



PROTOCOLO LGS – MÓDULO 2 (PARTE 2)

Barreira Gastrointestinal, Mucina, Microbioma e Disbiose

1. Objetivos de Aprendizagem

Ao final desta parte do módulo, o aluno deve ser capaz de:

- Compreender a **estrutura e função da barreira gastrointestinal**, especialmente a **camada de mucina**.
 - Entender o papel das **células caliciformes** e dos **genes de mucina (MUC)**.
 - Reconhecer a importância da **Akkermansia muciniphila** na renovação da mucina e na homeostase intestinal.
 - Entender como **vitamina D e polimorfismos genéticos** influenciam a produção de mucina.
 - Revisar a **taxonomia básica da microbiota** e o conceito de **microbioma**.
 - Familiarizar-se com a lógica do exame **GI-MAP (Dinamap)** e seus principais painéis.
 - Definir **disbiose**, seus tipos (SIBO, LIBO, SIFO, LIMO, IMO, biofilmes) e suas consequências.
 - Entender o papel dos **ácidos graxos de cadeia curta (AGCC)** e das bactérias-chave produtoras de butirato.
 - Relacionar **dieta, razão Firmicutes/Bacteroidetes e diversidade alfa** com saúde intestinal.
-

2. A Barreira Gastrointestinal e a Camada de Mucina

2.1. O que é a barreira gastrointestinal?

- A barreira gastrointestinal é composta por:
 - Epitélio intestinal (enterócitos/colonócitos)
 - Tight junctions (ocludina, claudina, etc.)
 - Camada de mucina (**mucus**)
 - Cels imunológicas na lâmina própria
- A **mucina** é o “escudo físico” que separa:
 - **Microbiota** (na luz intestinal)
 - **Sistema imunológico** (na lâmina própria)

2.2. Camada de Mucina – Estrutura Geral

- Produzida pelas **células caliciformes**.
 - Presente do **estômago até o reto**.
 - Organizada em:
 - **Camada interna**: mais densa, altamente glicosilada → impede invasão microbiana.
 - **Camada externa**: mais frouxa, menos densa → **habitat da microbiota**.
-

3. Como a Mucina é Produzida? (Regulação)

3.1. Estímulos mecânicos e físicos

- **Peristaltismo**
- Atrito físico do bolo alimentar
→ Estimulam liberação de mucina pelas células caliciformes.

3.2. Mediadores inflamatórios

- **Citocinas:**
 - Destaque: **Interleucina-13 (IL-13)**
 - Aumenta expressão dos genes de mucina.
 - Em processo inflamatório, o intestino “defende-se” produzindo mais muco.
- **Prostaglandinas:**
 - PGE1, PGE2, PGD2, prostaciclina
→ também estimulam produção de mucina.

3.3. Sinalização química bacteriana

- **Metabólitos bacterianos:**
 - Ácidos graxos de cadeia curta (AGCC): **butirato, acetato, propionato**
→ especialmente o **butirato** estimula mucina.
- **Componentes bacterianos:**
 - LPS (lipopolissacarídeos)
 - Bacteriocinas
 - Proteínas de superfície
 - Vesículas de membrana externa (OMV)
 - Exopolissacarídeos

3.4. Fatores neuroendócrinos e nutricionais

- **Hormônios:** colecistoquinina, gastrina.
- **Neurotransmissores e neuropeptídeos.**
- **Vitaminas e minerais (cofatores essenciais):**
 - Vitamina A, D, C
 - Zinco, selênio, ferro, magnésio

👉 Conclusão: Produção de mucina **depende de inflamação controlada, microbiota, hormônios e micronutrientes.**

4. Mucina por Segmento: Estômago, Intestino Delgado e Cólon

4.1. Estômago – MUC5AC e MUC6

- Governado pelos genes:
 - **MUC5AC e MUC6**
- Características:
 - Muco **viscoso e pouco permeável.**

- Renovação ~ **24 horas**.
- Funções:
 - Protege contra ácido gástrico e pepsina.
 - Previne autodigestão da mucosa.

4.2. Intestino Delgado – MUC2

- Principal mucina: **MUC2**.
- Muco:
 - Mais escasso, menos viscoso que o gástrico.
 - Renovação ~ **1 vez por semana** em indivíduo saudável.
- Funções:
 - Lubrificação do trânsito intestinal.
 - Proteção contra enzimas pancreáticas.
 - Barreira parcial contra lectinas e LPS.

4.3. Intestino Grosso (Cólon) – MUC2 + MUC5AC

- Muco:
 - Camada **espessa e aderida** ao epitélio.
 - Renovação ~ **a cada 2 semanas** em pessoas saudáveis.
- Funções:
 - Lubrificação e proteção da mucosa.
 - Habitat principal da microbiota (90% do microbioma está aqui).
 - Separa conteúdo luminal do epitélio e do sistema imune.

● Na disbiose e autoimunidade, esse tempo de renovação aumenta → por isso a melhora clínica leva **3–4 meses** com tratamento consistente.

5. Akkermansia muciniphila: A Guardiã da Mucina

5.1. Funções principais

- Usa **mucina como fonte de energia**.
- Degrada mucina antiga e ajuda na **reciclagem da camada de mucina**.
- Produz **AGCC (acetato, propionato, butirato)**.
- Auxilia:
 - Renovação constante do muco.
 - Homeostase da barreira intestinal.

5.2. Ação imunológica – TLR2 e TLR4

- Componentes da membrana e LPS de Akkermansia:
 - **Ativam TLR2** → **anti-inflamatório, aumenta tolerância imune**.
 - **Inibem TLR4** → **reduzem TNF- α , IL-6 e inflamação crônica**.

5.3. Efeitos sistêmicos

- Aumenta produção de **IgA secretora**.
- Modula **GLP-1**, metabolismo e saciedade.
- Fortalece tight junctions (occludina, claudina) e reduz zonulina.

👉 Muitos pacientes com doenças crônicas têm **carência de Akkermansia**.

6. Vitamina D, Mucina e Polimorfismos

6.1. Polimorfismos dos genes de mucina (MUC)

Existem variações genéticas (SNPs) em:

- **MUC5AC, MUC6, MUC2, MUC5B**, etc.

Esses polimorfismos podem:

- Alterar **quantidade de mucina**, viscosidade, glicosilação e integridade da barreira.
- Aumentar risco de:
 - Gastrite, úlceras, câncer gástrico.
 - Doença inflamatória intestinal (ex.: colite ulcerativa).
 - Disbiose e infecções gastrointestinais.

6.2. Vitamina D como reguladora da mucina

- A vitamina D, via **receptor VDR**, regula:
 - Expressão de **MUC2, MUC5AC, MUC6**.
 - Diferenciação de células caliciformes.
 - Proteínas de junção (tight junctions).

🔥 Conclusão crítica do LGS Protocol:

Polimorfismos de vitamina D (VDR) afetam diretamente a produção de mucina.

Isso explica por que pacientes em **altas doses de vitamina D** podem ter melhora tão marcante da barreira intestinal.

7. Renovação Celular no TGI e Tempo de Resposta Clínica

- **Células da mucosa gástrica superficial (produtoras de muco):**
 - Renovação em **2–3 dias**.
- **Células parietais e principais (ácido e pepsina):**
 - Renovação em semanas/meses.
- **Enterócitos (intestino delgado):**
 - Renovação em **3–6 dias**.
- **Colonócitos (intestino grosso):**
 - Renovação em **4–7 dias**.

 Junto com a renovação da **mucina** (1–2 semanas) e a remodelação da microbiota, a regeneração funcional de todo o TGI leva, em média:

 90–100 dias (3–4 meses)

→ Tempo típico para começar a ver remissão clínica consistente em muitos pacientes com o LGS Protocol.

8. Conceitos Básicos de Microbioma

8.1. Definição

- **Microbioma** = conjunto de microrganismos + seus genes:
 - Bactérias
 - Fungos
 - Vírus
 - Parasitas
- Distribuição:
 - **90% no intestino grosso (cólon)**
 - ~10% no intestino delgado

8.2. Taxonomia básica

Níveis de classificação:

- Reino → Filo → Classe → Ordem → Família → Gênero → Espécie
 - Exemplo:
 - Reino: Bacteria
 - Filo: Firmicutes
 - Classe: Bacilli
 - Gênero: Lactobacillus
 - Espécie: Lactobacillus acidophilus

8.3. Números gerais

- **~39 trilhões de bactérias** para ~30 trilhões de células humanas.
- Genes microbianos superam genes humanos em **>100:1**.
- Peso do microbioma: **~2 kg**.

8.4. Funções do microbioma

- Digestão e fermentação (fibras, carboidratos complexos).
 - Metabolismo (AGCC, vitaminas, modulação de glicose e lipídios).
 - Regulação imunológica e tolerância.
 - Produção de neurotransmissores (eixo intestino–cérebro).
 - Modulação epigenética.
-

9. GI-MAP (Dinamap): Visão Geral do Exame

9.1. Metodologia

- Utiliza **PCR quantitativo (qPCR)**.
- Resultados em **Unidades Formadoras de Colônia (UFC/g de fezes)**.
- Notação científica:
 - Ex.: $3,5 \times 10^7$ = 35 milhões de UFC/g.

9.2. Seções principais do relatório

1. **Dados do paciente**
 2. **Patógenos bacterianos** (Campylobacter, Salmonella, Shigella, EHEC, etc.)
 3. **H. pylori**:
 - Quantificação
 - Fatores de virulência
 - Genes de resistência a antibióticos
 4. **Bactérias comensais-chave (keystone species)**:
 - Bacteroides, Bifidobacterium, Faecalibacterium, Roseburia, Akkermansia, etc.
 - Avaliação de **deficiência** ou **supercrescimento**.
 5. **Filos principais**:
 - Firmicutes
 - Bacteroidetes
 - Importante para avaliar razão F/B.
 6. **Bactérias oportunistas / supercrescimento**:
 - Pseudomonas, Morganella, Staphylococcus, Streptococcus, etc.
 - Muitas produzem **histamina** e favorecem inflamação.
 7. **Metanobactérias** (Methanobrevibacter, etc.):
 - Ligadas a **IMO (Intestinal Methanogenic Overgrowth)** e constipação.
 8. **Fungos (Candida, etc.)**
 9. **Vírus (EBV, CMV, Norovírus, etc.)**
 10. **Parasitas (protozoários, helmintos)**
 11. **Marcadores de saúde intestinal**:
 - Estearato (steatocrit) → má digestão de gorduras (vesícula, bile).
 - Elastase pancreática → função exócrina pancreática.
 - **β-glucuronidase** → recirculação de toxinas/estrogênios.
 - Sangue oculto nas fezes.
 - **IgA secretora** → defesa de mucosa (alta = luta ativa; baixa = exaustão/imunodeficiência).
 - **Antigliadina IgA** → sensibilidade/glúten/celiac disease.
 - Proteína de ativação eosinofílica → mastócitos, parasitos, alergia.
 - **Calprotectina fecal** → inflamação (Crohn, RCU, DII).
 - **Zonulina** → permeabilidade intestinal (nem sempre elevada em DII avançada).
 12. **Genes de resistência a antibióticos** (H. pylori e outros).
-

10. Disbiose: Definição e Tipos

10.1. Definição

Disbiose = desequilíbrio da microbiota com impacto negativo na saúde do hospedeiro, caracterizada por:

- Perda de diversidade microbiana.
- Supercrescimento de microrganismos potencialmente nocivos.
- Redução de microrganismos benéficos (produtores de AGCC).
- Função metabólica alterada (menos butirato, mais toxinas).

10.2. Tipos de Disbiose – Intestino Delgado x Grosso

Intestino delgado:

- **SIBO** – Small Intestinal Bacterial Overgrowth.
- **SIFO** – Small Intestinal Fungal Overgrowth.
- **IMO** – Intestinal Methanogenic Overgrowth.

Intestino grosso:

- **LIBO** – Large Intestinal Bacterial Overgrowth.
- **LIFO** – Large Intestinal Fungal Overgrowth.
- **LIMO** – Large Intestinal Methanogenic Overgrowth.

10.3. Biofilmes

- Estruturas organizadas de bactérias/fungos embutidos em matriz protetora.
- Protegem microrganismos contra:
 - Antibióticos
 - Herbais
 - Sistema imunológico
- Exigem **disruptores de biofilme** no tratamento (parte avançada do LGS Protocol).

10.4. Die-Off (Reação de Herxheimer)

- Durante o tratamento com antimicrobianos:
 - Morte bacteriana + hiperpermeabilidade intestinal
 - Liberação de toxinas na circulação
 - Piora transitória dos sintomas (dor, fadiga, sintomas inflamatórios).
- Necessário explicar ao paciente:

“No pain, no gain” – primeiro eliminar, depois regenerar.

11. Bactérias-Chave e Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC)

11.1. Bactérias Comensais Importantes

- **Bifidobacterium** → digestão de fibras, produção de acetato, suporte imunológico.
- **Lactobacillus** → produção de ácido láctico, inibe patógenos.
- **Faecalibacterium prausnitzii** → produtora de butirato, anti-inflamatória.
- **Roseburia** → produtora de butirato.
- **Akkermansia muciniphila** → recicla mucina, regula barreira e inflamação.

11.2. Crossfeeding (Alimentação Cruzada Microbiana)

1. Fibra (inulina, amido resistente, frutanos, etc.)
 2. Bifidobactérias → produzem acetato e lactato.
 3. Outras bactérias (Faecalibacterium, Roseburia, etc.) usam o acetato/lactato → produzem **butirato**.
 4. Butirato:
 - Nutre colonócitos.
 - Estimula células caliciformes e células-tronco.
 - Induz apoptose de células pré-malignas.
 - Modula Treg, IL-10 e NF-κB.
-

12. Firmicutes x Bacteroidetes, Diversidade Alfa e Dieta

12.1. Razão Firmicutes/Bacteroidetes (F:B)

- Normal: aproximadamente **1:1 até 3:1**.
- **Aumento de Firmicutes:**
 - Maior extração de energia dos alimentos.
 - Maior risco de ganho de peso e síndrome metabólica.

12.2. Dietas e F:B

- Dieta ocidental (rica em gordura ruim, açúcar, ultraprocessados):
→ Aumenta Firmicutes, reduz Bacteroidetes.
- Dieta rica em fibras vegetais:
→ Aumenta Bacteroidetes, melhora equilíbrio F:B.
- Dieta cetogênica e carnívora:
→ Em geral, aumentam Firmicutes, reduzem Bacteroidetes (mas contexto importa).

12.3. Diversidade Alfa

- Mede:
 - Quantidade de espécies diferentes.
 - Distribuição relativa entre elas.
- **Alta diversidade** = microbioma rico e resiliente.
- **Baixa diversidade** = maior risco de inflamação, autoimunidade, síndrome metabólica, câncer.

12.4. Industrialização e microbioma

- Estudos mostram:
 - Países menos industrializados → maior diversidade de microbiota.
 - Países altamente industrializados → redução acentuada da diversidade.
-

13. Perguntas de Revisão

1. Qual é a diferença entre a camada interna e a camada externa de mucina?
2. Cite três fatores que estimulam a produção de mucina pelas células caliciformes.
3. Qual é o papel da Akkermansia muciniphila na barreira intestinal?
4. Como a vitamina D influencia a expressão dos genes de mucina?
5. Qual a importância do butirato para:
 - a) colonócitos
 - b) sistema imunológico
 - c) prevenção de câncer?
6. O que é disbiose e quais são as principais características desse estado?
7. Diferencie SIBO, LIBO, SIFO e LIMO.
8. Quais são os principais marcadores de saúde intestinal no GI-MAP?
9. Explique por que pacientes em tratamento antimicrobiano podem “piorar” antes de melhorar (die-off).
10. Por que a baixa diversidade alfa está associada a pior saúde metabólica e imunológica?