* Shirota reduces antibiotic-associated diarrhea in patients with spinal cord injuries: a randomized controlled clinical study', pesquisadores

USO DO PROBIÓTICO



Depositphotos/michaeljung

casei Shirota com a probabilidade de a hipertensão ser desenvolvida em idosos inicialmente normotensos, pesquisadores de instituições japonesas e canadenses realizaram um estudo com 352 voluntários com idade entre 65 e 93 anos, durante um período de cinco anos.

O resultado do estudo 'Habitual intake of fermented milk products containing *Lactobacillus casei* strain Shirota and a reduced risk of hypertension in older people', publicado no *Beneficial Microbes* em 2017, mostrou que a incidência de hipertensão foi bem menor nos idosos

que ingeriram o leite fermentado, em relação ao grupo controle. Esses resultados sugerem que o risco de desenvolver hipertensão é substancialmente menor em idosos que consomem produtos fermentados contendo *L. casei* Shirota pelo menos três vezes por semana.

de diferentes especialidades do Reino Unido avaliaram a eficácia da ingestão do *L. casei* Shirota na redução da incidência de diarreia causada por antibióticos, e se a subnutrição e inibidores de bomba de próton são fatores de risco para essas enfermidades. Entre setembro de 2010 e setembro de 2012, 164 pacientes com lesão da medula espinhal submetidos à antibioticoterapia foram selecionados para receber aleatoriamente *Lactobacillus casei* Shirota ou placebo. O probiótico foi consumido uma vez por dia durante o período da ingestão de antibióticos e continuado por mais sete dias, e o grupo que recebeu o *L. casei* Shirota apresentou uma incidência significativamente menor de diarreia causada por antibióticos.

Em 2015, pesquisadores avaliaram a atividade do *L. casei* Shirota sobre a saúde intestinal de idosos frágeis moradores de uma casa de repouso nos Países Baixos. Os idosos consumiram Leite Fermentado

Yakult com mínimo de $1,0 \times 10^8$ UFC/ml de *L. casei* Shirota, por seis semanas, durante o café da manhã. Os resultados mostraram que a cepa probiótica melhorou significativamente a qualidade das fezes desses indivíduos, tanto pela redução de constipação e diarreias quanto pelo aumento do volume de fezes ideais. Em 2019, um estudo relatou benefícios do consumo da cepa da Yakult por adultos de 18 a 45 anos de idade com constipação funcional, moradores de Beijing, na China. Todos os participantes que ingeriram Leite Fermentado Yakult com mínimo de $1,0 \times 10^8$ UFC/ml de *L. casei* Shirota por 28 dias consecutivos, após o almoço, apresentaram melhoras nos sintomas de constipação e equilíbrio das fezes. Os cientistas reportam esses benefícios ao efeito modulador do *L. casei* Shirota na microbiota e à produção de ácidos graxos de cadeia curta como acetato, propionato e butirato.

AÇÃO DA CEPA PROBIÓTICA COMO REFORÇO

Estudos de intervenção em humanos demonstram que certos probióticos aumentam a imunidade inata, incluindo a atividade das células NK – um tipo de linfócito citotóxico necessário para o bom funcionamento do sistema imunitário inato, com papel importante no combate a infecções virais e células tumorais. No Instituto Central Yakult, os experimentos conseguiram indicar, por exemplo, que o *Lactobacillus casei* Shirota desempenha importante papel na manutenção do balanço imunológico através da influência das respostas imunes intestinais. Por meio de suas paredes celulares, o *L. casei* Shirota estimula os macrófagos, fazendo com que essas células do sistema imune fiquem mais alertas a qualquer anormalidade, tornando mais rápida e eficiente a produção de respostas às invasões de bactérias patogênicas. Além disso, promove a atividade das células NK e as atividades fagocíticas.

Por meio de um experimento publicado em 2001 com nove voluntários de meia-idade e 10 idosos, foi possível verificar que a ingestão diária de *L. casei* Shirota exerce um efeito positivo sobre a atividade das células NK. Os voluntários ingeriram diariamente leite fermentado contendo 4×10^{10} UFC/ml de *L. casei* Shirota durante três semanas, e a atividade natural das células NK e outras funções imunológicas foram examinadas. No experimento com voluntários de meia-idade, a atividade das células NK aumentou significativamente após três semanas do início da ingestão, permanecendo alta mesmo após as três semanas seguintes, fato mais evidente em indivíduos que apresentaram as taxas

mais baixas de atividade das células NK. Em voluntários idosos, a atividade das células NK diminuiu significativamente no grupo controle após três semanas do início do experimento. Entretanto, na fase de ingestão do leite fermentado com *L. casei* Shirota, a atividade das células NK se manteve estável.

Em 2003, pela primeira vez na história, cientistas conseguiram obter as imagens das células do sistema imunológico em ação. Um estudo inédito desenvolvido pelo Instituto Central Yakult sob a supervisão do médico Kô Okumura, do Departamento de Imunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Juntendo, demonstrou que as células do sistema imunológico ficam mais resistentes com a ação do *Lactobacillus casei* Shirota. Os cientistas observaram o interior da placa de Peyer, localizada no intestino delgado e considerada a primeira barreira imunológica do organismo porque tem condições de reconhecer as bactérias benéficas e maléficas – que é cercada de vilosidades e preenchida por células imunológicas.

Para observar o interior da placa de Peyer, os pesquisadores utilizaram raios laser e cortes em sequência a partir da camada superficial. As imagens foram sequenciadas, sobrepostas e rotacionadas e possibilitaram a constatação de que o *Lactobacillus casei* Shirota chega ao interior da placa e entra em contato com as células imunológicas. Essas células do sistema imune que entraram em contato com o *L. casei* Shirota transmitiram informações para outras células imunológicas ao redor e estimularam sua ação, fator que se propagou pela placa de Peyer. Na sequência, as células imunológicas ati-

vadas pelo *L. casei* Shirota entraram nos canais linfáticos – que é a rede de defesa imunológica distribuída por todo o organismo – e estimularam diversos tipos de células imunológicas que lutam contra doenças, como os macrófagos e as NK.

As mudanças na composição da microbiota intestinal também têm sido implicadas na patogênese dos distúrbios alérgicos, sugerindo interações benéficas entre o sistema imunológico intestinal e cepas bacterianas específicas. Para investigar o papel do *L. casei* Shirota na modulação da rinite alérgica sazonal (RAS), pesquisadores do Reino Unido publicaram na *Clinical & Experimental Allergy*, em 2008, o estudo ‘Oral delivery of *Lactobacillus casei* Shirota modifies allergen induced immune responses in allergic rhinitis’, mostrando alterações na produção de citocinas induzida por antígeno em pacientes tratados com o probiótico, o que sugere que a suplementação de probióticos modula as respostas imunológicas na rinite alérgica e pode ter o potencial de aliviar a gravidade dos sintomas. O estudo duplo-cego e controlado por placebo envolveu 10 indivíduos com RAS em cada grupo. Os cientistas compararam mudanças no estado imunológico decorrentes da ingestão diária de uma bebida láctea com ou sem LcS vivo, por um período de cinco meses. Os voluntários que ingeriram LcS mostraram uma redução significativa nos níveis de produção de IL-5, IL-6 e interferon-gama (IFN- γ) induzida por antígeno, em comparação com o grupo placebo. Enquanto isso, os níveis de imunoglobulinas IgG específica aumentaram e a IgE diminuiu no grupo probiótico.

PARA O SISTEMA IMUNOLÓGICO

BENEFÍCIO PARA FUMANTES

Em 2005, o estudo intitulado 'Modulation of natural killer cell activity by supplementation of fermented milk containing *Lactobacillus casei* in habitual smokers', publicado na *Preventive Medicine*, constatou que a ingestão do leite fermentado contendo bactérias do ácido láctico conseguiria restabelecer as atividades dessas células do sistema imune em fumantes habituais. Pesquisadores do Departamento de Medicina Ambiental e Social da Faculdade de Medicina da Universidade de Osaka, do Laboratório Central do Instituto Central Yakult e do Departamento de Promoção da Saúde e Medicina Preventiva da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Nagoya, no Japão, conduziram um estudo duplo-cego, placebo controlado com 99 voluntários com hábitos de fumo.

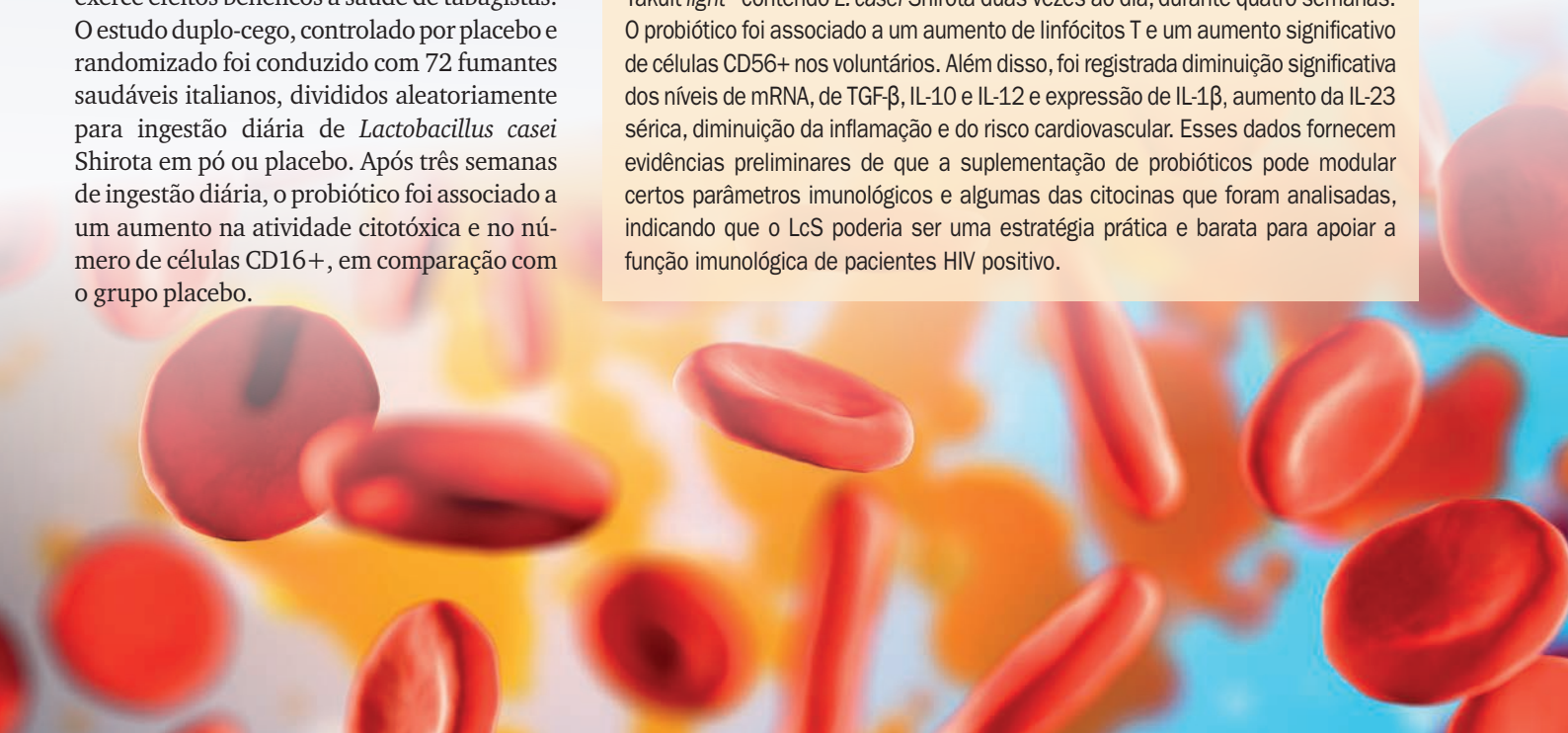
Os cientistas constataram que a atividade das células NK nos voluntários foi inversamente proporcional ao número de cigarros consumidos, o que significa que a ingestão do leite fermentado com *L. casei* Shirota foi eficiente para o restabelecimento da atividade dessas células imunológicas nos fumantes. O efeito benéfico foi confirmado no estudo 'Daily intake of *Lactobacillus casei* Shirota increases natural killer cell activity in smokers', publicado em 2012 por pesquisadores italianos, mostrando que a suplementação de probióticos na dieta exerce efeitos benéficos à saúde de tabagistas. O estudo duplo-cego, controlado por placebo e randomizado foi conduzido com 72 fumantes saudáveis italianos, divididos aleatoriamente para ingestão diária de *Lactobacillus casei* Shirota em pó ou placebo. Após três semanas de ingestão diária, o probiótico foi associado a um aumento na atividade citotóxica e no número de células CD16+, em comparação com o grupo placebo.

PROPRIEDADES IMUNOMODULADORAS

Publicado no *Clinical & Experimental Immunology* em 2010, o estudo 'Selective effects of *Lactobacillus casei* Shirota on T cell activation, natural killer cell activity and cytokine production' foi desenvolvido para investigar as propriedades imunomoduladoras do LcS *in vitro* utilizando as células mononucleares da circulação periférica do sangue periférico humano (PBMC), principalmente em respeito à ativação do linfócito T, para determinar o papel dos monócitos nesses efeitos. Os resultados indicam que o LcS promoveu as atividades das células NK e induziu preferencialmente as expressões de CD69 e CD25 nos subconjuntos CD8+ e CD56+ na ausência de qualquer outro estímulo. O LcS também induziu a produção de IL-1, IL-β, IL-6, TNF-α, IL-12 e IL-10 na ausência de lipopolissacarídeo (LPS).

O estudo 'Immunomodulatory effects of a probiotic drink containing *Lactobacillus casei* Shirota in healthy older volunteers', publicado em 2013 no *European Journal of Nutrition*, envolveu 30 idosos saudáveis suplementados com a bebida com probiótico contendo $1,3 \times 10^{10}$ UFC de *L. casei* Shirota ou leite desnatado por dia, durante quatro semanas. O estudo cruzado simples-cego, randomizado e placebo controlado tinha como objetivo investigar o efeito do LcS na função imune da população idosa saudável e não imunocomprometida, na qual a imunossenescência é uma característica até mesmo do envelhecimento saudável. O consumo do *L. casei* Shirota foi associado a um aumento significativo na atividade das células NK em relação à linha de base e a uma diminuição significativa na intensidade média de fluorescência da expressão de CD25 nas células T em repouso, em comparação com o placebo. Além disso, houve uma tendência de aumento da proporção de IL-10 para IL-12 em relação à linha de base após a ingestão do probiótico.

Em 2015, o artigo 'Effect of Probiotic Supplement on Cytokine Levels in HIV-Infected Individuals: A Preliminary Study', publicado por pesquisadores da Universidade G. d'Annunzio, na Itália, investigou se o probiótico *L. casei* Shirota poderia reduzir o índice inflamatório de pacientes infectados pelo HIV. O estudo envolveu 30 homens em terapia antirretroviral, que receberam um frasco de leite fermentado Yakult *light*® contendo *L. casei* Shirota duas vezes ao dia, durante quatro semanas. O probiótico foi associado a um aumento de linfócitos T e um aumento significativo de células CD56+ nos voluntários. Além disso, foi registrada diminuição significativa dos níveis de mRNA, de TGF-β, IL-10 e IL-12 e expressão de IL-1β, aumento da IL-23 sérica, diminuição da inflamação e do risco cardiovascular. Esses dados fornecem evidências preliminares de que a suplementação de probióticos pode modular certos parâmetros imunológicos e algumas das citocinas que foram analisadas, indicando que o LcS poderia ser uma estratégia prática e barata para apoiar a função imunológica de pacientes HIV positivo.



BENEFÍCIO PARA ATLETAS

Exercícios intensos prolongados têm sido associados com uma queda transitória na atividade imunológica. Um grande número de maratonistas e triatletas relata problemas gastrointestinais (desconforto abdominal, diarreia) durante as corridas de longa distância ou eventos esportivos, além de infecções do trato respiratório superior (URTI na sigla em inglês). Para investigar se os probióticos poderiam exercer efeitos benéficos na prevenção desses sintomas, pesquisadores do Reino Unido e da Espanha avaliaram a ação do *L. casei* Shirota sobre a incidência de infecções do trato respiratório superior e parâmetros imunológicos durante quatro meses de treinos de atletas universitários de diversas modalidades, no inverno. No total, 84 indivíduos esportivamente ativos foram divididos aleatoriamente em grupos de probiótico ou placebo, em experimento duplo-cego. Os voluntários do grupo probiótico que apresentaram uma ou mais semanas de URTI e a média de episódios foram 27% e 50% menores, respectivamente, em relação ao grupo placebo, e a proporção de dias que os voluntários sofreram com desconforto abdominal foi 33% menor no grupo LcS.

O mesmo resultado foi obtido em experimento realizado em 2017 por pesquisadores da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Publicado em julho de 2019, o estudo 'Daily intake of fermented milk containing *Lactobacillus casei* Shirota (LcS) modulates systemic and upper airways immune/inflammatory responses in marathon runners' reuniu 42 homens com experiência em maratonas e com algum sintoma de vias aéreas superiores em pelo menos uma delas. Os voluntários tinham média de 39 anos de idade, foram submetidos a exames clínicos e cardiopulmonares para caracterizar a capacidade cardiorrespiratória e passaram por análise da composição corporal por meio da absorciometria por raios-X duplo (DXA). Divididos em dois grupos, todos foram instruídos a manter a dieta e os horários habituais de treinamento e exercício físico, além de relatar a ocorrência e a duração de sintomas respiratórios superiores ou distúrbios gastrointestinais durante o estudo.

Os participantes foram orientados a ingerir um frasco de 80g de leite fermentado Yakult 40, com 40×10^9 UFC de *Lactobacillus casei* Shirota (grupo LcS) e leite fermentado sem o probiótico com igual sabor, cor e pH (grupo placebo) por 30 dias antes da SPCity, tradicional maratona de 42km realizada na cidade de São Paulo. Ao término da maratona, oito voluntários do grupo placebo (36,37%) relataram coriza, espirros, coceira e sensação de queimação no nariz, congestão nasal, garganta seca, dor de garganta, resfriado e gripe, que começaram no primeiro dia após a competição e se estenderam por até 10 dias. No grupo LcS, apenas três voluntários (15%) relataram tosse, nariz congestionado e ressecado, assim como lesão de herpes. Neste grupo, entretanto, os sintomas duraram até cinco dias após a maratona. Quem ingeriu Yakult 40 também teve melhor modulação e controle inflamatório-imunológico.

PODEROSA ATIVIDADE

Segundo a literatura, os seres humanos produzem cerca de seis mil células cancerígenas todos os dias, e o sistema imunológico é responsável por identificar e destruir essas células nocivas originadas do interior do organismo antes de se transformarem em uma neoplasia maligna. Algumas espécies de probióticos são relatadas pela literatura com capacidade de ajudar a prevenir o câncer em modelos animais através de vários mecanismos de ação, tais como a modulação do sistema imune e a geração de metabólitos biologicamente ativos no intestino. As pesquisas que avaliam a resistência da microbiota em relação ao câncer começaram nos anos 1970 no Instituto Central Yakult. Depois de inúmeros estudos para investigar o efeito antitumoral de várias espécies de lactobacilos, foi constatado que o *L. casei* Shirota possuía poderosa atividade antitumoral, uma vez que a cepa tem forte influência sobre o sistema imune.

Nos primeiros estudos com câncer no Instituto Central Yakult, o *L. casei* Shirota era usado como medicamento. No entanto, este conceito foi alterado porque os cientistas encontraram uma conexão entre a biologia do câncer e a resistência imunológica. O mecanismo proposto pelos cientistas do Instituto Central Yakult, assim como por pesquisadores de algumas universidades japonesas, é que o *L. casei* Shirota seja capturado pelos macrófagos e/ou pelas células dendríticas no intestino e, neste processo, as citocinas que ativam as células NK são liberadas. Assim, as células NK ativadas atacam as células cancerosas. A eficácia do *Lactobacillus casei* Shirota foi avaliada em estudos relacionados a neoplasias de bexiga, colorretal, pólipos adenomatosos e mama.

Baseados nos resultados dos experimentos de laboratório, os cientistas começaram o desenvolvimento da cepa *L. casei* Shirota como um agente antitumoral. Em pesquisas clínicas, o alvo era a prevenção da recorrência pós-operatória de câncer cervical uterino, pleurite carcinomatosa e câncer de bexiga. Para avaliar a ação do *Lactobacillus casei* Shirota em relação ao câncer de bexiga,

ISOFLAVONA DA SOJA E *L. CASEI* SHIROTA

Para investigar os efeitos do consumo de isoflavona de soja em conjunto com o *L. casei* Shirota na ocorrência de câncer de mama foi realizado um estudo envolvendo 316 pacientes com a neoplasia e 662 controles. Este estudo, publicado na revista *Current Nutrition & Food Science*, em 2013, apontou que a quantidade de isoflavona de soja consumida habitualmente, como também de LcS desde a adolescência, estava intimamente associada à redução do risco do câncer de mama – e o consumo simultâneo desses produtos era especialmente mais eficiente. Até então, os cientistas ainda não tinham esclarecido se o consumo conjunto de isoflavona de soja e do *L. casei* Shirota seria mais eficiente para a prevenção do câncer de mama do que a ingestão de cada componente isolado.

O estudo contribuiu para investigar os efeitos preventivos da isoflavona da soja, do *L. casei* Shirota e a sua combinação contra o desenvolvimento

ANTITUMORAL

um experimento foi realizado com 180 pacientes (idade média de 67 anos) durante 12 meses, entre 1997 e 1998. Os resultados foram publicados na revista científica *Urologia Internationalis*, em 2002, com o título 'Habitual Intake of Lactic Acid Bacteria and Risk Reduction of Bladder Cancer'. Os pacientes foram selecionados de sete hospitais de referência que participaram de um estudo de caso-controle, em paralelo com 445 pessoas compatíveis em idade e sexo escolhidas entre a população sadia.

Os pesquisadores constataram quatro mecanismos sugeridos como responsáveis pelos efeitos antitumorais dos lactobacilos, especialmente o *Lactobacillus casei* Shirota: a inibição da atividade das enzimas relacionadas à carcinogênese e produzidas pelas bactérias intestinais; a ligação de pirolisatos mutagênicos potentes aos corpos celulares; a supressão, na urina, da atividade mutagênica derivada dos alimentos; e a imunomodulação. No início da década de 1990, um ensaio duplo-cego realizado por pesquisadores de importantes instituições médicas e de pesquisa do Japão envolveu a administração de um preparado à base de *L. casei* Shirota (BLP) com cerca de 1×10^{10} de células viáveis, administrado oralmente.

O estudo foi desenvolvido com 138

pacientes com carcinoma celular transicional superficial de bexiga seguido de ressecção transuretral, de 29 instituições de saúde do Japão, para verificar a eficácia do *L. casei* Shirota na prevenção de recorrência do tumor. Ao final do estudo, os cientistas notaram uma inibição na recidiva do câncer naqueles que estavam recebendo o probiótico. A taxa de recorrência após um ano foi de 45,1% para o grupo placebo e de 20,8% para o grupo que recebeu o *Lactobacillus casei* Shirota. O resultado foi considerado muito bom, já que o período livre de reincidência de 50% foi significativamente prolongado com o tratamento com BLP via oral para aproximadamente 1,8 vezes mais que o do grupo controle. Com isso, os cientistas consideraram a administração oral de BLP segura e eficaz para a prevenção da reincidência de câncer superficial de bexiga.

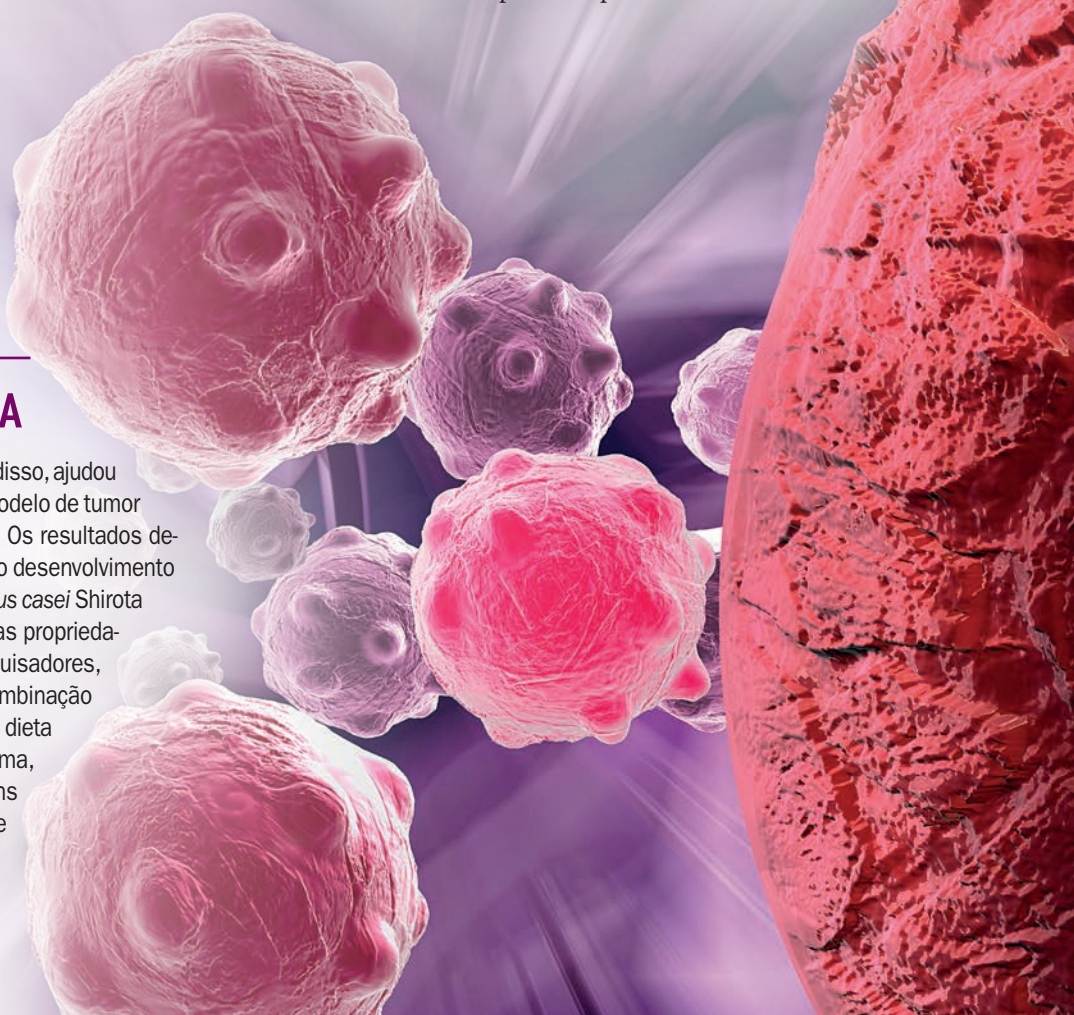
Um estudo observacional incluiu os

participantes de um estudo clínico anterior projetado para avaliar os efeitos de biscoitos de farelo de trigo ou preparação de *Lactobacillus* – 3g/dia de pó de BLP – na prevenção de tumor colorretal. Um total de 237 pacientes foi acompanhado por 7.913 dias (21,7 anos). O câncer se desenvolveu em 24 pacientes (18,8%) no grupo de extensão BLP e 24 pacientes (22%) no grupo de extensão não BLP. Embora nenhuma diferença significativa tenha sido observada, a incidência cumulativa de câncer aumentou a uma taxa ligeiramente menor no grupo de extensão BLP. Ambos os grupos mostraram uma redução significativa de peso ao longo de 20 anos, embora a diminuição no grupo de extensão BLP tenha sido de apenas 1,4kg, em comparação com 2,8kg no grupo não BLP. Portanto, um tratamento em muito longo prazo com uma preparação probiótica de *L. casei* Shirota suprimiu a perda de peso nos idosos.

Depositphotos/vitanovski

CONTRA O CÂNCER DE MAMA

e o crescimento dos tumores mamários. Além disso, ajudou a esclarecer os mecanismos através de um modelo de tumor induzido quimicamente em modelos animais. Os resultados demonstraram que a isoflavona de soja impede o desenvolvimento dos tumores mamários enquanto o *Lactobacillus casei* Shirota detém o crescimento do tumor, aumentando as propriedades da isoflavona de soja. Segundo os pesquisadores, o consumo habitual de *L. casei* Shirota em combinação com isoflavona de soja pode fazer parte de uma dieta benéfica para a prevenção do câncer de mama, porque a cepa probiótica reverte as desordens da resposta imune e mantém a propriedade auto-reguladora do organismo.



UM EIXO DO CÉREBRO AO INTESTINO

Em 1999, o professor e pesquisador Michael D. Gershon, da Columbia University, nos Estados Unidos, lançou o livro *The Second Brain* (O Segundo Cérebro), mostrando que as células nervosas no intestino agiam como um verdadeiro cérebro. Essas conexões ocorrem porque o trato gastrointestinal humano tem um sistema nervoso próprio totalmente especializado para as funções intestinais. O sistema nervoso entérico (SNE), que começa no esôfago e termina no ânus, possui aproximadamente 100 milhões de neurônios – número próximo à quantidade de neurônios da medula espinhal – e é capaz de controlar o trato gastrointestinal mesmo se as conexões com o sistema nervoso central forem interrompidas. Esses neurônios são capazes de perceber o que há de errado no nível do intestino e se comunicar entre si, o que pode aumentar ou diminuir o movimento peristáltico e provocar uma série de sintomas.

Os estudos científicos realizados até agora têm conseguido demonstrar que o intestino saudável impulsiona o bem-estar psicológico e pode ser um fator fundamental para evitar transtornos psiquiátricos, neurológicos e de desenvolvimento, a exemplo de depressão, ansiedade, esquizofrenia, transtorno bipolar, Parkinson, Alzheimer e transtorno do espectro autista. Boa parte dos resultados sugere que as bactérias intestinais podem ser um gatilho para o desenvolvimento desses transtornos neuropsiquiátricos por influenciar o sistema nervoso central, o

desenvolvimento de células nervosas e a formação de circuitos de estresse. Além disso, consideram a possibilidade de que os probióticos podem afetar a emoção na saúde e na doença, modulando o eixo microbiota-intestino-cérebro e trazendo benefícios para a saúde.

Em 2006, pesquisadores do Departamento de Psicologia da Swansea University, no País de Gales, avaliaram o impacto do consumo do Leite Fermentado Yakult e do placebo sobre o humor e a cognição. O grupo convidou 124 mulheres saudáveis e que não consumiam iogurtes habitualmente para

participar do experimento, distribuídas de forma aleatória e duplo-cega para consumir o produto com probiótico ou placebo – o produto fornecido pela Yakult continha no mínimo $6,5 \times 10^9$ UFC/ml de *L. casei* Shirota. No início do estudo e após 10 e 20 dias, o grau de humor das voluntárias foi avaliado por meio de questionário-base POMS, que consistia de seis dimensões básicas: energético/cansado; lúcido/confuso; calmo/ansioso; confiante/inseguro; eufórico/deprimido; feliz/irritado. Os pesquisadores verificaram que a diminuição do grau de constipação intestinal estava associada à melhora do humor, uma vez que há vários relatos de que indivíduos que sofrem de constipação crônica apresentam baixos índices de humor ou qualidade de vida.

ANGÚSTIAS MENTAIS

A exposição ao estresse psicológico também pode levar a vários sintomas relacionados a angústias mentais, e um deles é o distúrbio do sono. Para investigar se o *L. casei* Shirota poderia trazer alívio na ansiedade e melhorar o sono durante situações estressantes, pesquisadores do Instituto Central Yakult conduziram um estudo duplo-cego, randomizado e placebo controlado com estudantes do 4º ano de Medicina da Universidade de Tokushima, no Japão, que estavam se preparando para um exame de qualificação nacional. Os 94 participantes foram aleatoriamente alocados no grupo LcS ou placebo e ingeriram uma dose diária de 100ml de Leite Fermentado Yakult com $1,0 \times 10^9$ UFC/ml de LcS (ou placebo), por 11 semanas. Os resultados sugerem que o consumo diário do probiótico pode ajudar a manter a percepção da qualidade do sono durante o período de aumento de estresse por prevenir uma diminuição na porcentagem de sono N3 e aumentar a onda delta. O estudo foi publicado no *Beneficial Microbes*, em 2016.

Em 2020, pesquisadores do Instituto Central Yakult apresentaram os resultados do estudo 'Effects of daily supplementation of probiotics on physiological parameters induced by anxiety among competitive soccer players'. O ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi conduzido com 20 jogadores de futebol do sexo masculino, que receberam 3×10^{10} UFC do probiótico *Lactobacillus casei* Shirota ou placebo durante oito semanas. Os resultados sugerem que a suplementação diária de probióticos pode ter o potencial de modular as ondas cerebrais como teta (relaxamento) e delta (atenção) para melhor treinamento, função cerebral e melhora psicológica para os exercícios. ♦



NOVIDADE PARA VOCÊ!

Saúde Global em Harmonia

Yakult



Agora o Sofyl é Leite Fermentado,
com probiótico *Lactobacillus casei Shirota*,
o mesmo do Yakult, Yakult 40 e Yakult 40 light.

consistência



BAUNILHA



MORANGO



UVA VERDE



ACESSE PARA MAIS
INFORMAÇÕES

Uma forma diferente e gostosa
de consumir o probiótico da
Yakult a qualquer hora!

TENHA UMA VIDA MAIS SAUDÁVEL COM YAKULT.

Consumir Yakult diariamente ajuda você a manter uma vida mais saudável, porque é o único com o probiótico* *Lactobacillus casei* Shirota, que chega vivo e em grande quantidade ao intestino e contribui para o equilíbrio da flora intestinal.

Qual é o seu Yakult?



Leite Fermentado **Yakult**,
feito para toda a família.



Yakult 40 possui 40 bilhões do
probiótico *Lactobacillus casei*
Shirota e é ideal para quem
está com a idade avançada
ou vive correndo.



Yakult 40 light possui 40 bilhões
de *Lactobacillus casei* Shirota e
é indicado para as pessoas que
levam uma vida moderna e se
preocupam com o consumo
menor de calorias.



*microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, proporcionam benefícios à saúde do hospedeiro. (FAO/OMS 2001)

Yakult. Ciência dedicada à sua saúde.

Saúde Global em Harmonia
Yakult