

## **PROBIÓTICOS NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL PARA A CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS EM DIABÉTICOS: revisão e desafios**

*PROBIOTICS IN THE MODULATION OF THE INTESTINAL MICROBIOTA FOR WOUND HEALING IN DIABETIC PATIENTS: review and challenges*

**Gabriel Reolon Marques dos Santos<sup>1\*</sup>, Izadora Vieira Moraes<sup>1</sup>, Jaime Moreira Pires<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Discente do curso de biomedicina - Centro Universitário FUNVIC, Pindamonhangaba, SP

<sup>2</sup>Mestre, docente do curso de biomedicina - Centro Universitário FUNVIC, Pindamonhangaba, SP

\* Correspondência: gabrielreolon17@gmail.com

RECEBIMENTO: 03/09/2025 - ACEITE: 06/10/2025

### **Resumo**

O diabetes mellitus (DM) representa um importante problema de saúde pública, associado a complicações como a cicatrização deficiente de feridas, decorrente de alterações metabólicas e inflamatórias. A microbiota intestinal, por sua vez, tem sido reconhecida como um elemento central na modulação desses processos, e os probióticos surgem como uma intervenção potencialmente benéfica. Este estudo teve como objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática, os efeitos da suplementação com probióticos na modulação da microbiota intestinal e sua relação com a cicatrização em pacientes com DM tipo 1 e tipo 2. A busca foi realizada nas bases PubMed, LILACS e SciELO, entre 2020 e 2025, considerando ensaios clínicos que abordassem biomarcadores inflamatórios e parâmetros associados ao reparo tecidual. Foram incluídos quatro estudos clínicos, que demonstraram redução de citocinas pró-inflamatórias e alterações favoráveis na composição bacteriana após a intervenção probiótica, sugerindo efeitos imunomoduladores e metabólicos relevantes. Contudo, a heterogeneidade metodológica, as amostras reduzidas e a ausência de desfechos clínicos diretos relacionados à cicatrização limitam a generalização dos achados. Conclui-se que os probióticos apresentam potencial terapêutico complementar para o manejo das complicações do DM, sendo necessários estudos mais robustos e padronizados para validar sua eficácia na cicatrização de feridas.

**Palavras-chave:** Probióticos. Microbiota Intestinal. Diabetes Mellitus. Cicatrização.

### **Abstract**

Diabetes mellitus (DM) represents a major public health problem, associated with complications such as impaired wound healing resulting from metabolic and inflammatory alterations. The gut microbiota, in turn, has been recognized as a central element in modulating these processes, and probiotics emerge as a beneficial intervention. This study aimed to evaluate, through a systematic review, the effects of probiotic supplementation on gut microbiota modulation and its relationship with wound healing in patients with type 1 and type 2 DM. The search was conducted in PubMed, LILACS, and SciELO databases between 2020 and 2025, considering clinical trials that addressed biomarkers, collections, and configurations associated with tissue repair. Four clinical studies were included, which demonstrated a reduction in proinflammatory cytokines and specific changes in bacterial composition after a probiotic intervention, providing relevant immunomodulatory and metabolic effects. However, methodological heterogeneity, small sample sizes, and the lack of clinical outcomes related to wound healing limit the generalizability of these findings. We conclude that probiotics have complementary therapeutic potential for managing DM complications, and more robust and standardized studies are needed to validate their efficacy in wound healing.

**Keywords:** Probiotics. Gut Microbiota. Diabetes Mellitus. Wound Healing.

### **Introdução**

O diabetes mellitus (DM) é uma condição crônica caracterizada pela incapacidade do pâncreas de produzir insulina, ou o uso ineficaz da substância pelo organismo, ocasionando um

distúrbio metabólico da glicose que implica em hiperglicemia. A insulina, hormônio produzido por células  $\beta$  do pâncreas, desempenha um papel fundamental no metabolismo energético, facilitando o transporte da glicose para o interior das células, onde é convertida em energia. Além disso, regula o metabolismo de proteínas e gorduras, sendo indispensável para o equilíbrio metabólico.<sup>1</sup> O DM representa um desafio global de grande magnitude, atingindo cerca de 536 milhões de adultos no mundo.<sup>2</sup> No Brasil, a prevalência de diagnóstico médico é de 10,2%, sendo maior entre as mulheres (11,1%) do que entre os homens (9,1%).<sup>3</sup> Essa alta prevalência não apenas compromete a qualidade de vida dos pacientes, mas também gera uma sobrecarga significativa nos sistemas de saúde, devido ao manejo contínuo das complicações associadas. Em 2014 os custos relacionados ao diabetes no país foram de US\$ 264 milhões, e segundo estimativas da Federação Internacional de Diabetes (IDF do inglês *International Diabetes Federation*) de 2019, o valor gasto total amplo com diabetes no Brasil chegou a US\$ 52,3 bilhões.<sup>4</sup>

As alterações celulares observadas em pacientes diabéticos afetam a resposta inflamatória, essencial para uma cicatrização eficaz, e resultam em disfunções críticas, como angiogênese prejudicada, agravamento da neuropatia e aumento do estresse oxidativo.<sup>2,5,6</sup> Essas alterações prolongam a fase inflamatória da cicatrização e aumentando o risco de feridas crônicas, como as úlceras do pé diabético, que representam uma das maiores causas de hospitalização e amputações em pacientes diabéticos.<sup>7</sup>

Recentemente, a microbiota intestinal tem sido associada a diversos aspectos da saúde metabólica, inclusive ao processo de cicatrização. Alterações na composição microbiana, conhecidas como disbiose, têm sido implicadas na piora do quadro inflamatório e na progressão das complicações do DM. Um intestino íntegro assegura a interação seletiva entre os抗ígenos presentes no intestino e o organismo, crucial à prevenção de respostas autoimunes.<sup>8</sup> No entanto, a disfunção da barreira intestinal é uma condição frequentemente observada em indivíduos predispostos ao *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) e tipo 2 (DM2), favorecendo o aumento da permeabilidade intestinal e a translocação de抗ígenos. Esse desequilíbrio pode desencadear a ativação do sistema imune e contribuir para o desenvolvimento de processos inflamatórios. Em pacientes com DM2, observa-se frequentemente uma disbiose, caracterizada pela diminuição de bactérias benéficas, produtoras de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), como *Roseburia* e *Faecalibacterium prausnitzii*, e aumento de espécies pró-inflamatórias, como *Clostridium* spp. e *Bacteroides*.<sup>9</sup> Essa alteração prejudica a integridade da barreira intestinal, resultando em aumento da permeabilidade e permitindo a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) para a circulação sanguínea, o que desencadeia a inflamatória crônica, agravando a resistência à insulina e prejudicando a cicatrização.<sup>10,11</sup> Além disso, a microbiota influencia a produção de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  e interleucina (IL)-6, que se encontram elevadas em indivíduos diabéticos e estão associadas à perpetuação dos danos teciduais.<sup>7,9-13</sup>

Nesse contexto, a modulação da microbiota intestinal surge como uma estratégia terapêutica promissora. Probióticos, microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde do hospedeiro, têm se destacado nesse cenário. Espécies de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* têm demonstrado capacidade de restaurar a composição microbiana, aumentar a produção de AGCC, como o butirato, fortalecer a integridade da barreira intestinal, reduzir a inflamação sistêmica e podem contribuir para o controle glicêmico.<sup>9,13,14</sup> Em modelos experimentais com animais, a administração com probióticos foi associada a benefícios significativos, como aumento na deposição de colágeno tipo I, estímulo à angiogênese e redução da infiltração de fatores inflamatórios.<sup>13</sup> Esses resultados sugerem que a suplementação probiótica pode acelerar o processo de cicatrização e minimizar as complicações associadas a feridas crônicas em pacientes diabéticos. A partir dessas evidências, observa-se que a microbiota intestinal exerce um papel central na saúde metabólica e na modulação do processo inflamatório, especialmente em pacientes diabéticos.

Diante desse cenário, este estudo teve como objetivo avaliar, por meio de uma revisão sistemática, os efeitos da suplementação com probióticos na modulação da microbiota intestinal e sua relação com a cicatrização de feridas em pacientes com DM1 e DM2, considerando os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos, os biomarcadores inflamatórios e metabólicos alterados, bem como as implicações clínicas dessa abordagem.

## Método

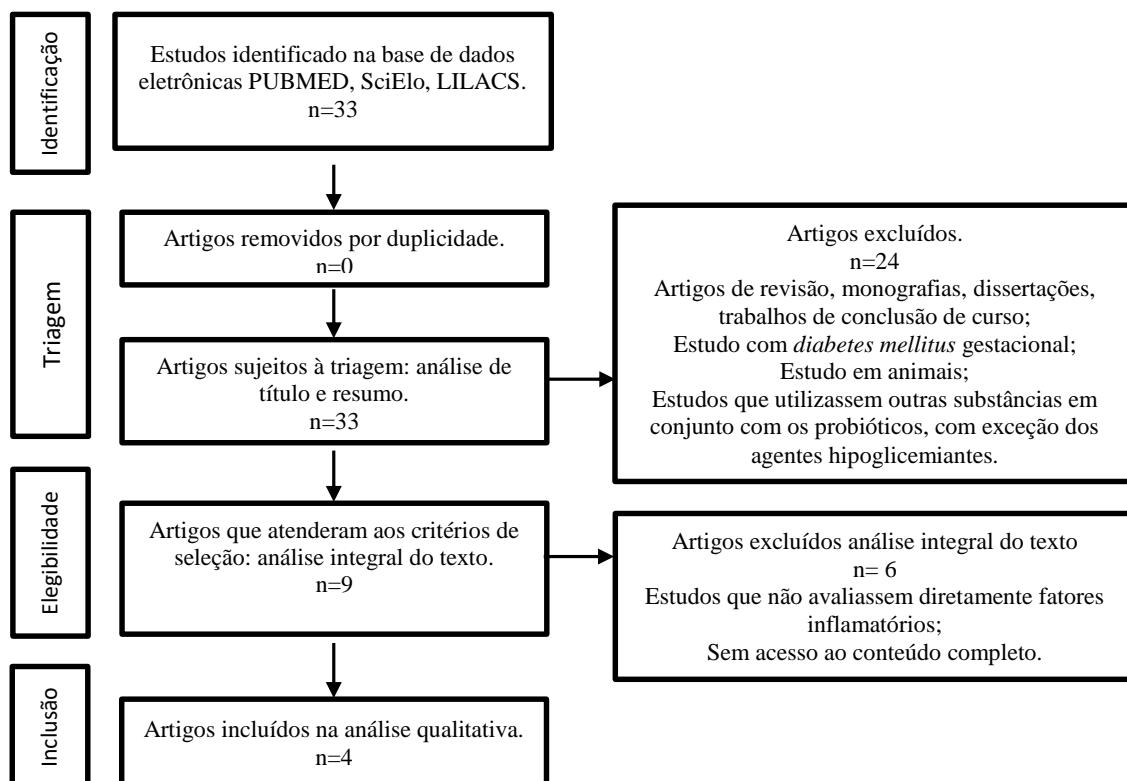
Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura conduzida seguindo as diretrizes *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).<sup>15</sup> Para atingir o objetivo proposto, foram consultadas bases de dados nacionais e internacionais especializadas em publicações científicas, incluindo: *National Library of Medicine* (PubMed), Literatura Latino-americana e do Caribe (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Os artigos selecionados deveriam investigar o impacto dos probióticos na microbiota intestinal e seus efeitos no processo de cicatrização em pacientes diagnosticados com DM1 e DM2.

Deste modo, foram adotados os seguintes critérios de inclusão: estudos clínicos, ensaios clínicos controlados, adaptados e randomizados, publicados em português ou inglês, entre 2020 e 2025, com resumos disponíveis nas bases consultadas, deveriam demonstrar adesão ao objetivo da pesquisa, além disso, artigos que apresentassem a avaliação de fatores inflamatórios relacionados à intervenção com probióticos. Em contrapartida, como critérios de exclusão, foram descartados artigos de revisão, monografias, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, estudos em animais, estudos que envolvessem *diabetes mellitus* gestacional, publicações sem

relevância temática, bem como estudos que utilizassem outras substâncias em conjunto com os probióticos, com exceção dos agentes hipoglicemiantes.

A busca bibliográfica foi conduzida utilizando descritores: “Microbiota intestinal” e “Probióticos” e “Cicatrização de feridas diabéticas” ou “*Diabetes Mellitus*”, bem como suas versões em inglês: “*Gut microbiota*” and “*Probiotics*” and “*Diabetic wound healing*” or “*Diabetes Mellitus*”, indexados nos descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

O processo de seleção dos artigos seguiu quatro etapas: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão (Figura 1). A busca foi realizada nos dias trinta e um de janeiro a dois de fevereiro de 2025. Inicialmente, os artigos extraídos das bases de dados foram organizados e aqueles duplicados foram removidos. Na triagem, mantiveram-se apenas os estudos que atendiam aos critérios de inclusão. Em seguida, foram analisados os títulos e resumos para verificar sua relevância. Por fim, os artigos selecionados foram lidos na íntegra e incluídos nesta revisão sistemática conforme sua contribuição ao tema.



**Figura 1:** Fluxograma do processo sistemático de pesquisa e seleção de literatura conforme a recomendação PRISMA.

## Resultados

Conforme apresentado na Figura 1, foram identificados trinta e três artigos nas bases de dados consultadas: trinta e dois na PubMed e um na LILACS. A busca realizada na base SciELO não resultou em publicações compatíveis com os descritores utilizados. Durante a etapa de triagem, não foram encontradas duplicidades. Entretanto, 24 artigos foram excluídos por atenderem aos critérios de exclusão estabelecidos. Deste modo, apenas nove estudos foram selecionados para leitura na íntegra, dos quais quatro atenderam plenamente aos critérios de inclusão definidos na metodologia.

Os resultados desta revisão sistemática demonstraram a escassez de estudos clínicos que avaliem diretamente os efeitos dos probióticos no processo de cicatrização de feridas em DM1 e DM2. No entanto, quatro estudos abordaram a influência dos probióticos sobre fatores inflamatórios específicos, os quais estão ligados aos mecanismos de reparo tecidual.

Dessa forma, como resultado, essa revisão engloba a análise dos ensaios clínicos<sup>16-19</sup>, cujas principais características estão descritas no Quadro 1. Dentre os quatro estudos selecionados, dois foram conduzidos na China<sup>16,17</sup>, um na Polônia<sup>19</sup> e outro na Austrália<sup>18</sup>. Os artigos incluídos nesta revisão englobam três ensaios clínicos randomizados controlados, duplos-cegos controlados por placebo<sup>16,18,19</sup>, e um estudo prospectivo randomizado controlado.<sup>17</sup> As amostras abrangeram pacientes com DM1<sup>16,19</sup>, DM2<sup>17</sup> e uma combinação de indivíduos com pré-diabetes (pré-DM) e DM2<sup>18</sup>, com faixas etárias variando entre 6 e 70 anos. Nos estudos, 288 indivíduos randomizados, de ambos os sexos, feminino e masculino, concluíram a análise.

Os estudos conduzidos com pacientes DM2<sup>17,18</sup>, observaram o uso de metformina como tratamento hipoglicemiante. O estudo de Li et al.<sup>17</sup> estruturou sua amostra em três grupos distintos: grupo controle, sem intervenção farmacológica, grupo com metformina isolada e grupo com metformina associada à suplementação com probióticos. Palacios et al.<sup>18</sup> comparou dois grupos: um recebendo metformina associada a placebo e o outro, metformina associada a probióticos. Os ensaios realizados com DM<sup>16,19</sup>, houve terapia regular de administração subcutânea com insulina.

As intervenções com probióticos consistiram na administração oral, sob a forma de cápsulas ou comprimidos, com duração que variou entre 12 semanas e 6 meses. Os microrganismos utilizados pertenciam aos gêneros: *Lactobacillus* (L.), *Bifidobacterium* (B.), *Streptococcus* (S.), *Saccharomyces* (Sa.). As cepas foram administradas em formulações isoladas ou multiespécies, com concentrações variando entre  $1,5 \times 10^6$  e  $1,8 \times 10^{10}$  unidades formadoras de colônia (UFC) por cepa. Contudo, dois artigos<sup>17,18</sup> não apresentam diretamente as concentrações administradas, sendo que Li et al.<sup>17</sup>, também não especificou as cepas probióticas.

Os biomarcadores inflamatórios analisados incluíram, principalmente, citocinas pró e anti-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, fator de crescimento transformador (TGF)- $\beta$ 1, Proteína Inflamatória de Macrófago (MIP) -1 $\beta$ , *Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted* (RANTES) e Interferon (IFN)- $\gamma$  além da

proteína C reativa (PCR), zonulina e a endotoxina bacteriana LPS. A administração de probióticos foi associada à redução nos níveis desses marcadores inflamatórios em dois dos quatro estudos analisados<sup>16,17</sup>, quando comparados aos níveis basais. Wang et al.<sup>16</sup> evidenciou que a redução se manteve significativa mesmo após três meses da interrupção da intervenção. Palacios et al.<sup>18</sup> constataram a redução somente de zonulina, mas não observaram diferenças estatísticas para outros biomarcadores. Groele et al.<sup>19</sup>, observaram uma redução significativa apenas nos níveis da citocina IL-1β. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos nos níveis das demais citocinas e zonulina.

**Quadro 1:** Características dos estudos elegíveis (N=04)

Autor/ano	Chung-Hsing Wang et al., 2022 <sup>16</sup>	Li et al., 2024 <sup>17</sup>	Palacios et al., 2020 <sup>18</sup>	Groele et al., 2021 <sup>19</sup>
<b>Desenho de estudo</b>	Ensaio randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Estudo prospectivo randomizado controlado	Ensaio piloto, randomizado, duplo-cego, ensaio clínico controlado por placebo	Ensaio clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo
<b>Amostra</b>	56 crianças com DM1, de 6 a 18 anos.	84 pacientes recém-diagnosticados com DM2, de 46 a 65 anos.	60 adultos com Pré-DM ou DM2, com idade ≥ 18 anos.	88 crianças recém-diagnosticados com DM1, entre 8 a 17 anos.
<b>Duração da intervenção</b>	6 meses	3 meses	12 semanas	6 meses
<b>Espécie de bactérias e dose (UFC)</b>	1 × 10 <sup>10</sup> UFC de probióticos mistos: <i>L. salivarius</i> subsp. <i>salicinii</i> AP-32; <i>L. johnsonii</i> MH-68 e <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> CP-9	<i>Bifidobacterium quadruple</i>	5 × 10 <sup>10</sup> UFC Probiótico multi-cepa: 6 × 10 <sup>9</sup> UFC de <i>L. plantarum</i> Lp-115; 3 × 10 <sup>9</sup> UFC de <i>L. bulgaricus</i> Lb-64; 1,8 × 10 <sup>10</sup> UFC de <i>L. gasseri</i> Lg-36; 7,5 × 10 <sup>9</sup> UFC de <i>B. breve</i> Bb-03; 8 × 10 <sup>9</sup> UFC de <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> ; 7 × 10 <sup>9</sup> UFC de <i>B. bifidum</i> Bb-06; 4,5 × 10 <sup>8</sup> UFC de <i>S. thermophilus</i> St-21; 4,5 × 10 <sup>7</sup> UFC de <i>Sa. boulardii</i> DBVPG 6763	1x10 <sup>9</sup> UFC de <i>L. rhamnosus</i> GG e <i>B. lactis</i> Bb12
<b>Biomarcadores analisados</b>	TNF-α / IL-8 / IL-17 / MIP-1β / RANTES / TGF-β1	PCR / IL-6 / LPS	PCR / LPS / Zonulina	IL-1β / IL-2 / IL-10 / TNF-α / IFN-γ / Zonulina
<b>Resultados</b>	Após a intervenção com probióticos, houve uma diminuição significativa nos níveis de citocinas inflamatórias no grupo probiótico, em comparação com os valores observados antes do início do tratamento.	O tratamento com probióticos e metformina demonstrou resultados mais eficazes na redução dos marcadores inflamatórios.	Diminuição nos níveis de zonulina no grupo tratado com probióticos. Contudo, os outros marcadores inflamatórios avaliados não demonstraram diferenças significativas.	Redução significativa na média dos níveis de IL-1β em comparação com o grupo placebo. No entanto, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos níveis das demais citocinas e zonulina.

**Legenda:** TNF- α: Fator de Necrose Tumoral alfa; IL: Interleucina; PCR: Proteína C Reativa; TGF-β1: Transforming Growth Factor beta 1 (Fator de Crescimento Transformador beta 1); MIP-1β: Macrophage Inflammatory Protein 1 beta (Proteína Inflamatória de Macrófago 1 beta); RANTES: Regulated on Activation, Normal T Cell Expressed and Secreted (Regulada após ativação, expressa e secretada por linfócitos T normais); IFN-γ: Interferon gamma (Interferon gama).

## Discussão

Esta revisão sistemática analisou os ensaios clínicos que investigaram os efeitos da administração de probióticos na modulação intestinal e seus impactos na cicatrização de feridas em pacientes DM1 e DM2. Os achados indicaram uma escassez significativa de estudos clínicos diretamente focados na associação entre probióticos e o processo de reparo tecidual em populações diabéticas. Entretanto, os quatro ensaios<sup>16-19</sup> incluídos abordaram a modulação de biomarcadores inflamatórios intimamente relacionados ao processo de reparo tecidual. Do ponto de vista fisiopatológico, a cicatrização de feridas em indivíduos diabéticos é prejudicada por um ambiente cronicamente inflamatório, hiperglicemia persistente, disfunção endotelial e comprometimento da resposta imune, resultando em retardos nas fases de inflamação, proliferação e remodelação.<sup>7,9-13</sup> Importante destacar que os indivíduos incluídos nos grupos que receberam probióticos também realizaram terapia de agentes hipoglicemiantes, seja insulina, para DM1, ou metformina, para DM2 e pré-DM, com exceção do ensaio de Palacios et al.<sup>18</sup>, em que apenas 47% dos participantes utilizavam metformina, os demais realizavam somente dieta.

Dois estudos<sup>16,17</sup>, demonstraram reduções significativas nos níveis de sinalizadores inflamatórios após a intervenção com probióticos, sugerindo evidências do potencial efeito imunomodulador em pacientes com DM. Wang et al.<sup>16</sup>, com 56 indivíduos com DM1, incluiu um grupo de 27 participantes que recebeu uma combinação de cepas probióticas dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, administradas por seis meses. Observou-se uma redução significativa em diversas citocinas pró-inflamatórias, como IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-17, MIP-1 $\beta$  e RANTES, além de um aumento nos níveis de TGF- $\beta$ 1, de perfil anti-inflamatório. Notavelmente, os efeitos sobre IL-8, MIP-1 $\beta$  e TGF- $\beta$ 1 foram mantidos mesmo após três meses da interrupção da intervenção, indicando um possível efeito prolongado da modulação intestinal. Li et al.<sup>17</sup>, por sua vez, conduziu um estudo com 84 pacientes com DM2 divididos em três grupos: controle, metformina isolada e metformina associada a probiótico. A suplementação foi associada à atenuação nos níveis séricos de IL-6, PCR e LPS, sendo mais significante em comparação com o grupo controle e metformina isolada. Esse resultado sugere que a suplementação probiótica exerceu um papel complementar à metformina no controle da inflamação.

Em contraste, os outros estudos<sup>18,19</sup> apresentaram resultados menos expressivos quanto à modulação inflamatória. Palacios et al.<sup>18</sup>, que avaliou indivíduos com DM2 e pré-DM em tratamento com metformina, observou redução nos níveis de zonulina, um marcador associado à integridade da barreira intestinal, após a suplementação com probióticos por 12 semanas, mas não encontrou diferenças estatisticamente significativas nos níveis de PCR e LPS. Este achado pode estar equivocado devido à influência da amostra heterógena, contendo indivíduos pré-diabéticos. Do mesmo modo, Groele et al.<sup>19</sup>, que conduziu um ensaio com 88 crianças portadoras de DM1, detectou redução significativa na intervenção probiótica, de seis meses, apenas nos níveis da

citocina IL-1 $\beta$  não havendo alterações relevantes em outros marcadores inflamatórios ou de permeabilidade intestinal, como a zonulina. Considerando os estudos que avaliariam as mesmas classificações de DM, observamos que existiram resultados substancialmente diferentes.

Os estudos com DM1<sup>16,19</sup>, embora ambos tenham utilizado intervenções de seis meses com probióticos de composição de espécies semelhantes, os resultados foram substancialmente diferentes. Wang et al.<sup>16</sup> relataram uma redução robusta de citocinas pró-inflamatórias e aumento de TGF- $\beta$ 1, enquanto Groele et al.<sup>19</sup> observaram efeito limitado apenas sobre IL-1 $\beta$ . Essa discrepância pode ser atribuída, em parte, ao momento clínico dos participantes. O primeiro estudo<sup>16</sup> selecionou indivíduos que passaram pelo período de lua de mel, período que ocorre logo após o início do tratamento, caracterizado por uma remissão parcial com menor necessidade de insulina exógena.<sup>20</sup>

Evidências na literatura demonstram que níveis elevados de TNF- $\alpha$  estão diretamente associados à resistência à insulina e que esse estado pode permanecer presente em pacientes com DM1<sup>21,22</sup>. Portanto, é plausível supor que os indivíduos do primeiro estudo apresentavam maior estabilidade metabólica, o que poderia ter contribuído para uma resposta mais expressiva à intervenção probiótica, refletida na redução dos níveis de TNF- $\alpha$  e PCR observada. Em contraste, o segundo estudo<sup>19</sup> inclui pacientes recém-diagnosticados, ainda na fase ativa da resposta autoimune inicial e com maior variabilidade metabólica, o que pode ter dificultado a detecção de efeitos mais amplos da intervenção probiótica, dada a instabilidade inflamatória e metabólica característica desse estágio. Essa diferença no momento da intervenção, associada ao estágio clínico dos participantes, pode ter influenciado significativamente a resposta inflamatória e, consequentemente, os desfechos observados entre os estudos.

Já nos estudos com DM2, diferenças igualmente relevantes podem explicar os contrastes nos achados. Li et al.<sup>17</sup> apresentaram um delineamento experimental que isolou o efeito da metformina e do probiótico, permitindo identificar uma modulação significativa dos biomarcadores inflamatórios quando ambos foram combinados. Essa abordagem, ao controlar melhor as variáveis intervenientes, favorece uma análise mais fidedigna do potencial imunomodulador dos probióticos.

Em contraposição, Palacios et al.<sup>18</sup> trabalharam com uma amostra heterogênea, composta por indivíduos com pré-diabetes e DM2. Essa variabilidade pode ter diluído os efeitos específicos da intervenção, dificultando a identificação de mudanças significativas nos marcadores inflamatórios. De fato, evidências crescentes sustentam que os efeitos imunomoduladores dos probióticos são altamente dependentes da cepa utilizada, com diferentes microrganismos desencadeando vias específicas de sinalização imune. Os *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, por exemplo, foram associadas à indução de citocinas anti-inflamatórias como IL-10 e TGF- $\beta$ , bem como à diferenciação de células T reguladoras e aumento de imunoglobulina A secretora, favorecendo um perfil imune tolerogênico.<sup>23,24</sup> Por outro lado, outras cepas demonstraram

capacidade de reduzir diretamente a produção de TNF- $\alpha$  em modelos inflamatórios, reforçando seu potencial anti-inflamatório.<sup>25</sup>

Deste modo, a variabilidade de microrganismos utilizada entre os estudos pode representar um fator determinante nos desfechos inflamatórios observados, fortalecendo a necessidade de uma caracterização criteriosa das formulações probióticas empregadas em ensaios clínicos. A sinergia observada entre probióticos e metformina,<sup>17</sup> pode ser explicada pela capacidade da metformina de modular a microbiota intestinal, criando um ambiente mais favorável para a ação dos probióticos. Além disso, a maior homogeneidade da amostra e o controle metodológico podem ter contribuído para esses resultados.

Além das melhorias clínicas observadas nos parâmetros inflamatórios, glicêmicos e na cicatrização de feridas, a análise da composição da microbiota intestinal por meio de amostras fecais revelou alterações relevantes nos estudos que a incluíram, sugerindo, com base em correlações observadas, potenciais mecanismos envolvidos nos efeitos terapêuticos. Em comum, três estudos<sup>16-18</sup> demonstraram modificações positivas na composição bacteriana após o uso de probióticos, contribuindo para uma compreensão mais aprofundada sobre como a modulação microbiana pode impactar processos metabólicos e inflamatórios em indivíduos com diabetes. Apesar das diferenças metodológicas, como o tipo de diabetes, o desenho experimental e as ferramentas de análise microbiológica empregadas, os ensaios relataram resultados consistentes, embora limitações metodológicas ainda impeçam inferências causais amplas. Vale destacar, contudo, que o estudo de Groele et al.<sup>19</sup> não realizou a análise da microbiota fecal, o que limita a possibilidade de comparação direta com os demais.

Wang et al.<sup>16</sup>, ao utilizarem sequenciamento de nova geração (NGS), embora *Firmicutes* e *Actinobacteria* não tenham apresentado diferenças significativas, observaram aumento significativo na abundância do filo Verrucomicrobia, especialmente da espécie *Akkermansia*, além de *Bifidobacterium animalis* e *Lactobacillus salivarius* no grupo probiótico após os seis meses de intervenção. Esses microrganismos são associados à redução de citocinas pró-inflamatórias, integridade da barreira intestinal, ao metabolismo de mucina, à produção de AGCC e melhoria do controle glicêmico e redução da hemoglobina glicada.<sup>23,24,26,27</sup>

Já Li et al.<sup>17</sup> adotaram o método de inoculação e contagem bacteriana e relataram um aumento significativo de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e redução de *Enterobacteriaceae* e *Enterococcus* nos grupos probiótico e metformina, com resultados mais expressivos no grupo probiótico. Esses dados sugerem uma restauração da flora benéfica e redução de microrganismos oportunistas, com possível impacto na diminuição da endotoxemia metabólica, uma condição comum em diabéticos que contribui para resistência insulínica e resposta inflamatória exacerbada.<sup>28</sup>

Palacios et al.<sup>18</sup>, embora tenham utilizado uma amostra heterogênea composta por pacientes com pré-diabetes e DM2, também observaram alterações significativas. A relação

*Firmicutes* e *Bacteroidetes*, classicamente elevada em perfis disbióticos, mostrou tendência de redução, e foram detectadas correlações entre certas espécies bacterianas e indicadores clínicos como glicemia, avaliação homeostática para resistência à insulina (HOMA-IR), índice de massa corporal (IMC) e pressão arterial. Apesar de não terem sido observadas mudanças expressivas na diversidade beta, os achados reforçam a hipótese de que a modulação de espécies específicas pode exercer efeitos clínicos mensuráveis mesmo a curto prazo.

Por outro lado, Groele et al.<sup>19</sup>, cujo estudo envolveu pacientes com DM1, não realizou a caracterização da microbiota intestinal pós-intervenção, o que limita a compreensão dos mecanismos microbiológicos envolvidos na melhora clínica observada. A ausência dessa análise impede, por exemplo, a identificação de potenciais sinergias entre os probióticos utilizados e as alterações microbianas que poderiam explicar a redução de citocinas inflamatórias e a aceleração da cicatrização.

Apesar das contribuições dos estudos analisados, persistem limitações que comprometem sua aplicabilidade clínica e destacam lacunas para futuras investigações. A reduzida dimensão amostral, a curta duração do acompanhamento e a heterogeneidade nas formulações probióticas, em relação as cepas e concentração de UFC, dificultam a generalização dos achados e inviabilizam comparações diretas. Além disso, a ausência de desfechos clínicos relacionados à cicatrização de feridas representa uma limitação crítica, uma vez que essa é a principal justificativa terapêutica para a modulação da microbiota em pacientes diabéticos. A predominância de biomarcadores inflamatórios e metabólicos como parâmetros indiretos, embora úteis, não substitui a avaliação clínica do processo cicatricial. Também se observa uma escassez de estudos com seguimento prolongado, o que impede inferências sobre a durabilidade dos efeitos microbianos e metabólicos.

Nesse contexto, futuros ensaios clínicos randomizados, com maior rigor metodológico, amostras mais amplas, acompanhamento de longo prazo e desfechos clínicos centrados na cicatrização, são essenciais para consolidar a eficácia da intervenção probiótica e orientar sua eventual incorporação em protocolos terapêuticos para o manejo de complicações diabéticas.

## Conclusão

Os probióticos demonstram potencial na modulação da microbiota intestinal e na redução de marcadores inflamatórios em pacientes diabéticos, fatores relevantes para a cicatrização de feridas. No entanto, a ausência de desfechos clínicos diretos e a heterogeneidade metodológica limitam a aplicação prática dos achados. São necessários ensaios clínicos padronizados, com avaliação direta da cicatrização, para validar essa abordagem como estratégia terapêutica complementar.

## Referências

- 1 Hall JE. Tratado de Fisiología Médica. Vol. 13. Elsevier; 2017.
- 2 Brussels: International Diabetes Federation. Em: International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas. 2021.
- 3 Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância De Fatores De Risco E Proteção Para Doenças Crônicas Por Inquérito Telefônico. VIGITEL Brasil 2023. Brasília: Ministério da Saúde. 2023.
- 4 Costa LFD, Sampaio TL, Moura LD, Rosa RDS, Iser BPM. Tendência temporal e gastos das internações com diagnóstico principal por diabetes mellitus no Sistema Único de Saúde do Brasil, 2011 a 2019. Epidemiologia e Serviços de Saúde, 2024, 32, e2023509.
- 5 Gois T da S, Jesus CVF de, Santos RJ dos, Oliveira FS de, Feitosa L, Santana MF, et al. Fisiopatologia da cicatrização em pacientes portadores de diabetes mellitus/ Physiopathology of healing in patients with diabetes mellitus. Braz J Hea Rev. 2021;4(4):14438–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n4-006>.
- 6 Vrancken G, Gregory AC, Huys GRB, Faust K, Raes J. Synthetic ecology of the human gut microbiota. Nat Rev Microbiol. 2019;17(12):754–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-019-0264-8>.
- 7 Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. Open Biol. 2020;10(9):200223. DOI: <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.200223>.
- 8 Gomes AC, Bueno AA, de Souza RGM, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. Nutr J. 2014;13(1):60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-13-60>.
- 9 Yang G, Wei J, Liu P, Zhang Q, Tian Y, Hou G, et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. Metabolism. 2021;117(154712):154712. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154712>.
- 10 Elhag DA, Kumar M, Al Khodor S. Exploring the triple interaction between the host genome, the epigenome, and the gut microbiome in type 1 diabetes. Int J Mol Sci. 2020;22(1):125. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22010125>.
- 11 Vaarala O. Gut microbiota and type 1 diabetes. Rev Diabet Stud. Inverno de 2012;9(4):251–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1900/RDS.2012.9.251>.
- 12 Atkinson MA, Chervonsky A. Does the gut microbiota have a role in type 1 diabetes? Early evidence from humans and animal models of the disease. Diabetologia. 2012;55(11):2868–77. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2672-4>.
- 13 Campos LF, Tagliari E, Casagrande TAC, Noronha L de, Campos ACL, Matias JEF. Effects of probiotics supplementation on skin wound healing in diabetic rats. Arq Bras Cir Dig. 2020;33(1):e1498. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-672020190001e1498>.
- 14 Aw W, Fukuda S. Understanding the role of the gut ecosystem in diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2018;9(1):5–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdi.12673>.
- 15 Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ [Internet]. 2009;339(jul21 1):b2700. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b2700>.

- 16 Wang C-H, Yen H-R, Lu W-L, Ho H-H, Lin W-Y, Kuo Y-W, et al. Adjuvant Probiotics of *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* AP-32, *L. johnsonii* MH-68, and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 Attenuate Glycemic Levels and Inflammatory Cytokines in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:754401. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.754401>.
- 17 Li L, Chen Y, Tang Z, You Y, Guo Y, Liao Y. Effect of metformin on gut microbiota imbalance in patients with T2DM, and the value of probiotic supplementation. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2024;52(4):84–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.15586/aei.v52i4.1101>.
- 18 Palacios T, Vitetta L, Coulson S, Madigan CD, Lam YY, Manuel R, et al. Targeting the intestinal Microbiota to prevent type 2 diabetes and enhance the effect of metformin on glycaemia: A randomised controlled pilot study. *Nutrients*. 2020;12(7):2041. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12072041>.
- 19 Groele L, Szajewska H, Szalecki M, Świderska J, Wysocka-Mincewicz M, Ochocińska A, et al. Lack of effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium lactis* Bb12 on beta-cell function in children with newly diagnosed type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1):e001523. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjdrc-2020-001523>.
- 20 Abdul-Rasoul M, Habib H, Al-Khouly M. “The honeymoon phase” in children with type 1 diabetes mellitus: frequency, duration, and influential factors. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(2):101–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-543x.2006.00155.x>.
- 21 Alzamil H. Elevated serum TNF- $\alpha$  is related to obesity in type 2 diabetes mellitus and is associated with glycemic control and insulin resistance. *J Obes*. 2020;2020:5076858. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/5076858>.
- 22 Dib SA. Diabetes mellitus: classificação, diagnóstico e tratamento. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(2):250-63. doi:10.1590/S0004-27302006000200011.
- 23 Cristofori F, Dargenio VN, Dargenio C, Miniello VL, Barone M, Francavilla R. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: A door to the body. *Front Immunol*. 2021;12:578386. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.578386>.
- 24 Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. *Cells*. 2023;12(1):184. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/cells12010184>.
- 25 Azad MAK, Sarker M, Wan D. Immunomodulatory effects of probiotics on cytokine profiles. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8063647. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2018/8063647>.
- 26 Ayesha IE, Monson NR, Klair N, Patel U, Saxena A, Patel D, et al. Probiotics and their role in the management of type 2 diabetes mellitus (short-term versus long-term effect): A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2023;15(10):e46741. DOI: <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.467>.
- 27 Xu Y, Wang N, Tan H-Y, Li S, Zhang C, Feng Y. Function of *Akkermansia muciniphila* in obesity: Interactions with lipid metabolism, immune response and gut systems. *Front Microbiol*. 2020;11:219. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2020.00219>.

PROBIÓTICOS NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL PARA A CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS  
EM DIABÉTICOS: revisão e desafios  
[revistaeletronicafunvic.org](http://revistaeletronicafunvic.org)

28 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes.* 2007;56(7):1761–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db06-1491>