

CoreBiome[®]

PÓS-BIÓTICO: O FUTURO DA SAÚDE INTESTINAL

Saúde Gastrointestinal

Alimentos *in natura* são aqueles obtidos diretamente de animais ou plantas e são de grande importância não só na manutenção da saúde como um todo, mas principalmente na homeostase intestinal. Atualmente, devido ao aumento no consumo de produtos ultraprocessados e diminuição no consumo de produtos *in natura*, a incidência de doenças inflamatórias intestinais vêm aumentando na população.

Além da importância já citada do consumo de alimentos *in natura*, por suas propriedades nutricionais, antioxidantes e funcionais, a microbiota intestinal, caracterizada pela população de microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal, é beneficiada pelo consumo das fibras não digeríveis presentes nas frutas, verduras, legumes e grãos. Ademais, uma dieta pobre nestes alimentos pode causar alta permeabilidade intestinal favorecendo infecções bacterianas sistêmicas.

Os ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, propionato e acetato são considerados os principais produtos do metabolismo bacteriano, produzidos de maneira endógena quando bactérias da microbiota intestinal fermentam as fibras naturalmente não digeríveis pelo trato gastrointestinal. Neste contexto, surgem os pós-bióticos, que por definição são compostos bioativos funcionais derivados da fermentação da microbiota intestinal, incluindo ácidos graxos de cadeia curta, lisados bacterianos, fragmentos da parede celular e sobrenadante de cultura celular, que promovem um benefício ao hospedeiro direta ou indiretamente.

Dentre as doenças inflamatórias intestinais, a doença de Crohn e Colite Ulcerativa destacam-se pela falta de estratégias eficientes no manejo dos sintomas, o que acarreta aos pacientes internações recorrentes.

Doença de Crohn

A Doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal, e caracterizada por uma inflamação crônica, que pode afetar todo o trato gastrointestinal, sendo mais comum no íleo terminal. A clínica manifesta-se através de evacuações líquidas, dor abdominal e desnutrição proteico-energética, que juntas levam a perdas de peso significativas nas fases ativas e de remissão da doença. Em casos de difícil manejo, sintomas como fissuras anais, abscessos e úlceras aftosas podem aparecer.

Hábitos de vida como sedentarismo, tabagismo, alto consumo de carboidratos refinados, proteína e gordura animal, dieta deficiente em fibras, frutas e vegetais, são fatores de risco para a Doença de Crohn.

Colite Ulcerativa

A Colite Ulcerativa é uma doença inflamatória crônica e é caracterizada pela presença de inflamação na mucosa, com início no reto e extensão até o cólon a nível de mucosa e submucosa. É caracterizada por um infiltrado com grande número de leucócitos, abscessos de cripta, distorção das glândulas da mucosa e depleção das células calciformes. A inflamação ocorre consequente à ativação de células T *helper* tipo 1 ou 2. Dependendo do tipo de perfil de célula T ativado há a predominância de determinadas citocinas pró-inflamatórias como IL-4, IL-5, IL-12, IL-13, INF-gama ou TNF-alfa, além da presença da imunoglobulina IgG1.

Os sintomas incluem dor abdominal, crises de diarreia com presença de muco e sangue, e estão presentes nas fases sintomáticas e de remissão da doença.



Corebiome[®]

Corebiome[®] é um pós-biótico, composto por tributirina, ou seja, 3 moléculas de butirato (ácido graxo de cadeia curta) ligados à uma molécula de glicerol, obtido através de um processo patenteado de microencapsulamento. Esta conformação molecular permite que o butirato passe pelo estômago e intestino delgado, chegando aos colonócitos com eficácia, o que não acontece com o butirato sódico, apresentação mais comum do ácido graxo de cadeia curta. O butirato é um produto produzido de maneira endógena pelas bactérias benéficas que colonizam o trato gastrointestinal através da fermentação de fibras não digeríveis. O Corebiome[®] é um pós-biótico, ou seja, um produto resultante do metabolismo bacteriano, sem a necessidade de passar pelo processo de fermentação. O produto possui a certificação GRAS (*Generally Recognized as Safe*) da FDA (*Food and Drug Administration*).

Recomendação de uso

A dose recomendada de CoreBiome[®] é de 300 mg/dia.

Para o tratamento de condições gastrointestinais com difícil manejo, é recomendada a ingestão de 900 mg de CoreBiome, divididos em três tomadas ao dia.

Precauções

- ✓ Gestantes;
- ✓ Lactantes;
- ✓ Estudos de toxicidade indicam que a LD50 de tributirina é de 3.200 mg/kg de peso em camundongos.

Farmacotécnica

- ✓ O produto não deve ser triturado ou quebrado ou manuseado em equipamentos que venham a romper ou comprometer seu microencapsulamento.
- ✓ O produto não deve ser associado a outros produtos, deve ser manipulado de maneira isolada na cápsula, a fim de se manter a integridade do microencapsulamento.
- ✓ Não há necessidade de uso de excipientes; para a dose de 300 mg pode-se utilizar a cápsula 1.
- ✓ Não há necessidade de uso de cápsulas gastrorresistentes, a conformação molecular, devido ao microencapsulamento do produto já garante que o ativo seja liberado apenas no intestino.

Aplicações

- ✓ Manejo de sintomas relacionados à inflamação na Colite Ulcerativa e Doença De Crohn;
- ✓ Melhora da permeabilidade intestinal;
- ✓ Inibição do crescimento de bactérias patogênicas no trato gastrointestinal;
- ✓ Indivíduos que praticam dietas *Low-FODMAP* (*Fermentable Oligo-, Di-, Mono-saccharides And Polyols*);
- ✓ Indivíduos sensíveis ao consumo de fibras;
- ✓ Redução da ingesta calórica.

Vantagens

- ✓ Pós-biótico;
- ✓ É um produto anti-inflamatório em sua forma final para ser absorvido pelos colonócitos;
- ✓ Mais eficiente do que o ativo disponível no mercado (Butirato sódico);
- ✓



- ✓ É absorvido e disponibilizado de maneira lenta no intestino após ação da lipase e não causa picos e quedas na concentração sérica;
- ✓ Não possui o tradicional odor fétido característico do butirato;
- ✓ É microencapsulado, garantindo a biodisponibilidade do ativo;
- ✓ Possui certificação GRAS (*Generally Recognized as Safe*) da FDA (*Food and Drug Administration*).

Mecanismos de ação

- ✓ Atividade anti-inflamatória

As ações anti-inflamatórias do butirato são mediadas por diversos mecanismos como a redução na expressão de citocinas pro-inflamatórias como interéferon-gama (IFN-gama), fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), interleucina 1- β (IL1- β), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8). Além disso, o ácido graxo de cadeia curta induz a expressão e sinalização da interleucina-10 (IL-10) e do fator de crescimento e transformação beta (TGF-beta), e do óxido nítrico sintetase. Ademais, o butirato inibe o fator nuclear kappa B (NF-kB), cuja via controla a expressão de genes responsáveis pela codificação de citocinas pró-inflamatórias, enzimas indutoras de inflamação, fatores de crescimento e proteínas do choque térmico.

- ✓ Disponibilidade energética

O butirato é utilizado pelos colonócitos onde será metabolizado no processo de β -oxidação mitocondrial, processo esse que gera NADH, H^+ e Acetil-CoA, que posteriormente será utilizado para gerar ATP no ciclo do ácido cítrico na mitocôndria. Este processo fornece energia para as células intestinais de maneira disponível e rápida, trazendo efeitos diretos na melhora da permeabilidade intestinal.

- ✓ Atividade antimicrobiana

O butirato tem um papel benéfico no combate às infecções gastrointestinais através da redução da congestão, do infiltrado inflamatório celular, e de fatores necrosantes da mucosa gastrointestinal, reduzindo assim achados de muco e sangue nas fezes após infecção bacteriana.

- ✓ Atividade antidiarreica

Age através da prevenção da perda de água, sódio, cloro e potássio em uma situação de hiperosmolaridade intestinal. O mecanismo de melhora na absorção de sódio é dependente do transportador SLC5A8 que também se liga ao butirato, promovendo assim uma reabsorção eficiente do eletrólito. Ademais, o GPR109A, um receptor da proteína G presente no cólon, quando ativado pela presença do butirato causa a diminuição do AMP cíclico no trato intestinal, que em altas concentrações causa diarreia.

- ✓ Diminuição da permeabilidade intestinal

As junções de oclusão, ou *tight junctions*, são compostas por diversas proteínas transmembranas e são a primeira barreira física de contato do intestino. O butirato promove resistência transepitelial e reduz a permeabilidade intestinal, através da reorganização de duas moléculas transmembranas Zonula occludens-1 (ZO-1) e a ocludina.

Estudos de eficácia

A presença de quantidades significativas de butirato no trato gastrointestinal tem sido apontada, em revisões de literatura recentes, como a assinatura de um cólon saudável. Isto

se deve às ações anti-inflamatória, antimicrobiana, de melhora da barreira intestinal e de disponibilidade energética do ativo para os colonócitos.

Alguns estudos clínicos avaliaram os efeitos do butirato nos parâmetros relacionados à inflamação intestinal, e constataram que indivíduos com maiores concentrações fecais deste ácido graxo apresentam menos sintomas de desconforto gastrointestinal, quando comparados a indivíduos com menores concentrações de butirato fecal. Outros estudos constataram que a administração de butirato está relacionada a menores concentrações fecais de citocinas pró-inflamatórias e melhora nos achados histopatológicos de pacientes com inflamação intestinal.

Além disso, estudos em culturas de células (*ex vivo*) de indivíduos que receberam suplementação de butirato mostram que o ácido graxo de cadeia curta pode exercer um papel de proteção em casos de inflamação na aterosclerose, muito presente em indivíduos obesos.

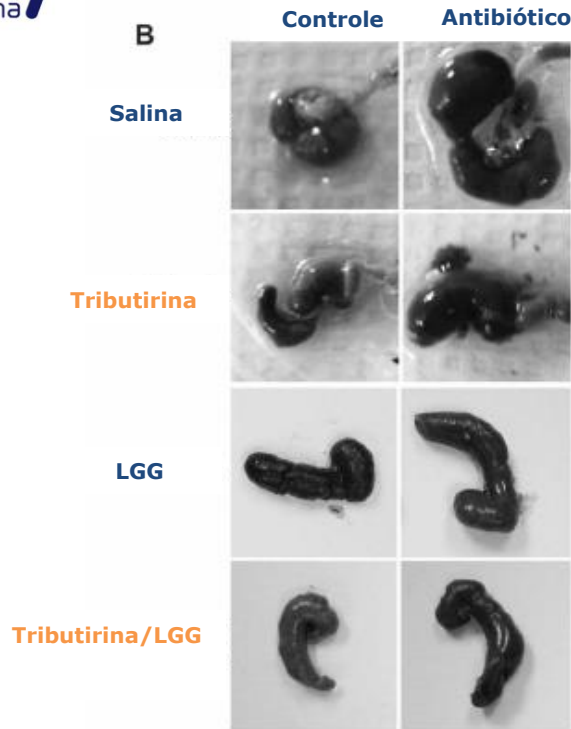
1. Suplementação combinação de tributirina e *Lactobacillus* GG reduz o dano intestinal causado por antibiótico

Objetivo: Estudo experimental com o objetivo de avaliar se a suplementação de tributirina e *Lactobacillus* GG é capaz de reduzir o dano intestinal causado por antibiótico.

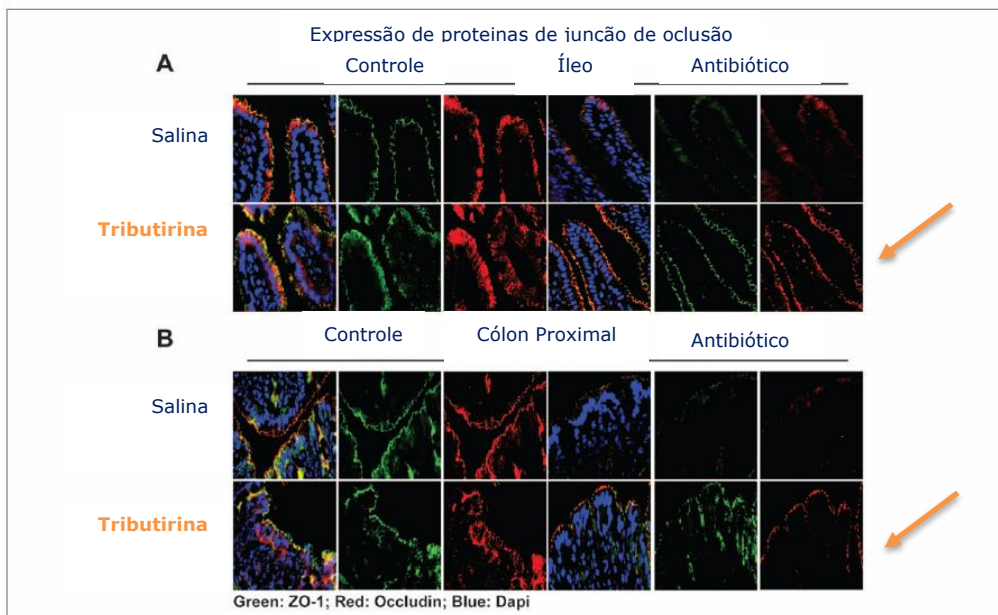
Material e Métodos: Camundongos C57BL/6 de 6 e 8 semanas foram divididos em 8 grupos de tratamento com as variáveis: tratamento concomitante ou não a antibióticos, suplementação ou não com *Lactobacillus* GG, suplementação ou não com tributirina oralmente por 7 dias. Os efeitos da suplementação com o probiótico e/ou tributirina foram avaliados no intestino através da expressão de genes e proteínas envolvidos na absorção de água e eletrólitos por PCR e integridade de mucosa foi avaliada por imunofluorescência de localização.

Resultados: Os animais que receberam o antibiótico e a suplementação com tributirina apresentaram menor alargamento do ceco, quando comparados aos animais dos grupos que não receberam suplementação com a tributirina. O alargamento do ceco é um achado patológico de importância, visto que camundongos livres de patógenos específicos apresentam deficiência de metabólitos característicos do metabolismo bacteriano, como ácidos graxos de cadeia curta e essa deficiência interfere no desenvolvimento histológico normal do epitélio. A anormalidade do desenvolvimento epitelial do intestino é facilmente resolvida quando os animais são expostos a alguns metabólitos do produto bacteriano, como ácidos graxos de cadeia curta.





Além disso, o tratamento com antibióticos altera de maneira negativa a integridade da parede intestinal. Através de técnicas de imunofluorescência de localização foi possível identificar no intestino (íleo, cólon proximal e jejuno) dos animais que receberam o butirato uma rede de proteínas de oclusão intacta quando comparado ao grupo que recebeu apenas o antibiótico e salina.



2. Administração profilática de tributirina diminui a permeabilidade intestinal em camundongos após exposição ao álcool

Objetivo: Estudo conduzido na Cleveland Clinic dos Estados Unidos teve como objetivo avaliar se a administração profilática de tributirina poderia proteger a barreira intestinal e o fígado de camundongos da exposição crônica ao etanol.

Material e Métodos: Camundongos C57BL/6J foram expostos a uma dieta contendo 5% de etanol por 10 dias, além de uma dose única de etanol via gavagem antes da eutanásia. O grupo controle recebeu maltodextrina nas mesmas condições. As dietas foram suplementadas com tributirina (grupo experimental) ou glicerol (grupo controle). Efeitos histológicos no intestino e no fígado foram avaliados. As expressões de RNA mensageiro e de proteína das *tight junctions* (responsáveis pela barreira intestinal), dos receptores tipo toll (TLRs) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) foram avaliadas. Além disso, linhas celulares de Caco-2 foram expostas ao álcool com e sem a presença de butirato sódico a fim de investigar os efeitos do ácido graxo de cadeia curta na integridade intestinal.

Resultados: O tratamento com tributirina foi capaz de atenuar os efeitos de piora do álcool na permeabilidade, avaliado pelo método histológico de “coloração colocalizada”, preservando a função das proteínas *tight junctions* na barreira intestinal.

3. Administração de tributirina em camundongos obesos causa perda de peso e melhora no controle glicêmico

Em um estudo feito pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), avaliou-se os efeitos da suplementação de tributirina em camundongos obesos. Os animais receberam uma dieta hiperlipídica (rica em gordura) para induzir o estado de obesidade, por 8 semanas. Os camundongos foram divididos em dois grupos; um grupo recebeu 2g de tributirina por kg de peso, três vezes na semana, por seis semanas; e o outro grupo recebeu água (placebo) pelo mesmo período de tempo.

Após as seis semanas de suplementação, verificou-se que os camundongos obesos que receberam tributirina apresentaram:

- **Menor ganho de peso** após a indução da obesidade, quando comparados aos animais obesos, mas que receberam apenas placebo. Vale ressaltar que após apenas uma semana de administração de tributirina, os animais já apresentaram diferença no ganho de peso;
- **Menor quantidade de tecido adiposo branco subcutâneo** (tecido adiposo branco é relacionado ao acúmulo de gordura sem aumento do metabolismo energético);
- **Menor valor de glicemia de jejum** quando comparados aos animais obesos, mas que receberam apenas placebo;
- **Menor resposta glicêmica** (menor curva no teste oral de tolerância à glicose - TOTG) quando comparados aos animais obesos, mas que receberam apenas placebo;
- **Reduziu os níveis de insulina séricos** (insulinemia) quando comparados aos animais obesos, mas que receberam apenas placebo;
- **Menor índice HOMA-IR** (*Homeostases Model Assessment-Insulin Resistance*), quando comparados aos animais obesos, mas que receberam apenas placebo – o índice HOMA-IR prediz o grau de resistência à insulina de acordo com a glicemia e insulinemia de jejum;
- **Redução do acúmulo de triglicerídeos (gordura) no fígado** e atenuação nos sinais de esteatose hepática, quando comparados aos animais obesos, mas que receberam apenas placebo;
- **Redução da expressão de marcadores inflamatórios** (adiponectina e arginase-1) no tecido adiposo, quando comparados aos animais obesos, mas que receberam apenas placebo. Vale ressaltar que o obeso é considerado um inflamado crônico

dada a alta quantidade de citocinas pró-inflamatórias secretadas pelo tecido adiposo em excesso.

Esses resultados positivos no controle glicêmico, na perda de peso e redução de gordura demonstram a aplicação de **Corebiome®** no manejo do paciente obeso e resistente à insulina. Os resultados experimentais são embasados por estudos clínicos que relacionam maiores quantidades de butirato com melhor controle glicêmico e menor IMC (índice de massa corporal).

4. Estudo de toxicidade

Objetivo: Estudo do Centro de Estudo em Câncer da Universidade de Maryland teve como objetivo avaliar se a administração oral do tributirato imita a infusão intravenosa em termos de concentração sérica.

Material e Métodos: Foi avaliado os efeitos da administração oral da tributirina de forma diária, três vezes ao dia, em 20 pacientes com tumores sólidos avançados sem outras terapias curativas disponíveis. A tributirina foi administrada nas doses de 150 a 200 mg/kg, três vezes ao dia. Amostras de sangue foram coletadas para análise farmacocinética antes de cada dose e 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, e 4 horas após cada dose para cada período de coleta. Os períodos de coleta foram após a primeira dose diária nos dias 1 e 15. Os níveis de tributirina foram analisados utilizando HPLC (Cromatografia líquida de alta eficiência).

Resultados: Os pacientes apresentaram uma concentração sérica de tributirina na média de 98.4 µM. Dos 20 pacientes que participaram do estudo, 2 (10%) apresentam toxicidade grau 3 após o consumo do tributirina. Um paciente teve náusea e vômitos, que foi solucionado com uma diminuição na dose do ácido graxo para 150 mg/kg, três vezes ao dia. Outro paciente, que já apresentava histórico de diabetes mellitus relatou hiperglicemia e piora na neuropatia periférica. Possíveis doses tóxicas acima de 200 mg/kg não foram avaliadas. Vale ressaltar que as doses de tributirina praticadas no estudo são muito superiores às doses de **CoreBiome®** indicadas (300 a 900 mg/dia).

Contraindicação

Não é recomendada a associação com medicamentos inibidores de lipase.

Referências Bibliográficas

1. Cresci GA, Glueck B, McMullen MR, Xin W, Allende D, Nagy LE. Prophylactic tributyrin treatment mitigates chronic-binge alcohol-induced intestinal barrier and liver injury. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017 Sep; 32(9): 1587–1597.
2. Cresci GA, Nagy LE, Ganapathy V. Lactobacillus GG and Tributyrin Supplementation Reduce Antibiotic-Induced Intestinal Injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013 ; 37(6): . doi:10.1177/0148607113486809.
3. Bedford A, Gong J. Implications of butyrate and its derivatives for gut health and animal production. *Animal Nutrition* 4 (2018) 151e159.
4. Załęsk A, Banaszkiwicz A, Walkowiak J. Butyric acid in irritable bowel syndrome. *Prz Gastroenterol* 2013; 8 (6): 350–353.
5. Wichmann A, Allahyar A, Greiner TU, Plovier H, Lunden GO, Larsson T, Drucker DJ, Delzenne NM, Cani PD, Backhed F. Microbial Modulation of Energy Availability in the Colon Regulates Intestinal Transit. *Cell Host & Microbe* 14, 582–590, November 13, 2013.
7. Glueck B, Han Y, Cresci GAM. Tributyrin Supplementation Protects Immune Responses and Vasculature and Reduces Oxidative Stress in the Proximal Colon of Mice Exposed to Chronic-Binge Ethanol Feeding. *Journal of Immunology Research* Volume 2018.
8. Conley BA, Egorin MJ, Tait N, Rosen M, Sausville EA, Dover G, Fram RJ, Echo DAV. Phase I Study of the Orally Administered Butyrate Prodrug, Tributyrin, in Patients with Solid Tumors. *Clinical Cancer Research*, Vol 4. 629 – 634, March 1998.

9. Edelman MJ, Bauer K, Khanwani S, Tait N, Trepel J, Karp J, Nemieboka N, Chung E, Echo DV. Clinical and pharmacologic study of tributyrin: an oral butyrate prodrug. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tributyryn> - Tributyrin PubChem NIH, acesso em 04/09/2020.
10. Parada Venegas Daniela, De la Fuente Marjorie K., Landskron Glauben, González María Julieta, Quera Rodrigo, Dijkstra Gerard, Harmsen Hermie J. M., Faber Klaas Nico, Hermoso Marcela A. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*, 2019. Doi 0.3389/fimmu.2019.00277
11. P. A. Gill M. C. van Zelm J. G. Muir P. R. Gibson. Review article: short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Wiley Online Library, 2018. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apt.14689>
12. Raqib, R., Sarker, P., Mily, A. et al. Efficacy of sodium butyrate adjunct therapy in shigellosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *BMC Infect Dis* 12, 111 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-111>
13. Fachi JL, Felipe JS, Pral LP, da Silva BK, Corrêa RO, de Andrade MCP, da Fonseca DM, Basso PJ, Câmara NOS, de Sales E Souza ÉL, Dos Santos Martins F, Guima SES, Thomas AM, Setubal JC, Magalhães YT, Forti FL, Candreva T, Rodrigues HG, de Jesus MB, Consonni SR, Farias ADS, Varga-Weisz P, Vinolo MAR. Butyrate Protects Mice from *Clostridium difficile*-Induced Colitis through an HIF-1-Dependent Mechanism. *Cell Rep*. 2019 Apr 16;27(3):750-761.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.054. PMID: 30995474.
14. Christina M. van der Beek, Cornelis H.C. Dejong, Freddy J. Troost, Ad A.M. Masclee, Kaatje Lenaerts, Role of short-chain fatty acids in colonic inflammation, carcinogenesis, and mucosal protection and healing, *Nutrition Reviews*, Volume 75, Issue 4, April 2017, Pages 286–305, <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuw067>
15. Hallert C, Björck I, Nyman M, Pousette A, Grännö C, Svensson H. Increasing fecal butyrate in ulcerative colitis patients by diet: controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2003 Mar;9(2):116-21. doi: 10.1097/00054725-200303000-00005. PMID: 12769445.
16. Cresci GA, Glueck B, McMullen MR, Xin W, Allende D, Nagy LE. Prophylactic tributyrin treatment mitigates chronic-binge alcohol-induced intestinal barrier and liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Sep; 32(9): 1587–1597.
17. Cleophas, M.C.P., Ratter, J.M., Bekkering, S. et al. Effects of oral butyrate supplementation on inflammatory potential of circulating peripheral blood mononuclear cells in healthy and obese males. *Sci Rep* 9, 775 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37246-7>
18. Sato, F.T.; Yap, Y.A.; Crisma, A.R.; Portovedo, M.; Murata, G.M.; Hirabara, S.M.; Ribeiro, W.R.; Marcantonio Ferreira, C.; Cruz, M.M.; Pereira, J.N.B.; Payolla, T.B.; Guima, S.E.S.; Thomas, A.M.; Setubal, J.C.; Alonso-Vale, M.I.C.; Santos, M.F.; Curi, R.; Marino, E.; Vinolo, M.A.R. Tributyrin Attenuates Metabolic and Inflammatory Changes Associated with Obesity through a GPR109A-Dependent Mechanism. *Cells* 2020, 9, 2007.

Última atualização: 09/04/2021 CMS

