

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NO DESENVOLVIMENTO DO  
DIABETES MELITTUS TIPO 1: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

**CHRISIANY BARBOZA REIS**

PORTO ALEGRE, 2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

Chrisiany Barboza Reis

**INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NO DESENVOLVIMENTO DO  
DIABETES MELITTUS TIPO 1: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Farmácia da  
Universidade Federal do Rio grande do Sul  
como requisito à obtenção do título de grau  
de Farmacêutico.

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dra. Ana Paula Guedes  
Frazzon

Porto Alegre, 2022

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha orientadora, Ana Paula, por todo auxílio, disponibilidade e correções durante o desenvolvimento deste trabalho.

Aos meus pais, Mara Eloy e Leandro, que sempre me apoiaram e incentivaram a continuar no caminho do conhecimento. Essa conquista também é de vocês, mesmo que não estejam mais aqui para poder presenciar esse momento.

Ao meu avô Bolivar por também sempre me incentivar a continuar estudando, por todo suporte, apoio e compreensão durante esses anos da graduação e por toda paciência pela ausência, principalmente nesses últimos meses.

A minha irmã Fernanda por além de todo apoio, ser meu suporte nos momentos difíceis e se fazer presente mesmo distante fisicamente. Por ter me dado o melhor presente de todos em 2021: meu sobrinho e afilhado Bernardo, o qual foi um dos motivos que não me fizeram desistir durante o caos que é o final de curso.

A minha irmã Eduarda por todo apoio, ajuda tecnológica e palavras de incentivo durante a produção deste trabalho.

Ao Gustavo por sempre estar presente me apoiando com sua paciência de monge, lendo os trabalhos e escutando as explicações para que eu pudesse compreender as matérias durante esses anos de graduação. E por ter lido todas as versões deste trabalho até sua finalização.

Aos meus amigos que dividiram as alegrias e tristezas comigo, vocês tornaram essa caminhada mais leve. Em especial a Julia, Eduarda e Giulia por sempre acreditarem em mim mais do que eu mesma e estarem sempre presentes, principalmente nesses últimos meses pois sei que não foi uma tarefa fácil. Por serem minhas parceiras de estudo e de vida!

Ao Guri por sempre escutar atentamente com suas orelhas em pé minhas apresentações, questionamentos, lamentações e me acompanhar em todas as longas horas de estudo.

Por fim, a todos que de alguma forma contribuíram durante esses 6 anos de graduação.

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	6
LISTA DE TABELAS .....	7
LISTA DE ABREVIATURAS .....	8
1. Introdução .....	10
2. Objetivo .....	11
2.1. Objetivo geral .....	11
2.2. Objetivos específicos .....	11
3. Revisão da literatura.....	11
3.1. Diabetes <i>mellitus</i> .....	11
3.1.1. Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1.....	12
3.2. Microbiota Intestinal .....	13
3.2.1. O papel da microbiota no sistema imune.....	15
4. Métodos.....	16
4.1. Fontes de Dados .....	16
4.2. Filtros de pesquisa .....	16
4.2.1. PubMed .....	16
4.2.2. SciELO .....	16
4.2.3. ScienceDirect.....	17
4.3. Critérios de Exclusão .....	17
5. Resultados e discussão.....	18
5.1. Influência da microbiota no desenvolvimento do DM1? .....	18
5.1.1. Modelos animais indicam disbiose como característica .....	18
5.1.2. Pesquisas em seres humanos identificam disbiose antes do estabelecimento da doença .....	21
5.1.3. Disbiose é influenciada pelo uso de antibióticos e tipo de parto.....	27
5.1.4. Ácidos graxos de cadeia curta e permeabilidade intestinal podem ser fatores influentes no desenvolvimento do DM1 .....	28

6.	Conclusão .....	30
7.	Referências .....	31

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1: Gêneros bacterianos e quantidades encontradas conforme a região anatômica do sistema digestório (GOERING, Richard V. Mims Microbiologia Médica e Imunologia) ..... 15
- Figura 2: Esquema mostrando as etapas empregadas nesta revisão..... 18

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Bactérias em nível de filo, gêneros e espécies encontradas nos estudos analisados com abundância alterada em relação aos fatores: DM1, presença de autoanticorpos e presença de genes de risco (HLA).....	22
---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

AGCC	Ácidos graxos de cadeia curta
BB	<i>BioBreeding</i>
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DM1	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 1
HLA	Antígeno Leucocitário Humano, do inglês <i>Human Leucocyte Antigen</i>
NOD	Diabéticos não obesos, do inglês <i>Non Obese Diabetic</i>
MHC	Complexo principal de histocompatibilidade, do inglês <i>Major Histocompatibility Complex</i>
SFB	Bactérias filamentosas segmentadas, do inglês <i>Segmented filamentous bactéria</i>
TLR	<i>Toll-Like Receptors</i>
TRIF	<i>Toll-interleukin 1 receptor domain-containing adaptor-inducing interferon-<math>\beta</math></i>

## RESUMO

A microbiota consiste de um conjunto de microrganismos que habitam sítios específicos do corpo humano, mantendo uma relação comensal na maior parte do tempo. Entretanto devido ao seu importante papel no sistema imune, contribuindo para o desenvolvimento do mesmo, qualquer desequilíbrio nessa comunidade, o qual é denominado de disbiose, pode ocasionar em diversos danos ao hospedeiro. A disbiose tem sido relacionada a diversas doenças de origem autoimune, alérgicas e até mesmo com a obesidade. Uma das doenças associadas com a disbiose da microbiota do trato gastrointestinal é o diabetes mellitus tipo 1 (DM1). Esta é uma doença crônica do metabolismo da glicose caracterizada pela destruição autoimune das células  $\beta$  pancreáticas, resultando na deficiência de insulina no organismo. O presente trabalho aborda uma revisão de escopo acerca do papel da microbiota intestinal na etiologia da doença, pois o intestino é um dos sítios que hospedam o maior número de bactérias e componentes do sistema imune. Utilizando as bases de dados PubMed, SciELO e ScienceDirect foram selecionados 37 artigos entre 2003 a 2021 que abordassem a microbiota intestinal relacionando com o DM1. Foi possível identificar um importante papel modulador da microbiota no desenvolvimento do DM1 nos modelos animais. Em humanos verificam-se que as alterações na microbiota intestinal se iniciam antes da soroconversão dos primeiros autoanticorpos e progridem conforme o avanço da doença. A disbiose identificada na maioria dos estudos pode estar relacionada com a permeabilidade intestinal, uma vez que ocorre a menor abundância de bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta, principalmente de butirato que é essencial para a integridade do epitélio, resultando em um estado inflamatório que pode servir de gatilho para o DM1. Em suma, com os dados disponíveis na literatura é possível afirmar que a microbiota contribui para a etiologia do DM1. Entretanto ainda são necessários mais estudos, com uma população maior, para investigar se essas características são um fator desencadeante da doença ou consequência da mesma.

Palavras-chaves: diabetes mellitus tipo 1; microbiota; disbiose

## ABSTRACT

The microbiota consists of a set of microorganisms that inhabit specific sites in the human body, maintaining a commensal relationship most of the time. However, due to its important role in the immune system, contributing to its development, any imbalance in this community, which is called dysbiosis, can cause several damages to the host. Dysbiosis has been related to several autoimmune and allergic diseases and even obesity. One of the diseases associated with dysbiosis of the gastrointestinal tract microbiota is type 1 diabetes mellitus (DM1). This is a chronic disease of glucose metabolism characterized by the autoimmune destruction of pancreatic  $\beta$  cells, resulting in insulin deficiency in the body. The present work deals with a scoping review about the role of the intestinal microbiota in the etiology of the disease, since the intestine is one of the sites that host the largest number of bacteria and components of the immune system. Using PubMed, SciELO and ScienceDirect databases, 37 articles were selected between 2003 and 2021 that addressed the intestinal microbiota related to DM1. It was possible to identify an important modulating role of the microbiota in the development of DM1 in animal models. In humans, changes in the intestinal microbiota begin before the seroconversion of the first autoantibodies and progress as the disease progresses. The dysbiosis identified in most studies may be related to intestinal permeability, since there is a lower abundance of bacteria producing short-chain fatty acids, especially butyrate, which is essential for the integrity of the epithelium, resulting in an inflammatory state that can serve as a trigger for DM1. In short, with the data available in the literature, it is possible to affirm that the microbiota contributes to the etiology of DM1. However, further studies are still needed, with a larger population, to investigate whether these characteristics are a triggering factor of the disease or a consequence of it.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; microbiota; dysbiosis

## 1. Introdução

O corpo humano hospeda cerca de 10 vezes mais células de microrganismos do que células corporais. Dentre os microrganismos que compõe esta microbiota estão as bactérias, fungos, vírus e parasitas. O intestino é um sítio que possui uma grande quantidade de bactérias, além de possuir a maior quantidade de linfócitos do corpo. Todo esse aporte de células é devido a exposição constante a antígenos alimentares, toxinas e microrganismos, que ocasionalmente são ingeridos juntamente com os alimentos.

A microbiota é adquirida durante o parto, momento em que a colonização começa a ocorrer e a relação comensal entre o homem e os microrganismos se estabelece. A colonização resulta em diversos benefícios para o ser humano como proteção contra infecções oportunistas e estímulos para o desenvolvimento, maturação e modulação do sistema imune, entretanto quando há um desequilíbrio pode resultar em danos ao hospedeiro. Devido a isso diversos estudos já relacionam a microbiota alterada com doenças autoimunes e alérgicas, sendo uma dessas doenças o diabetes *mellitus*.

O diabetes *mellitus* é uma doença crônica de alta incidência mundial que gradativamente aumenta suas taxas a cada ano, de acordo com a Federação Internacional do Diabetes cerca de 537 milhões de adultos viveram com a doença somente em 2021. O diabetes *mellitus* é classificado em diversos tipos, sendo o diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), também chamado de diabetes juvenil, uma doença crônica que se caracteriza pela resposta autoimune contra as células  $\beta$  pancreáticas. Até o momento ainda não está totalmente esclarecido quais os gatilhos que levam ao desenvolvimento da autoimunidade, sabe-se que o fator genético tem importância, porém outros fatores de risco ainda estão sendo estudados.

Com a crescente taxa de diagnósticos de DM1 somente a predisposição genética não é mais capaz de esclarecer o maior número casos, e os fatores ambientais vêm ganhando evidência. Considerando tais aspectos essa revisão busca informações presentes em pesquisas científicas sobre o papel da microbiota intestinal no desenvolvimento e progressão do DM1.

## 2. Objetivo

### 2.1. Objetivo geral

A presente revisão teve como objetivo fornecer informações atualizadas acerca da influência da microbiota intestinal no desenvolvimento do diabetes *mellitus* tipo 1.

### 2.2. Objetivos específicos

- a. Buscar quais os prováveis papéis da microbiota intestinal no desenvolvimento e progressão da doença.
- b. Averiguar se alterações na microbiota intestinal são capazes de modular o desenvolvimento do DM1.
- c. Verificar se alterações na microbiota servem de estímulo para o desenvolvimento da autoimunidade.

## 3. Revisão da literatura

### 3.1. Diabetes *mellitus*

O diabetes *mellitus* (DM) é uma das doenças crônicas não transmissíveis, caracterizada pela resistência à insulina ou produção insuficiente da mesma (WHO<sup>b</sup>, 2021). Esta doença apresenta elevada morbimortalidade e maior risco para doenças cardíacas, vasculares, oculares, renais e neurológicas, sendo uma prioridade em saúde pública (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2009; BANDEIRA et al., 2015; WHO<sup>ab</sup>, 2021). Segundo a Federação Internacional de Diabetes, em 2021 cerca de 537 milhões de adultos entre 20 e 79 anos viveram com diabetes e estima-se que até 2030 esse número aumente para 643 milhões (IDF, 2021). A insulina é um hormônio produzido pelas células  $\beta$  pancreáticas e é responsável pelo controle da glicose no sangue, permitindo a entrada da glicose para o tecido muscular e adiposo onde é convertida em energia. O DM é uma doença na qual o organismo produz pouca ou nenhuma insulina e/ou não responde normalmente à mesma, fazendo com que o nível de glicose no sangue e na urina fique excepcionalmente elevado. Essa doença tem como sintomatologia a poliúria, polidipsia, fome constante, perda de peso, cansaço e visão turva que podem ocorrer de forma repentina (IDF, 2020; WHO<sup>ab</sup>, 2021). A poliúria associada à presença de glicose na urina, deram origem ao nome da doença, onde Diabetes (do latim *tardio*) significa “perda excessiva de urina”, literalmente “sifão, funil”, de *DIABANEIN*, “passar através”, formada por *DIA-*, “através”, mais *BAINEIN*,

“ir” e o termo *Mellitus* (do latim), que significa “Feito com mel, doce como o mel” e se refere ao sabor adocicado da urina de uma pessoa com diabetes.

O DM é classificado em tipo 1, tipo 2, diabetes gestacional e outros tipos específicos. O DM tipo 1 (DM1), é também chamado de diabetes dependente de insulina ou diabetes juvenil por geralmente ser diagnosticado na infância ou adolescência (NELSON; COX, 2018; WHO<sup>ab</sup>, 2021). Segundo dados da Federação Internacional do Diabetes, o número de crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos com DM1 chega a 2,6 milhões (IDF, 2021) Esta doença pode ser diagnosticada em adultos sendo nesse caso chamado também de diabetes autoimune latente do adulto (LADA) (LIDIA, 2021; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022). Este tipo de diabetes representa cerca de 10% do total dos casos de DM e o tratamento consiste na reposição de insulina, concomitante com uma alimentação adequada e atividade física regular (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2009; BANDEIRA et al., 2015; IDF, 2020; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022).

### 3.1.1. Diabetes *mellitus* tipo 1

O DM1 é uma doença crônica autoimune mediada por células T caracterizado pelo desenvolvimento de uma resposta imune adaptativa específica contra antígenos das células  $\beta$ . O DM1 é causado pela destruição progressiva das células  $\beta$  pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, decorrente de um processo autoimune onde o sistema imune do próprio indivíduo produz autoanticorpos contra as células pancreáticas, dessa forma pouca ou nenhuma insulina é disponibilizada no organismo resultando no acúmulo de glicose sanguínea (hiperglicemia) (BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, 2009; BANDEIRA et al., 2015; WHO<sup>a</sup>, 2021; SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2022).

Os fatores que desencadeiam essa resposta autoimune ainda não estão bem esclarecidos, entretanto já se sabe que além da predisposição genética, fatores ambientais também possuem um papel primordial. A velocidade de evolução e manifestações da doença podem ocorrer de forma heterogênea (BANDEIRA et al., 2015), porém estima-se que a expectativa de vida desses pacientes é reduzida em cerca de 10 anos (BANDEIRA, 2021).

A predisposição genética está ligada ao polimorfismo dos genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), em humanos denominado de antígeno

leucocitário humano (HLA). Entretanto para que a autoimunidade se desenvolva é necessário células T específicas para um antígeno que é apresentado em fragmentos pequenos (peptídeos) ligados a molécula de HLA (BANDEIRA et al., 2015). As cadeias polipeptídicas são codificadas por genes nas regiões HLA-DP, HLA-DQ ou HLA-DR do cromossomo 6.

Os alelos de classe II HLA com locus DQ, DR e DP conferem susceptibilidade ao DM1, sendo o locus DQ o de maior associação, seguido do DR e DP. Devido a isso geralmente pacientes com DM1 com predisposição genética expressam alelos HLA-DR3 ou DR4, sendo aproximadamente 30-50% heterozigotos DR3/DR4-DQ/8 (BANDEIRA et al., 2015). Os alelos de risco em associação com a expressão de dois ou mais autoanticorpos é forte indicador de DM1, entretanto a ausência dos autoanticorpos não impede o desenvolvimento da doença. Dentre os autoanticorpos já identificados nos pacientes estão os anti-ilhotas, anti-insulina, anti-desacarboxilase do ácido glutâmico, antitransportador de zinco, anticorpo antitirosina-fosfatase IA-2 e IA-2B (BANDEIRA et al., 2015; LIDIA, 2021).

A incidência do DM1 ocorre de maneira variável e vem aumentando progressivamente nos últimos anos, demonstrando a interferência de outros fatores, além do genético. Como forte evidência de que o fator ambiental está envolvido se tem o fato de que em gêmeos monozigóticos, onde devido a igualdade genética a concordância no desenvolvimento da doença deveria ser de 100% ou próximo, na realidade essa concordância é de somente 50% (BANDEIRA et al., 2015).

Em consequência os possíveis fatores ambientais que servem de gatilho para a reação autoimune estão sendo gradativamente mais estudados e dentre eles a microbiota intestinal.

### 3.2. Microbiota Intestinal

A microbiota humana é um termo utilizado para caracterizar a comunidade microbiana que habita locais específicos do corpo, sendo os principais sítios a pele, o trato respiratório, gastrointestinal e urogenital. Dentre esses sítios, o cólon é o que comporta o maior número de bactérias e fungos, os quais são residentes permanentes do organismo humano, vivendo de forma comensal (LEVINSON, 2016).

A composição da microbiota intestinal se estabelece nos primeiros anos de vida e é influenciada pela dieta, idade, saúde, higiene, uso de antibióticos e pelo ambiente

(LEVINSON, 2016; GOERING, 2020). A localização geográfica do indivíduo tem forte atuação na composição da microbiota, devido principalmente aos hábitos alimentares e de higiene. Por exemplo a microbiota intestinal de crianças vivendo em países desenvolvidos difere das que vivem em países em desenvolvimento. Outros fatores bastante estudados que também influenciam na composição da microbiota são o tipo de parto, pois crianças nascidas por cesariana serão colonizadas predominantemente por bactérias presentes na pele da mãe, havendo uma menor variedade na sua microbiota. E também a amamentação, visto que o leite materno além de carrear anticorpos essenciais para o sistema imune da criança, também possui microrganismos benéficos para a formação da microbiota intestinal (ABBAS, 2019; GOERING, 2020).

A relação comensal, onde o benefício de uma espécie não causa danos a outra espécie, entre microbiota e humanos é exercida na maior parte do tempo, porém devido ao papel da microbiota no sistema imune, um desequilíbrio pode gerar danos ao hospedeiro. É sabido que a microbiota desempenha um papel importante no desenvolvimento e modulação do sistema imune humano, pois as bactérias residentes protegem contra a colonização oportunista de microrganismos nocivos. Dessa forma a disbiose, uma alteração na comunidade bacteriana residente, pode acarretar em importantes danos para o organismo do hospedeiro como já mencionado (LEVINSON, 2016; PASTORINO et al., 2018; ABBAS, 2019; GOERING, 2020).

A distribuição das bactérias no intestino, o qual é anatomicamente separado em intestino grosso (ceco, cólon ascendente, transversal, descendente sigmoide e reto) e intestino delgado (duodeno, jejuno e íleo) (SANTOS, 2018), é demonstrada na Figura 1. O intestino delgado possui uma pequena colonização que aumenta significativamente na sua porção terminal. No íleo *Streptococcus*, *Lactobacillus*, Enterobactérias e *Bacteroides* são frequentemente encontrados (LEVINSON, 2016; GOERING, 2020). Já o intestino grosso, possui um número muito mais elevado de colonização, sendo 95-99% de espécies anaeróbias, e dentre essas espécies o gênero *Bacteroides* é especialmente comum e um dos principais componentes do conteúdo fecal juntamente com *Escherichia coli* (GOERING, 2020).

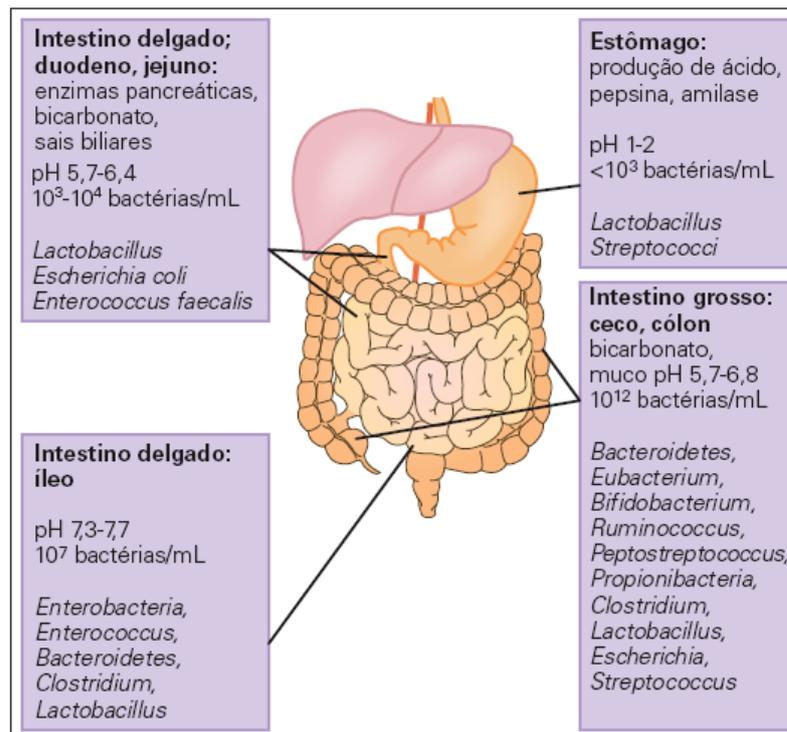


Figura 1: Gêneros bacterianos e quantidades encontradas conforme a região anatômica do sistema digestório (GOERING, Richard V. Mims Microbiologia Médica e Imunologia, 2020)

### 3.2.1. O papel da microbiota no sistema imune

O sistema imune gastrointestinal é o maior e mais complexo do organismo devido ao elevado número de linfócitos localizados nesse tecido e a quantidade de anticorpos que são produzidos. Estima-se que a mucosa intestinal de um adulto normal contenha cerca de  $50 \times 10^9$  linfócitos, número mais elevado do que o presente na pele. Essa elevada quantidade de recursos imunes destinados ao intestino se deve a extensa área de superfície da mucosa, que além da sua função absorptiva (ABBAS, 2019), possui a função de barreira e deve resistir à invasão por trilhões de bactérias em seu lúmen (LEVINSON, 2016; ABBAS, 2019; GOERING, 2020).

Como já citado anteriormente, a microbiota protege o organismo da colonização oportunista por microrganismos patogênicos (LEVINSON, 2016; PASTORINO et al., 2018; ABBAS, 2019; GOERING, 2020). No trato gastrointestinal, além desse papel, a microbiota também auxilia na integridade da mucosa, nos processos digestivos e no sistema imunológico com estímulos à síntese de IgA, ao amadurecimento de linfócitos aptos a criar resposta de combate a patógenos e a tolerância a antígenos alimentares

(PASTORINO et al., 2018). Em razão dessa íntima relação com o sistema imunológico diversas pesquisas relacionam alterações na microbiota intestinal com doenças autoimunes, alérgicas, inflamatórias e obesidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA, 2019).

#### 4. Métodos

##### 4.1. Fontes de Dados

A revisão de literatura fundamentou-se em busca nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e SciELO, por trabalhos que abrangessem as palavras chaves: microbiota, microbioma, microflora, micróbios, comunidade microbiana, composição de microbiota, flora, disbiose, bactérias, diabetes tipo 1, diabetes autoimune, diabetes *mellitus* dependente de insulina e autoimunidade de células beta, reportando a 31430 artigos, datados entre os anos de 1963 a 2021, empregando-se os filtros de pesquisa descritos a seguir (Figura 2).

##### 4.2. Filtros de pesquisa

###### 4.2.1. PubMed

Foram utilizados os termos "*Microbiota*", "*Microbiome*", "*Microflora*", "*Microbes*", "*Microbial Community*", "*Microbiota Composition*", "*Flora*", "*Dysbiosis*", "*Bacteria*" combinados com "*Type 1 Diabetes*", "*Autoimmune Diabetes*", "*Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*", "*T1DM*" e "*Beta-Cell autoimmunity*".

Inicialmente foram utilizados como filtros os textos completos e todos os tipos de artigos (livros e documentos, ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise, e revisão sistemática) excetuando as revisões narrativas e integrativas. Através desses filtros foram obtidos 31 artigos. Após uma nova pesquisa incluindo os artigos de revisão, foram encontrados 876 artigos datados entre 1963 e 2021. Foi escolhido essa segunda forma de pesquisa pois ao excluir os artigos de revisão nos filtros da fonte de dados, muitos artigos que não eram revisões foram descartados.

###### 4.2.2. SciELO

Utilizando os mesmos termos da base de dados anterior, foram obtidos 6 artigos datados entre 2012 e 2021. Não foram utilizados nenhum tipo de filtro disponível na base de dados.

#### 4.2.3. ScienceDirect

Diferente dos anteriores, nessa base de dados foram utilizados os termos "*Microbiota*", "*Microbiome*", "*Microbes*", "*Microbiota Composition*", "*Dysbiosis*", "*Bacteria*" combinados com "*Type 1 Diabetes*", "*Autoimmune Diabetes*" e "*Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*". Os termos "*Microbiota*", "*Microflora*", "*Flora*", "*T1DM*" e "*Beta-Cell autoimmunity*" não foram utilizados pois são somente aceitas 9 combinações de termos para pesquisa.

Como filtros foram utilizados para que a busca retornasse como resultado apenas arquivos de livre acesso e referentes ao tipo de artigo foram empregados os filtros: artigos de pesquisa, relatos de caso e artigos de dados. Como resultado foram encontrados 30548 artigos entre os anos de 1998 e 2021.

#### 4.3. Critérios de Exclusão

Foram excluídos da revisão de escopo os artigos que:

- a. Fossem artigos de revisão narrativa e integrativa.
- b. Não respondessem à pergunta de pesquisa, portanto, artigos que não se referissem a microbiota intestinal no DM1.
- c. Abordassem apenas outros microrganismos que não bactérias nas pesquisas.
- d. Não tivessem acesso completo gratuito ou pela rede da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

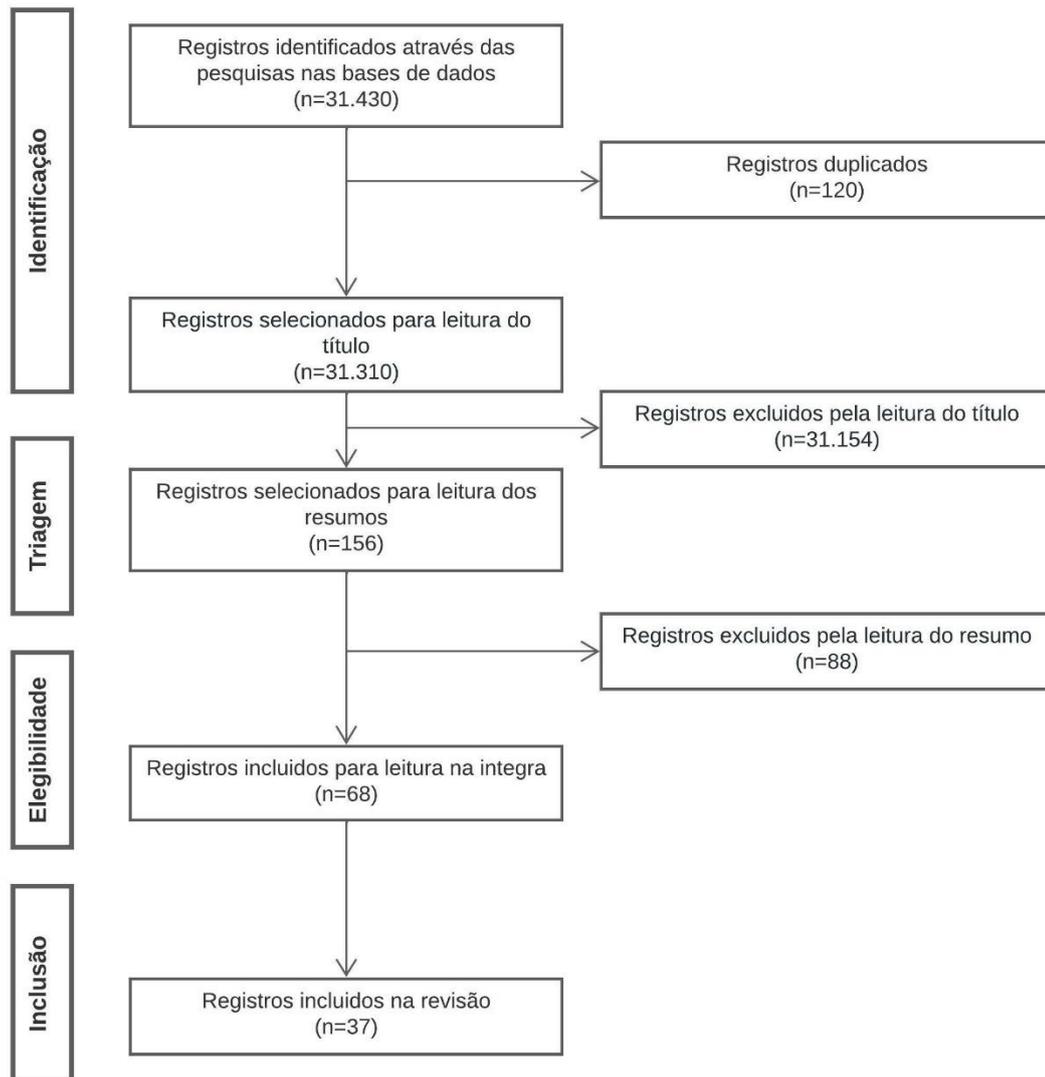


Figura 2: Esquema mostrando as etapas empregadas nesta revisão.

## 5. Resultados e discussão

Das buscas nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e SciELO, um total de 31409 artigos foram encontrados, os quais, após a aplicação dos critérios de exclusão, 37 artigos foram incluídos na revisão de escopo.

### 5.1. Influência da microbiota no desenvolvimento do DM1?

#### 5.1.1. Modelos animais indicam disbiose como característica

Os estudos que investigam quais os prováveis papéis da microbiota intestinal no desenvolvimento no DM1, utilizam como modelos animais principalmente as linhagens de ratos *BioBreeding* (BB) e camundongos diabéticos não obesos (NOD).

Estas linhagens são empregadas pois esses animais desenvolvem diabetes de forma espontânea, análoga ao que ocorre no DM1 humano (KIRSTEN; SESTERHEIM; SAITOVITCH, 2010; FILHO, 2018).

Algumas características desses modelos diferem da que ocorrem em humanos, como por exemplo: (i) o dimorfismo na incidência da doença onde as fêmeas são mais afetadas; e (ii) a facilidade com que a incidência da doença pode ser moldada, pois a quantidade de microrganismos aos quais os animais são expostos tem forte influência na progressão da autoimunidade (KIRSTEN; SESTERHEIM; SAITOVITCH, 2010). Apesar dessas diferenças, esses modelos sem dúvida servem para nortear pesquisas futuras em humanos e direcionar de forma mais precisa para quais os pontos mais importantes a serem investigados.

A maioria dos estudos realizados até o momento obtiveram como resultado a disbiose nos animais que progrediram para DM1, indicando que alterações na microbiota intestinal podem ter um papel no desenvolvimento da doença. Entretanto alguns estudos foram discordantes, onde não foi identificada atuação da microbiota na incidência e progressão do DM1, dentre eles está o de Greiner et al. (2014) que identificaram a mesma incidência da doença entre os camundongos criados em ambientes livres de germes e os criados convencionalmente.

Dentre os estudos que apresentam a disbiose como fator para a evolução da DM1 está o conduzido por King e Sarvetnick (2011). Neste estudo os autores observaram a mesma incidência da doença entre camundongos criados em condições livres de germes, comparado aos criados em condições livres de patógenos específicos. Entretanto durante os experimentos houve uma contaminação espontânea em uma das coortes de camundongos por *Bacillus cereus*, que acarretou na redução da incidência da doença. O resultado deste estudo concorda com os demais que indicam que a microbiota e bactérias específicas tem um forte papel modulador na progressão do DM1. Este achado é reforçado por Brugman et al. (2006) que ao administrar antibiótico para ratos BB identificaram atraso e redução na incidência da doença, além de verificarem no mesmo estudo que as alterações na composição da microbiota iniciam antes do surgimento dos primeiros sinais de DM1.

Dentre as alterações na composição da microbiota observadas, Roesch et al. (2009) utilizando ratos BB identificaram na disbiose um aumento dos gêneros *Bacteroides*, *Eubacterium* e *Ruminococcus* nos ratos com DM1. Enquanto que nos

ratos que não desenvolveram a doença houve maior abundância dos gêneros *Lactobacillus*, *Bryantella*, *Bifidobacterium* e *Turicibacter*. Já Patterson et al. (2015) utilizando ratos onde o DM1 foi induzido através de estreptozotocina detectaram aumento da relação Bacteroidetes/Firmicutes, nas proporções de Actinobacteria, Proteobacteria, *Bifidobacterium*, *Lactobacillaceae* e *Clostridiaceae*.

Nas pesquisas utilizando como modelo animal os camundongos NOD a disbiose foi caracterizada pelo aumento na abundância de *Lachnospiraceae*, *Oscillospira* (KRYCH et al., 2015), *Ruminococcus* (KRYCH et al., 2015; MIRANDA et al., 2019), *E. coli*, *Haemophilus parainfluenzae* (MIRANDA et al., 2019), *Bacteroides dorei* e *Akkermansia* spp. (SANE et al., 2018; MIRANDA et al., 2019). Mullaney et al. (2018) identificaram em camundongos com menor incidência da doença, a abundância de *Clostridiales*, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae*.

Algumas pesquisas indicaram também a importância das bactérias filamentosas segmentadas (SFB), classe de bactérias comensais anaeróbias relacionadas com espécies de *Clostridium* (ERICSSON et al., 2014; GOMES, 2017), na incidência da doença pois os camundongos não colonizados apresentaram uma maior incidência de DM1 (KRIEGEL et al., 2011). Concordante com este estudo, Xiao et al. (2018) detectaram predominância de SFB e da família *Lachnospiraceae* em camundongos que receberam oligossacarídeos de leite humanos, no qual resultou em atraso no desenvolvimento da doença.

Outro estudo que indica a importância e o papel modulador da microbiota para o desenvolvimento do DM1 é o de Wen et al. (2008) no qual foi verificado que a ausência de MyD88 em camundongos NOD resulta em proteção contra a doença. O MyD88 é uma proteína adaptadora dos receptores *Toll* ou do inglês *Toll-Like Receptors* (TLRs), receptores transmembranas presentes nas células do sistema imune inato que iniciam cascatas de sinalização intracelulares resultando na transcrição e produção de proteínas e citocinas pró-inflamatórias (FERRAZ et al., 2011; SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA, 2019). Os TLRs estão envolvidos no controle de bactérias comensais e na manutenção da barreira epitelial. Animais heterozigotos para produção da proteína desenvolveram DM1 robustamente, entretanto quando colonizados com a microbiota de animais com deficiência de MyD88 adquiriram proteção (WEN et al., 2008). Gulden et al. (2018) realizaram estudo semelhante, onde avaliaram os efeitos da ausência de TRIF, outra proteína

adaptadora dos TLRs, e encontraram resultados parecidos. A ausência de TRIF gerou proteção para o DM1, efeito modificado com alterações na microbiota.

Outro mecanismo investigado nesse modelo refere-se a possível permeabilidade intestinal proporcionada pela disbiose observada nos animais com DM1. Hu et al. (2018) administraram antibióticos aos camundongos NOD e como resultado os animais que receberam vancomicina, além de acelerar o desenvolvimento da doença, aumentaram a permeabilidade intestinal. Joesten et al. (2018) investigaram a permeabilidade intestinal medindo os níveis da proteína zonulina, uma proteína sintetizada nas células intestinais e hepáticas, que regula reversivelmente a permeabilidade intestinal. Os autores observaram que os camundongos que progrediram para DM1 apresentavam elevados níveis da proteína.

#### 5.1.2. Pesquisas em seres humanos identificam disbiose antes do estabelecimento da doença

A disbiose, um achado dominante nos modelos animais, também é característico em pacientes com autoanticorpos e DM1. A tabela 1 traz os principais grupos bacterianos encontrados nas pesquisas que apresentavam como objetivo, identificar possíveis alterações nos pacientes com risco ou DM1 já estabelecido.

Foi possível observar que a nível de filo há uma possível associação entre as microbiotas encontradas. Entretanto, em relação aos gêneros e espécies bacterianas houve diferenças entre os grupos de indivíduos avaliados nos estudos. Isso se deve ao fato de que a microbiota intestinal é moldada por diversos fatores como, dieta, condições de higiene, tipo de parto, aleitamento e o ambiente onde o indivíduo se encontra (SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA, 2019; ABBAS, 2019; GOERING, 2020). Apesar da grande quantidade de espécies diferentes encontradas, as alterações responsáveis pela disbiose se concentram nas abundâncias dos filós Bacteroidetes e Firmicutes, sendo uma característica comum na maioria das pesquisas independente da nacionalidade dos indivíduos que participaram dos estudos. Em todos os estudos houve redução de Firmicutes e aumento de Bacteroidetes, tanto nos pacientes com autoanticorpos quanto nos com DM1 já estabelecido (GIONGO et al., 2010; BROWN et al., 2011; MURRI et al., 2013; GOFFAU et al., 2013; ALKANANI et al., 2015; HIGUCHI et al., 2018; LEIVA-GEA et al., 2018; DEMIRCI et al., 2020).

Na tentativa de esclarecer se a disbiose já começa a ocorrer antes do estabelecimento do DM1, é crescente o número de pesquisas que analisam crianças com genótipo de risco e com autoanticorpos, antes do diagnóstico da doença. Giongo et al. (2010) analisaram amostras obtidas do estudo de predição e prevenção do diabetes (DIPP) na Finlândia. No total foram 8 crianças com genótipo HLA-DQ de risco onde 4 destas desenvolveram autoimunidade. Dessa forma foi possível analisar a microbiota antes da soroconversão dos autoanticorpos. Amostras de fezes foram coletas em períodos distintos de tempo e a partir dessas amostras foi possível verificar que a disbiose está presentes antes do aparecimento dos primeiros autoanticorpos e progride conforme ocorre a soroconversão. Desde o primeiro ponto de coleta foi detectado aumento de Bacteroidetes e diminuição de Firmicutes. Igualmente Goffau et al. (2013) e Mejía-León et al. (2015) identificaram maior abundância da família *Bacteroidaceae* e do gênero *Bacteroides* em amostras de fezes de crianças, com idades entre 2 e 14 anos. Alkanani et al. (2015) obtiveram o mesmo resultado quanto a esse gênero, além de identificar também que a microbiota intestinal dos pacientes com autoanticorpos difere dos indivíduos saudáveis e de pacientes com DM1. Dados que concordam com Kostic et al. (2015) que ao analisarem crianças com genótipo de risco em comparação com paciente diagnosticados com DM1 identificaram diminuição na diversidade alfa devido a superabundância dos gêneros *Blautia*, *Ruminococcus* e *Streptococcus*, todos pertencentes ao filo Firmicutes, e do gênero *Rikenellaceae* pertencente ao filo Bacteroidetes. Essas alterações foram encontradas nos pacientes com DM1, porém já ocorrem em menores proporções nos pacientes com autoanticorpos.

Tabela 1: Bactérias em nível de filo, gêneros e espécies encontradas nos estudos analisados com abundância alterada em relação aos fatores: DM1, presença de autoanticorpos e presença de genes de risco (HLA).

<b>Autores</b>	<b>DM1</b>	<b>Presença de autoanticorpos</b>	<b>Presença de genes de risco (HLA)</b>
Giongo et al. (2010)	—	↓ Firmicutes	—
	—	↑ <i>Bacteroidaceae</i>	—
	—	↑ <i>Bacteroides spp.</i>	—
	—	↑ <i>Porphyromonadaceae</i>	—
	—	↑ <i>Rikenellaceae</i>	—
Brown et al. (2011)	—	↑ Actinobacterias	—
	—	↑ Bacteroidetes	—
	—	↑ Proteobacteria	—
	—	↑ <i>Bifidobacterium spp.</i>	—
	—	↑ <i>Streptococcus spp.</i>	—
	—	↑ <i>Lactobacillus spp.</i>	—
Murri et al. (2013)	↑ <i>Clostridium spp.</i>	—	—
	↑ <i>Bacteroides spp.</i>	—	—
	↑ <i>Veillonella spp.</i>	—	—

	↑ <i>Eggerthella spp.</i>	—	—
	↑ <i>Bacillus spp.</i>	—	—
	↓ <i>Prevotella spp.</i>	—	—
	↓ <i>Bifidobacterium spp.</i>	—	—
	↓ Firmicutes	—	—
Goffau et al. (2013)	—	↑ <i>Bacteroides spp.</i>	—
	—	↑ <i>Clostridium perfringens</i>	—
Alkanani et al. (2015)	—	↑ Bacteroidetes	—
	—	↑ <i>Prevotellaceae</i>	—
	—	↓ <i>Staphylococcus spp.</i>	↓ <i>Staphylococcus spp.</i>
	—	↓ <i>Lactobacillus spp.</i>	↓ <i>Lactobacillus spp.</i>
Mejía-León et al. (2015)	↑ <i>Prevotella spp.</i>	—	↑ <i>Prevotella spp.</i>
	↑ <i>Megamonas spp.</i>	—	↑ <i>Oscillospira spp.</i>
	↑ <i>Escherichia spp.</i>	—	—
	↑ <i>Suterella spp.</i>	—	—
Maffeis et al. (2016)	—	↑ <i>Dialister invisus</i>	—
	—	↑ <i>Gemella sanguinis</i>	—

	—	↑ <i>Bifidobacterium longum</i>	—
Higuchi et al. (2018)	↑ <i>Bacteroidaceae</i>	—	—
	↑ <i>Ruminococcaceae</i>	—	—
	↑ <i>Lachnospiraceae</i>	—	—
	↑ <i>Bacteroides rodentium</i>	—	—
	↑ <i>Bacteroides vulgatus</i>	—	—
	↑ <i>Bacteroides xylanisolvens</i>	—	—
	↑ <i>Prevotella copri</i>	—	—
Leiva-Gea et al. (2018)	↑ <i>Bacteroides spp.</i>	—	—
	↑ <i>Rikenellaceae</i>	—	—
	↑ <i>Prevotellaceae</i>	—	—
	↑ <i>Ruminococcus spp.</i>	—	—
	↑ <i>Veillonella spp.</i>	—	—
	↑ <i>Blautia spp.</i>	—	—
	↑ <i>Enterobacteria spp.</i>	—	—
	↑ <i>Streptococcus spp.</i>	—	—
	↓ Firmicutes	—	—

	↓ Proteobacteria	—	—
	↓ <i>Bifidobacterium spp.</i>	—	—
	↓ <i>Roseburia spp.</i>	—	—
	↓ <i>Faecalibacterium spp.</i>	—	—
	↓ <i>Lachnospira spp.</i>	—	—
Harbison et al. (2019)	↓ <i>Butyricimonas paravirosa</i>	↓ <i>Oscillibacter valericigenes</i>	—
	↓ <i>Prevotella marseille</i>	↓ <i>Verrucomicrobia spp.</i>	—
	↓ <i>Prevotella copri</i>	↓ <i>Tenericutes phyla</i>	—
Ho et al. (2019)	↑ <i>Streptococcus spp.</i>	—	—
	↑ <i>Terrisporobacter spp.</i>	—	—
	↑ <i>Roseburia inulinivorans</i>	—	—
	↑ <i>Faecalitalea spp.</i>	—	—
Demirci et al. (2020)	↑ Bacteroidetes	—	—
	↓ Firmicutes	—	—

Sigla: ↓ = Redução, ↑ = Elevação, — = Dados não informados

Fonte: Elaborada pelo autor (2022)

Apesar da grande maioria das pesquisas concordarem com a presença de alterações nas abundâncias da microbiota intestinal de indivíduos com genótipo de risco e autoanticorpos, alguns estudos obtiveram resultados discordantes. Endesfelder et al. (2014) ao analisarem 44 crianças com genótipo de risco não encontraram diferenças na composição e diversidade na microbiota intestinal. Assim como Maffeis et al. (2016) que também não encontraram diferenças ao analisar pacientes com autoanticorpos.

### 5.1.3. Disbiose é influenciada pelo uso de antibióticos e tipo de parto

Devido aos resultados sugestivos que as alterações na microbiota iniciam antes mesmo do desenvolvimento dos primeiros autoanticorpos, a busca por informações se o tipo de parto (cesariana versus vaginal) e o uso de antibióticos durante os primeiros anos de vida (enquanto a microbiota está sendo estabelecida) possuem uma correlação com a doença, vem ganhando destaque. Entretanto algumas pesquisas baseiam-se somente em informações obtidas através de entrevistas ou registros, o que gera um viés de informação muito elevado e poucos estudos de coorte foram realizados até o momento, sendo seus resultados conflitantes.

Em uma metanálise onde foram avaliados 9 artigos, foi verificado um pequeno aumento do risco de desenvolver a doença associado ao parto cesariana (TANOEY et al., 2019). Begum et al. (2019) em sua pesquisa também identificaram um pequeno aumento de risco para os nascidos por cesárea, entretanto o intervalo de confiança foi muito amplo, impedindo a associação desse tipo de parto com a doença.

Quanto aos estudos de coorte Clausen et al. (2016) realizaram um estudo nacional de coorte dinamarquesa com 858 mil participantes, adquirindo dados desde o nascimento até os 2 anos de idade. Os dados analisados foram coletados através de 4 registros nacionais, sendo as informações sobre o uso de antibióticos coletadas do Registro de Estatísticas de Medicamentos, pois os antibióticos são vendidos apenas sob prescrição médica e todos são transferidos automaticamente para o registro. Através da análise identificaram nas crianças que utilizaram antibióticos de amplo espectro uma maior taxa da doença, mas essa característica foi fortemente influenciada pelo tipo de parto, sendo somente nos nascidos por cesariana possível a associação.

Discordante dos demais, Antvorskov et al. (2020) ao realizarem um estudo de coorte dinamarquesa com 75 mil díades mãe-filho, avaliando igualmente durante os 2 primeiros anos de vida, não encontraram associação entre o uso de antibióticos de qualquer espectro e o tipo de parto com o DM1. Entretanto esse estudo baseava-se em entrevistas, e o uso de antibióticos através do Registro Nacional dinamarquês de prescrição. Outro ponto a ser ponderado é que no estudo de Clausen et al. (2016) os dados foram coletados do Registro Nacional Médico de Nascimento (1997-2010), incluindo dessa forma mais de uma criança da mesma mãe, excluindo apenas resultados de gestações múltiplas, enquanto que nesse estudo de Antvorskov et al. (2020) a análise incluiu apenas o filho da gravidez ocorrida durante a coleta de dados, além de o número de crianças analisadas que desenvolveram DM1 ser 4 vezes menor. Ambos os estudos de coorte não possuíam informações referentes as medicações utilizadas durante internações hospitalares, um fator que pode mascarar os resultados.

#### 5.1.4. Ácidos graxos de cadeia curta e permeabilidade intestinal podem ser fatores influentes no desenvolvimento do DM1

Além da caracterização da composição da microbiota devido a abundância alterada demonstrarem interferir no desenvolvimento do DM1, diversos estudos analisaram também a formação de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Estes ácidos graxos orgânicos com estrutura de até 6 carbonos, são produtos metabólicos da fermentação de bactérias anaeróbias presentes no intestino (SAMUELSSON; LUDVIGSSON, 2004; VINOLO et al., 2011). Os principais AGCC produzidos pela microbiota intestinal são o butirato, acetato e propionato. Esses AGCC são utilizados como fonte de energia, além de participarem de diversos processos fisiológicos como, a proliferação e diferenciação celular, modulação da resposta imune, inflamatória e secreção hormonal (CUMMINGS et al., 1987; VINOLO et al., 2011). Dentre os AGCC produzidos, o butirato é importante para saúde do cólon, por sua ação anti-inflamatória e por colaborar com a integridade da barreira intestinal pela ação nas junções intercelulares apertadas e indução da síntese de mucina (BROWN et al., 2011).

Dentre os resultados, há concordância que a menor produção de AGCC está relacionado a maior autoimunidade e DM1. Goffau et al. (2013) ao analisarem crianças com 2 ou mais autoanticorpos, identificaram maior abundância de bactérias

produtoras de butirato nos pacientes saudáveis, sendo esse AGCC associado inversamente com o número de autoanticorpos. Além desses dados Maffeis et al. (2016) identificaram associação entre as populações bacterianas relacionadas ao metabolismo de lactato e a autoimunidade. Dados concordantes com Brown et al. (2011) que analisaram os componentes principais das bactérias encontradas em pacientes DM1 versus controles saudáveis, e identificaram nos controles maior quantidade de gêneros produtores de butirato e degradantes de mucina, enquanto nos pacientes o predomínio é de produtores de lactato, propionato, acetato e succinato. Esses AGCC não induzem a síntese de mucina e, portanto, podem aumentar a permeabilidade intestinal.

Outro estudo que indica o envolvimento dos AGCC no DM1 é o estudo sobre os determinantes ambientais do diabetes no jovem (TEDDY - *Environmental Determinants of Diabetes in the Young*), um estudo prospectivo de coorte que visa identificar causas ambientais do DM1, o qual inclui 6 centros de pesquisa clínica nos Estados Unidos e Europa. Dentre os resultados obtidos está a menor produção de AGCC em pacientes com DM1. (VATANEN et al., 2018)

Devido a recorrência de bactérias produtoras de AGCC, especialmente de butirato serem encontradas em menores quantidades nos indivíduos com DM1 e até mesmo nos portadores do genótipo de risco, uma das hipóteses investigadas é a do intestino vazado. O intestino vazado, ou o aumento da permeabilidade intestinal, é uma condição em que bactérias e toxinas são capazes de passar pela parede intestinal para corrente sanguínea. Maffeis et al. (2016) verificaram uma associação positiva entre a quantidade de autoanticorpos e a permeabilidade intestinal, testado pela lactulose/manitol, mesmo método utilizado também por Ho et al. (2019) para crianças com DM1 no qual obteve igual resultado. Já Harbison et al. (2019) utilizando a medida de lactulose/ramnose identificaram maior permeabilidade nas crianças com DM1, dados que indicam que nos pacientes com a doença há aumento na permeabilidade intestinal o que pode acarretar no extravasamento de antígenos, bactérias e toxinas para o restante do organismo, ativando o sistema imune e gerando o estado inflamatório presente na fisiopatologia do DM1.

## 6. Conclusão

Os modelos animais trazem fortes evidências sobre o papel modulador da microbiota intestinal na progressão do DM1. A maioria dos estudos mostram que a criação desses animais em ambientes controlados foi capaz de acelerar ou retardar o desenvolvimento da autoimunidade através de alterações nos gêneros bacterianos aos quais os animais ficaram expostos.

Os resultados obtidos até o momento em estudos com humanos não podem ser generalizados devido as características específicas das populações analisadas, principalmente os hábitos alimentares e de higiene característicos de cada país. Porém concordante com o que ocorre nos animais, a maioria das pesquisas em humanos mostra que a disbiose é um fator comum e as alterações que ocorrem iniciam-se antes mesmo da soroconversão dos primeiros autoanticorpos.

As alterações na composição da microbiota descrita nas pesquisas, provocando o desequilíbrio e a disbiose, concentram-se na redução das bactérias produtoras de ácidos graxos de cadeia curta. A menor produção desses ácidos graxos diminui a síntese de mucina, essencial para manutenção da integridade epitelial do intestino. Dessa forma a hipótese mais aceita é de que as junções apertadas se tornam mais frágeis facilitando o extravasamento de microrganismos residentes desse sítio, de antígenos e toxinas. Esse extravasamento resulta na maior ativação do sistema imune e do estado inflamatório, e em consequência, desencadeiam a resposta autoimune contra as células  $\beta$  pancreáticas. Entretanto para esclarecer se essas alterações na microbiota são de fato desencadeantes ou apenas uma consequência da doença ainda são necessários mais estudos e com maior número de participantes.

O maior conhecimento sobre os gatilhos que desencadeiam o início da resposta autoimune é de suma importância para que assim possíveis marcadores precoces do DM1 sejam descobertos, resultando no uso de medidas preventivas mais antecipadamente nos pacientes. Também para o desenvolvimento de possíveis terapias visando o atraso do desenvolvimento do DM1, pois a apesar de não haver cura, quanto maior for o tempo de adiamento do início da doença, maior será a qualidade de vida desses pacientes, crianças principalmente. Além de acarretar em um menor custo para o sistema de saúde pois quanto menor é o tempo da doença estabelecida, menor será o risco das complicações decorrentes da mesma.

## 7. Referências

ABBAS, Abul K. **Imunologia Celular e Molecular**. São Paulo: Grupo GEN, 2019. 9788595150355. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150355/>. Acesso em: 25 fev. 2022.

ALKANANI, Aimon K.; HARA, Naoko; GOTTLIEB, Peter A.; IR, Diana; ROBERTSON, Charles E.; WAGNER, Brandie D.; FRANK, Daniel N.; ZIPRIS, Danny. **Alterations in Intestinal Microbiota Correlate With Susceptibility to Type 1 Diabetes**. *Diabetes*, v. 64, p. 3510-3520, 2015.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. **Type 1 Overview**: diabetes symptoms. *Diabetes Symptoms*. Disponível em: <https://www.diabetes.org/diabetes/type-1/symptoms>. Acesso em: 25 fev. 2022.

ANTVORSKOV, Julie Christine; MORGEN, Camilla Schmidt; BUSCHARD, Karsten; JESS, Tine; ALLIN, Kristine Højgaard; JOSEFSEN, Knud. **Antibiotic treatment during early childhood and risk of type 1 diabetes in children: a national birth cohort study**. *Pediatric Diabetes*, v. 21, p. 1457-1464, 2020.

BANDEIRA, Francisco. **Protocolos Clínicos em Endocrinologia e Diabetes**. São Paulo: Grupo GEN, 2021. 9788527737647. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737647/>. Acesso em: 28 fev. 2022.

BANDEIRA, Francisco; MANCINI, Marcio; GRAF, Hans. **Endocrinologia e Diabetes**. São Paulo: MedBook Editora, 2015. 9786557830369. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786557830369/>. Acesso em: 28 fev. 2022.

BEGUM, M.; PILKINGTON, R.; CHITTLEBOROUGH, C.; LYNCH, J.; PENNO, M.; SMITHERS, L. **Caesarean section and risk of type 1 diabetes: whole :of :population study**. *Diabetic Medicine*, v. 36, p. 1686-1693, 2019.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE, Ministério da saúde. **Diabetes**. 2009. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/diabetes/>. Acesso em: 25 fev. 2022.

BROWN, Christopher T.; DAVIS-RICHARDSON, Austin G.; GIONGO, Adriana; GANO, Kelsey A.; CRABB, David B.; MUKHERJEE, Nabanita; CASELLA, George; DREW, Jennifer C.; ILONEN, Jorma; KNIP, Mikael. **Gut Microbiome Metagenomics Analysis Suggests a Functional Model for the Development of Autoimmunity for Type 1 Diabetes**. *Plos One*, v. 6, p. 25792, 2011.

BRUGMAN, S.; KLATTER, F. A.; VISSER, J. T. J.; WILDEBOER-VELOO, A. C. M.; HARMSSEN, H. J. M.; ROZING, J.; BOS, N. A. **Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the Bio-Breeding diabetes-prone rat. Is the gut flora**

**involved in the development of type 1 diabetes?** *Diabetologia*, v. 49, p. 2105-2108, 2006.

CLAUSEN, Tine D.; BERGHOLT, Thomas; BOUAZIZ, Olivier; ARPI, Magnus; ERIKSSON, Frank; RASMUSSEN, Steen; KEIDING, Niels; LØKKEGAARD, Ellen C. **Broad-Spectrum Antibiotic Treatment and Subsequent Childhood Type 1 Diabetes: a nationwide danish cohort study.** *Plos One*, v. 11, p. 0161654, 2016.

CUMMINGS, J H; POMARE, E W; BRANCH, W J; NAYLOR, C P; MACFARLANE, G T. **Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood.** *Gut*, v. 28, p. 1221-1227, 1987.

DEMIRCI, Mehmet; TOKMAN, Hrisi Bahar; TANER, Zeynep; KESKIN, Fatma Ela; ÇAĞATAY, Penbe; BAKAR, Yesim Ozturk; ÖZYAZAR, Mücahit; KIRAZ, Nuri; KOCAZEYBEK, Bekir S. **Bacteroidetes and Firmicutes levels in gut microbiota and effects of hosts TLR2/TLR4 gene expression levels in adult type 1 diabetes patients in Istanbul, Turkey.** *Journal Of Diabetes And Its Complications*, v. 34, p. 107449, 2020.

ENDESFELDER, David; CASTELL, Wolfgang Zu; ARDISSONE, Alexandria; DAVIS-RICHARDSON, Austin G.; ACHENBACH, Peter; HAGEN, Michael; PFLUEGER, Maren; GANO, Kelsey A.; FAGEN, Jennie R.; DREW, Jennifer C. **Compromised Gut Microbiota Networks in Children With Anti-Islet Cell Autoimmunity.** *Diabetes*, v. 63, p. 2006-2014, 2014.

ERICSSON AC, HAGAN CE, DAVIS DJ, FRANKLIN CL. **Segmented filamentous bacteria: commensal microbes with potential effects on research.** *Comparative medicine*, v. 64, p.90-98, 2014

FERRAZ, Eduardo Gomes; SILVEIRA, Bruno Botto de Barros da; SARMENTO, Viviane Almeida; SANTOS, Jean Nunes dos. **Receptores Toll-Like: ativação e regulação da resposta imune.** *RGO, Rev. gaúch. odontol.* vol.59, p. 483-490, 2011

FILHO, Robson Laroca Domingues. **Determinação da curva glicêmica e alterações histológicas (pancreas e fígado) de camundongos nod produzidos no ICTB/FIOCRUZ.** (Mestrado em Ciências em Animais de Laboratório) - Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos – FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2018.

GIONGO, Adriana; A GANO, Kelsey; CRABB, David B; MUKHERJEE, Nabanita; NOVELO, Luis L; CASELLA, George; DREW, Jennifer C; ILONEN, Jorma; KNIP, Mikael; HYÖTY, Heikki. **Toward defining the autoimmune microbiome for type 1 diabetes.** *The Isme Journal*, v. 5, p. 82-91, 2010.

GOERING, Richard V. Mims **Microbiologia Médica e Imunologia.** São Paulo: Grupo GEN, 2020. 9788595157057. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595157057/>. Acesso em: 26 fev.

2022.

GOFFAU, Marcus C. de; LUOPAJÄRVI, Kristiina; KNIP, Mikael; ILONEN, Jorma; RUOHTULA, Terhi; HÄRKÖNEN, Taina; ORIVUORI, Laura; HAKALA, Saara; WELLING, Gjalit W.; HARMSEN, Hermie J. **Fecal Microbiota Composition Differs Between Children With  $\beta$ -Cell Autoimmunity and Those Without.** *Diabetes*, v. 62, p. 1238-1244, 2013.

GOMES, Ana Patrícia Pereira. **A microbiota intestinal e os desenvolvimentos recentes sobre o seu impacto na saúde e na doença.** (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - curso de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2017.

GREINER, Thomas U.; HYÖTYLÄINEN, Tuulia; KNIP, Mikael; BÄCKHED, Fredrik; ORELIČ, Matej. **The Gut Microbiota Modulates Glycaemic Control and Serum Metabolite Profiles in Non-Obese Diabetic Mice.** *Plos One*, v. 9, p. 110359, 2014.

GÜLDEN, Elke; CHAO, Chen; TAI, Ningwen; PEARSON, James A.; PENG, Jian; MAJEWSKA-SZCZEPANIK, Monika; ZHOU, Zhiguang; WONG, F. Susan; WEN, Li. **TRIF deficiency protects non-obese diabetic mice from type 1 diabetes by modulating the gut microbiota and dendritic cells.** *Journal Of Autoimmunity*, v. 93, p. 57-65, 2018.

HARBISON, Jessica E.; ROTH-SCHULZE, Alexandra J.; GILES, Lynne C.; TRAN, Cuong D.; NGUI, Katrina M.; PENNO, Megan A.; THOMSON, Rebecca L.; WENTWORTH, John M.; COLMAN, Peter G.; CRAIG, Maria E. **Gut microbiome dysbiosis and increased intestinal permeability in children with islet autoimmunity and type 1 diabetes: a prospective cohort study.** *Pediatric Diabetes*, v. 20, p. 574-583, 2019.

HO, Josephine; NICOLUCCI, Alissa C; VIRTANEN, Heidi; SCHICK, Alana; MEDDINGS, Jon; A REIMER, Raylene; HUANG, Carol. **Effect of Prebiotic on Microbiota, Intestinal Permeability, and Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes.** *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 104, p. 4427-4440, 2019.

HIGUCHI, Bruna Stevanato; RODRIGUES, Nathália; GONZAGA, Marina Ignácio; PAIOLO, João Carlos Cicogna; STEFANUTTO, Nadine; OMORI, Wellington Pine; PINHEIRO, Daniel Guariz; BRISOTTI, João Luiz; MATHEUCCI, Euclides; MARIANO, Vânia Sammartino. **Intestinal Dysbiosis in Autoimmune Diabetes Is Correlated With Poor Glycemic Control and Increased Interleukin-6: a pilot study.** *Frontiers In Immunology*, v. 9, p. 1, 2018.

HU, Youjia; JIN, Ping; PENG, Jian; ZHANG, Xiaojun; WONG, F. Susan; WEN, Li. **Different immunological responses to early-life antibiotic exposure affecting**

**autoimmune diabetes development in NOD mice.** Journal Of Autoimmunity, v. 72, p. 47-56, 2016.

IDF, International diabetes federation. **IDF Diabetes Atlas**, 10th edn. Brussels, Belgium: 2021. Disponível em: <https://www.diabetesatlas.org>. Acesso em: 25 fev. 2022

IDF, International diabetes federation. **Type 1 diabetes**. 2020. Disponível em: <https://idf.org/aboutdiabetes/type-1-diabetes.html>. Acesso em: 25 fev. 2022.

JAMSHIDI, Parnian; HASANZADEH, Saba; TAHVILDARI, Azin; FARSI, Yeganeh; ARBABI, Mahta; MOTA, João Felipe; SECHI, Leonardo A.; NASIRI, Mohammad Javad. **Is there any association between gut microbiota and type 1 diabetes? A systematic review.** Gut Pathogens, v. 11, p.49, 2019.

JOESTEN, William C; SHORT, Audrey H; A KENNEDY, Michael. **Spatial variations in gut permeability are linked to type 1 diabetes development in non-obese diabetic mice.** Bmj Open Diabetes Research & Care, v. 7, p. 000793, 2019.

KING, Cecile; SARVETNICK, Nora. **The Incidence of Type-1 Diabetes in NOD Mice Is Modulated by Restricted Flora Not Germ-Free Conditions.** Plos One, v. 6, p. 17049, 2011.

KIRSTEN, Vanessa R.; SESTERHEIM, Patrícia; SAITOVITCH, David. **Modelos experimentais para o estudo do diabetes tipo 1.** Medicina (Ribeirão Preto), v. 43, p. 3-10, 2010.

KOSTIC, Aleksandar D.; GEVERS, Dirk; SILJANDER, Heli; VATANEN, Tommi; HYÖTYLÄINEN, Tuulia; HÄMÄLÄINEN, Anu-Maaria; PEET, Aleksandr; TILLMANN, Vallo; PÖHÖ, Päivi; MATTILA, Ismo. **The Dynamics of the Human Infant Gut Microbiome in Development and in Progression toward Type 1 Diabetes.** Cell Host & Microbe, v. 17, p. 260-273, 2015.

KRIEGEL, Martin A.; SEFIK, Esen; HILL, Jonathan A.; WU, Hsin-Jung; BENOIST, Christophe; MATHIS, Diane. **Naturally transmitted segmented filamentous bacteria segregate with diabetes protection in nonobese diabetic mice.** Proceedings Of The National Academy Of Sciences, v. 108, p. 11548-11553, 2011.

KRYCH, Ł; NIELSEN, Ds; HANSEN, Ak; HANSEN, Chf. **Gut microbial markers are associated with diabetes onset, regulatory imbalance, and IFN- $\gamma$  level in NOD Mice.** Gut Microbes, v. 6, p. 101-109, 2015.

LEIVA-GEA, Isabel; SÁNCHEZ-ALCOHOLADO, Lidia; MARTÍN-TEJEDOR, Beatriz; CASTELLANO-CASTILLO, Daniel; MORENO-INDIAS, Isabel; URDA-CARDONA,

Antonio; TINAHONES, Francisco J.; FERNÁNDEZ-GARCÍA, José Carlos; QUEIPO-ORTUÑO, María Isabel. **Gut Microbiota Differs in Composition and Functionality Between Children With Type 1 Diabetes and MODY2 and Healthy Control Subjects: a case-control study.** *Diabetes Care*, v. 41, p. 2385-2395, 2018.

LEVINSON, Warren. **Microbiologia Médica e Imunologia.** Porto Alegre: Grupo A, 2016. 9788580555578. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555578/>. Acesso em: 22 fev. 2022.

LIDIA, Liga interdisciplinar de diabetes. **Diabetes melito tipo 1 e seus subtipos.** 2021. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/lidia-diabetes/2021/09/17/diabetes-melito-tipo-1-e-seus-subtipos/>. Acesso em: 25 fev. 2022.

MAFFEIS, Claudio; MARTINA, Alessia; CORRADI, Massimiliano; QUARELLA, Sara; NORI, Nicole; TORRIANI, Sandra; PLEBANI, Mario; CONTREAS, Giovanna; FELIS, Giovanna E. **Association between intestinal permeability and faecal microbiota composition in Italian children with beta cell autoimmunity at risk for type 1 diabetes.** *Diabetes/Metabolism Research And Reviews*, v. 32, p. 700-709, 2016.

MEJÍA-LEÓN, María Esther; LABARCA, Ana María Calderón de. **Perinatal factors and type 1 diabetes-associated dysbiosis in Mexican infants.** *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, v. 72, p. 333-338, 2015.

MIRANDA, Mariana Camila Gonçalves; OLIVEIRA, Rafael Pires; TORRES, Lícia; AGUIAR, Sarah Leão Fiorini; PINHEIRO-ROSA, Natalia; LEMOS, Luísa; GUIMARÃES, Mauro Andrade; REIS, Daniela; SILVEIRA, Tatiany; FERREIRA, Ênio. **Frontline Science: abnormalities in the gut mucosa of non-obese diabetic mice precede the onset of type 1 diabetes.** *Journal Of Leukocyte Biology*, v. 106, p. 513-529, 2019.

MURRI, Mora; LEIVA, Isabel; GOMEZ-ZUMAQUERO, Juan Miguel; TINAHONES, Francisco J; CARDONA, Fernando; SORIGUER, Federico; QUEIPO-ORTUÑO, María Isabel. **Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study.** *Bmc Medicine*, v. 11, 2013.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **Search NCBI.** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/>. Acesso em: 25 fev. 2022.

NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger.** Porto Alegre: Grupo A, 2018.

PASTORINO, Antônio C.; CASTRO, Ana Paula Belltran M.; CARNEIRO-SAMPAIO, Magda. **Alergia e imunologia para o pediatra 3a ed.** São Paulo: Editora Manole, 2018.

PATTERSON, Elaine; MARQUES, Tatiana M.; O'SULLIVAN, Orla; FITZGERALD, Patrick; FITZGERALD, Gerald F.; COTTER, Paul D.; DINAN, Timothy G.; CRYAN, John F.; STANTON, Catherine; ROSS, R. Paul. **Streptozotocin-induced type-1-diabetes disease onset in Sprague–Dawley rats is associated with an altered intestinal microbiota composition and decreased diversity.** *Microbiology*, v. 161 p. 182-193, 2015.

ROESCH, Luiz Fw; LORCA, Graciela L; CASELLA, George; GIONGO, Adriana; NARANJO, Andres; PIONZIO, Arianna M; LI, Nan; MAI, Volker; WASSERFALL, Clive H; SCHATZ, Desmond. **Culture-independent identification of gut bacteria correlated with the onset of diabetes in a rat model.** *The Isme Journal*, v. 3, p. 536-548, 2009.

RODRIGUES, Francisco Adelvane de Paulo; MEDEIROS, Pedro Henrique Quintela Soares de; PRATA, Mara de Moura Gondim; LIMA, Aldo Ângelo Moreira. **Fisiologia da Barreira Epitelial Intestinal.** *Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica*, v. 1, p. 441-478, 2016.

SANE, Famara; SCUOTTO, Angelo; PIERRAT, Véronique; KACET, Nadine; HOBBER, Didier; ROMOND, Marie-Bénédicte. **Diabetes progression and alterations in gut bacterial translocation: prevention by diet supplementation with human milk in nod mice.** *The Journal Of Nutritional Biochemistry*, v. 62, p. 108-122, 2018.

SAMUELSSON, U.; LUDVIGSSON, J. **The concentrations of short-chain fatty acids and other microflora-associated characteristics in faeces from children with newly diagnosed Type 1 diabetes and control children and their family members.** *Diabetic Medicine*, v. 21, p. 64-67, 2004.

SANTOS, Nívea Cristina M. **Anatomia e Fisiologia Humana.** São Paulo: Editora Saraiva, 2014. 9788536510958. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788536510958/>. Acesso em: 22 fev. 2022.

SIMON, Marie-Christine; REINBECK, Anna Lena; WESSEL, Corinna; HEINDIRK, Julia; JELENIK, Tomas; KAUL, Kirti; ARREGUIN-CANO, Juan; STROM, Alexander; BLAUT, Michael; BÄCKHED, Fredrik. **Distinct alterations of gut morphology and microbiota characterize accelerated diabetes onset in nonobese diabetic mice.** *Journal Of Biological Chemistry*, v. 295, p. 969-980, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Tipos de Diabetes.** Disponível em: <https://diabetes.org.br/tipos-de-diabetes/#diabetes-tipo-1>. Acesso em: 25 fev. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA. **O intestino e o sistema imune.** 2019. Disponível em: <https://sbi.org.br/2019/04/29/o-intestino-e-o-sistema-imune/>. Acesso em: 25 fev. 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNOLOGIA. **Organelas de Sinalização Imune Inata (SMOC): O lego das respostas imunes.** 2019. Disponível em: <https://sbi.org.br/sblogi/organelas-de-sinalizacao-imune-inata-smoc-o-lego-das-respostas-imunes/>. Acesso em: 03 mar. 2022.

TANOEY, Justine; GULATI, Amit; PATTERSON, Chris; BECHER, Heiko. **Risk of Type 1 Diabetes in the Offspring Born through Elective or Non-elective Caesarean Section in Comparison to Vaginal Delivery: a meta-analysis of observational studies.** *Current Diabetes Reports*, v. 19, p. 1, 2019.

VATANEN, Tommi; FRANZOSA, Eric A.; SCHWAGER, Randall; TRIPATHI, Surya; ARTHUR, Timothy D.; VEHIK, Kendra; LERNMARK, Åke; HAGOPIAN, William A.; REWERS, Marian J.; SHE, Jin-Xiong. **The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study.** *Nature*, v. 562, p. 589-594, 2018.

VINOLO, Marco A.R.; RODRIGUES, Hosana G.; NACHBAR, Renato T.; CURI, Rui. Regulation of Inflammation by Short Chain Fatty Acids. *Nutrients*, v. 3, p. 858-876, 2011.

WEN, Li; LEY, Ruth E.; VOLCHKOV, Pavel Yu.; STRANGES, Peter B.; AVANESYAN, Lia; STONEBRAKER, Austin C.; HU, Changyun; WONG, F. Susan; SZOT, Gregory L.; BLUESTONE, Jeffrey A. **Innate immunity and intestinal microbiota in the development of Type 1 diabetes.** *Nature*, v. 455, p. 1109-1113, 2008.

WHO, World Health Organization. **Diabetes.** 2021a. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Acesso em: 25 fev. 2022.

WHO, World Health Organization. **Diabetes.** 2021b. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1). Acesso em: 25 fev. 2022.

XIAO, Ling; LAND, Belinda Van't; ENGEN, Phillip A.; NAQIB, Ankur; GREEN, Stefan J.; NATO, Angie; LEUSINK-MUIS, Thea; GARSSSEN, Johan; KESHAVARZIAN, Ali; STAHL, Bernd. **Human milk oligosaccharides protect against the development of autoimmune diabetes in NOD-mice.** *Scientific Reports*, v. 8, 2018.