

Larissa Eleuterio Barros da Silva

Thiago Henrique Annibale Vendramini

O potencial dos pós-bióticos na medicina veterinária



Assinatura do Autor



Assinatura do Orientador

O POTENCIAL DOS PÓS-BIÓTICOS NA MEDICINA VETERINÁRIA

RESUMO

A suplementação de pré e probióticos é uma prática bem difundida na medicina veterinária e acompanha os avanços mais recentes acerca da modulação da microbiota. Concomitante a esse cenário, o interesse nos chamados “pós-bióticos” também vem crescendo, tanto na medicina veterinária quanto na humana. Em 2021, a Associação Científica Internacional de Prebióticos e Probióticos publicou um consenso na tentativa de definir o termo e incentivar as pesquisas no assunto. São considerados pós-bióticos aquelas formulações que contam com micro-organismos inanimados, com ou sem seus metabólitos, capazes de fornecer algum benefício à saúde do hospedeiro. Pela variedade de micro-organismos, seus mecanismos de ação são diversos e similares ao que conhecemos sobre os probióticos. No que tange a sua importância econômica, a expectativa de taxa de crescimento anual do mercado de pós-bióticos é maior que 10%, o que demonstra seu potencial para a categoria *pet food* e a necessidade de estudos mais robustos na medicina veterinária para validar seus mecanismos e confirmar sua segurança em cães e gatos.

Palavras-chave: Modulação da microbiota; pós-bióticos; probióticos; tendência *pet food*

1. Introdução

Na tentativa de modular a microbiota animal, alguns agentes se popularizaram ao longo dos anos. Nesse contexto, a utilização de pró e prebióticos passou a ser recorrente dentro da medicina veterinária, assim como a sua combinação, nos chamados simbióticos. Essas formulações incluem micro-organismos vivos, no caso dos probióticos, ou substratos para a utilização pelos micro-organismos, no caso de prebióticos, que, na quantidade adequada, promovem algum benefício à saúde do hospedeiro (Salminen et al., 2021).

Entretanto, algumas questões ainda necessitam de maior elucidação. Por exemplo, na implicação de ter micro-organismos viáveis, o tempo de prateleira pode se mostrar um fator limitador, assim como as condições de armazenamento. Produtos comerciais no fim da vida útil podem apresentar prejuízo na viabilidade desses componentes, além disso, a influência dos micro-organismos injuriados e seus metabólitos no hospedeiro ainda não é bem esclarecida.

Nesse contexto, um conceito ainda não muito explorado e padronizado são as substâncias similares a essas formulações, mas na forma não-viva. Essas substâncias são obtidas a partir de micro-organismos vivos que, de forma controlada, são inativados.. Dessa forma, a presente revisão bibliográfica pretende reunir informações atuais acerca da categoria “pós-bióticos”, que ainda carece de atenção na nutrição de cães e gatos.

A Associação Científica Internacional de Prebióticos e Probióticos (ISAPP) publicou um consenso em 2021 em meio a desencontros na definição desse suplemento. Na tentativa de favorecer maiores estudos acerca do assunto e padronizar informações, a publicação propõe a definição como “preparações de micro-organismos inanimados e/ou seus componentes que conferem um benefício à saúde do hospedeiro.” Essa definição difere dos probióticos apenas no quesito da viabilidade das bactérias ou fungos selecionados, o que torna os pós-bióticos componentes mais fáceis de se lidar na linha produtiva.

2. Desenvolvimento

a. Definição e padronização de nomenclatura

Um fator que pode atrasar o desenvolvimento científico de um tópico é sua falta de padronização de nomenclatura ao redor do mundo. Com o intuito de estimular a pesquisa sobre as formulações de micro-organismos não vivos, a Associação Científica Internacional de Prebióticos e Probióticos reuniu algumas nômimas utilizadas nas pesquisas ao longo dos anos que se referem muito similarmente ao mesmo conceito, como “Paraprobióticos”, “Probióticos não-viáveis (*non-viable probiotics*)”, “*heat killed probiotics*” e “*tyndallized probiotics*”. Em contra partida, sugere-se a utilização do termo “Pós-biótico” por combinar o conceito de “relacionado ou oriundo de organismos vivos”, presente no sufixo -biótico, e “depois” no prefixo -pós. Dessa forma, a combinação sugere algo “depois da vida”, como os micro-organismos não vivos (Salminen et al., 2021).

O termo, hoje, ainda pode ser escutado no contexto de componentes derivados do crescimento microbiano e que são purificados, de modo que nenhuma célula ou sub-produto permaneça remanescente. O consenso tenta emplacar a ideia de que essas substâncias, como o butirato, não necessitam de um termo que os abranja e podem ser citados por seus nomes químicos. Dessa forma, diversos produtos comerciais, farmacêuticos e alimentícios purificados de células, por mais que possuam esse apelo, na verdade não se encaixam na definição proposta.

b. Mecanismo de ação

Para ser considerado um pós-biótico, a formulação deve conter micro-organismos progenitores passíveis de caracterização molecular, como uma sequência genômica totalmente conhecida; descrição completa e confirmação do processo de inativação dos organismos; comprovação da evidência do benefício à saúde hospedeiro; descrição detalhada dos demais componentes da preparação e a garantia de segurança no hospedeiro intencionado (Salminen et al., 2021).

Por possibilitar o uso de diversas espécies de componentes na sua formulação, o mecanismo de ação no hospedeiro pode se dar de diversas formas. De acordo com estudos in vivo, ácido láctico e bacteriocinas presentes nos pós-bióticos podem ter efeito antimicrobiano temporário tanto de forma direta,

quanto indireta (Corr et al., 2007; Sun et al., 2015). Outros componentes são capazes de contribuir para a função da barreira epitelial, modulação da resposta imune, modulação do metabolismo sistêmico e ainda realizar sinalização para o sistema nervoso (Basic et al., 2018; De Vadder et al., 2016; Iwasaki, Akiba e Kaunitz, 2019; Yan et al., 2013).

Estudos pré-clínicos com modelos animais encontraram resultados positivos no uso de substâncias que tangenciam o conceito de pós-bióticos. O estudo de Zhang e colaboradores (2020) observou a mitigação das alterações induzidas por antibióticos na composição intestinal de camundongos a partir da utilização de uma cultura pura de *Lactobacillus paracasei* N1115 inativada por calor. A preparação se mostrou eficiente na modulação da microbiota no sentido de restaurar seu estado inicial após mudanças substanciais causadas pela administração de antibióticos.

Já na criação de frangos, uma preparação de *Bacillus subtilis* (sem cepa declarada) e *Lactobacillus acidophilus* BFI foi capaz de aumentar a eficiência energética desses animais, assim como reduzir níveis plasmáticos de colesterol e creatinina. No estudo, os pesquisadores associaram essas alterações positivas como resultado da modulação da microbiota cecal (Zhu et al., 2020).

Ainda, um estudo com camundongos alimentados com ração contendo duas cepas não identificadas de *Lactobacillus* encontrou mudanças modestas mas estatisticamente relevantes na microbiota e algumas alterações em sociabilidade e níveis de corticosterona, que poderiam indicar repercussões comportamentais nos animais (Warda et al., 2019).

Mas, por mais que os resultados sejam promissores, a real aplicação dessas mudanças ainda não é evidente e estudos que acompanhem a repercussão a longo prazo com a identificação das cepas e a completa caracterização molecular dos micro-organismos utilizados são necessários.

c. Diferenças práticas entre probiótico e pós-biótico

Um fator significativo que levanta o interesse no estudo dos pós-bióticos é a sua estabilidade, tanto no processo industrial quanto no armazenamento, o que

os torna produtos com uma longa vida de prateleira. A manutenção da estabilidade de micro-organismos vivos é um desafio tecnológico, já que boa parte dos probióticos é sensível ao oxigênio e calor (Fiore, Arioli e Guglielmetti, 2020).

Do ponto de vista geográfico, essa é uma característica que se torna um diferencial para regiões mais afastadas que carecem de infraestrutura confiável para o transporte e armazenamento em condições ideais de temperatura, umidade e controle do nível de oxigênio.

Devido a essa variedade de condições, a quantificação das perdas reais durante a cadeia de produção, transporte, armazenamento e entrega dos probióticos torna-se dificultosa. Uma alternativa a esse cenário é a adição de altos níveis de micro-organismos para garantir que, mesmo com as inevitáveis perdas no caminho, o produto chegue ao consumidor final com os valores próximos ao do rótulo. Entretanto, essa é uma prática que representa uma perda financeira para a produção em massa.

Ainda sobre a produção comercial dos produtos, a categoria desprovida de micro-organismos vivos impossibilita que esses organismos sejam isolados do produto comercial, garantindo ao produtor a propriedade de sua formulação (Salminen et al., 2021).

Apesar das vantagens destacadas, uma lacuna importante nas informações conhecidas sobre os pós-bióticos é sobre sua segurança. Razoavelmente, espera-se que possuam um perfil mais confiável em comparação aos probióticos devido a perda da capacidade de replicação dos micro-organismos que o constituem, excluindo, assim, a possibilidade de ocorrência de bacteremias e infecções por fungo, sendo ambas raras nos relatos de administração de probióticos (Yelin et al., 2019). Entretanto, espera-se constatações de segurança que levem em consideração toxinas liberadas após a morte das bactérias, como a endotoxina A.

d. Aplicações na indústria

No que diz respeito a assuntos regulatórios, o consenso da ISAPP destaca o Brasil como o país da América do Sul mais ativo no trabalho de regulamentação e incorporação dos probióticos no mercado de produtos destinados a humanos, com diretrizes publicadas e atualizadas desde 1999, enquanto países como Argentina e Chile o fizeram apenas em 2011 e 2017, respectivamente (Salminen, Von Wright e Ouwehand, 2004). Esse interesse e a capacidade comprovada do país podem sugerir um provável pioneirismo no campo dos pós-bióticos.

A discussão do assunto pós-biótico é um avanço excitante tanto para o mercado humano quanto para o de animais de companhia. Estudos de mercado recentes projetam uma taxa de crescimento anual composta (*Compound Annual Growth Rate, CAGR*) de 10,1% para o período entre 2022 e 2029, mostrando a relevância do aumento do conhecimento acerca do mercado, que espera-se que atinja a marca de \$24 milhões até 2029 (Meticulous Research, 2023). A pesquisa ainda ressalta a contribuição da indústria *pet food* no alcance dessas marcas.

3. Considerações finais

Por mais que o painel da ISAAP tente aplacar algumas definições, cabe interpretar o que se aplica a medicina veterinária. De toda forma, o mercado dos pós-bióticos se mostra muito promissor, com expectativas altas para crescimento. O que torna urgente o engajamento da comunidade científica no tópico, para que seja validada a segurança no uso em animais de estimação.

O alcance do prejuízo da viabilidade dos micro-organismos nos probióticos de acordo com o tempo de prateleira e outros fatores limitantes da cadeia de produção e transporte não é bem conhecido, assim como os efeitos desses compostos e metabólitos no organismo hospedeiro. Esse processo de morte dos microrganismos pode parecer semelhante com o que ocorre na produção de pós-bióticos, mas, diferente do primeiro processo, na formulação do segundo estão presentes substâncias obtidas a partir da inativação controlada e intencional dos fungos e bactérias. Essa é a principal diferença entre os produtos e pode representar uma vantagem produtiva para os pós-bióticos no que tange a estabilidade e segurança.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BASIC, Marijana et al. Loss of CD14 leads to disturbed epithelial- B cell crosstalk and impairment of the intestinal barrier after *E. coli* Nissle monoassociation. **Scientific reports.** v. 8, n.719, 2018. DOI:<https://doi.org/10.1038/s41598-017-19062-7>

CORR, Sinéad C. et al. Bacteriocin production as a mechanism for the antiinfective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118. **Proc Natl Acad Sci USA.** v.104, n.18, p.7617–7621, 2007. DOI:10.1073/pnas.0700440104

DE VADDER, Filipe et al. Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis. **Cell Metab.** v.24, n.1, p.151–157, 2016. DOI:10.1016/j.cmet.2016.06.013

FIORE, Walter; ARIOLI, Stefania; GUGLIELMETTI, Simone. The neglected microbial components of commercial probiotic formulations. **Microorganisms.** v.8, n.1177, 2020.

IWASAKI, Mari; AKINA, Yasutada; KAUNITZ, Jonathan D. Duodenal chemosensing of short- chain fatty acids: implications for GI diseases. **Curr Gastroenterol Rep.** v.21, n.35, 2019. DOI: 10.1007/s11894-019-0702-9

METICULOUS RESEARCH. **Postbiotics Market - Global Opportunity Analysis and Industry Forecast (2023-2030).** 2023. Disponível em: <https://www.meticulousresearch.com/product/postbiotics-market-5380>. Acesso em: 22/01/2025.

SALMINEN, Seppo et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol.** v.18, p.649–667, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00440-6>

SALMINEN, Seppo; VON WRIGHT, Atte; OUWEHAND, Arthur. **Lactic acid bacteria: microbiological and functional aspects.** 3 ed. New York: Marcel Dekker, 2004.

SUN, Zhihong et al. Expanding the biotechnology potential of lactobacilli through comparative genomics of 213 strains and associated genera. **Nat Commun.** v.6, n.8322, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms9322>

THE BUSINESS RESEARCH COMPANY. **Probiotics Global Market Report.** 2023. Disponível em: <https://www.thebusinessresearchcompany.com/report/probiotics-global-market-report>. Acesso em: 22/01/2025

VINDEROLA, Gabriel et al. Postbiotics: The concept and their use in healthy populations. **Front Nutr.** v.9, n.1002213, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1002213>

WARDA, Alicja K. et al. Heat-killed lactobacilli alter both microbiota composition and behaviour. **Behav Brain Res.** v.362, p.213–223, 2019. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.12.047

YAN, Frang et al. A *Lactobacillus rhamnosus* GG- derived soluble protein, p40, stimulates ligand release from intestinal epithelial cells to transactivate epidermal growth factor receptor. **J Biol Chem.** v.288, n.42, p.30742–30751, 2013. DOI: 10.1074/jbc.M113.492397

YELIN, Idan et al. Genomic and epidemiological evidence of bacterial transmission from probiotic capsule to blood in ICU patients. **Nat Med.** v.25, p.1728–1732, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0626-9>

ZHANG, Yujie et al. Effect of heat-inactivated *Lactobacillus paracasei* N1115 on microbiota and gut-brain axis related molecules. **Biosci Microbiota Food Health.** v.39, p.89–99, 2020. DOI: 10.12938/bmfh.2019-025

ZHU, Cui et al. Effect of heat-inactivated compound probiotics on growth performance, plasma biochemical indices, and cecal microbiome in yellow-feathered broilers. **Front Microbiol.** v.11, n.585623, 2020. DOI: 10.3389/fmicb.2020.585623