

A VIA ESTROBOLÔMICA NA MENOPAUSA: IMPLICAÇÕES DA MICROBIOTA INTESTINAL NO METABOLISMO DO ESTROGÊNIO

Alessandro Oliveira Silva¹;

Universidade São Judas Tadeu (USJT), São Paulo, São Paulo.

<https://lattes.cnpq.br/2576725792312156>

Elaine de Moura Bento²;

Universidade São Judas Tadeu (USJT), São Paulo, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/3172023134416865>

Marta Ferreira Bastos³;

Universidade São Judas Tadeu (USJT), São Paulo, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/6109233147317737>

Rita de Cássia de Aquino⁴;

Universidade São Judas Tadeu (USJT), São Paulo, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/3574501623080697>

Priscila Larcher Longo⁵.

Universidade São Judas Tadeu (USJT), São Paulo, São Paulo.

<http://lattes.cnpq.br/0462568149831870>

RESUMO: A microbioma intestinal é um ecossistema complexo e altamente variável, influenciado por diversos fatores como dieta, nascimento, idade e uso de medicamentos. A microbiota intestinal, composta principalmente por bactérias, desempenha funções essenciais na digestão, na absorção de nutrientes e na proteção contra patógenos. Ela também participa da produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que têm efeitos imunológicos e neurológicos importantes. O desequilíbrio dessa microbiota, conhecido como disbiose, está associado ao envelhecimento, à inflamação crônica de baixo grau e à maior suscetibilidade a doenças metabólicas, especialmente em fases como o climatério e a menopausa. Durante o climatério, ocorre uma queda significativa nos níveis de estrogênio, acompanhada por alterações na composição do microbioma intestinal. Nesse contexto, destaca-se o estroboloma, que é um conjunto de bactérias com capacidade de metabolizar o estrogênio, que por sua vez influencia diretamente na modulação hormonal estrogênica. Estratégias como o uso de probióticos vêm sendo estudadas como suporte à saúde intestinal e hormonal feminina, embora mais pesquisas clínicas sejam necessárias

para validação ampla dessas intervenções.

PALAVRAS-CHAVE: Menopausa. Disbiose. Progesterona.

THE STROBOLOMIC PATHWAY IN MENOPAUSE: IMPLICATIONS OF THE GUT MICROBIOTA IN ESTROGEN METABOLISM

ABSTRACT: The gut microbiome is a complex and highly variable ecosystem, influenced by several factors such as diet, birth, age and medication use. The gut microbiota, composed mainly of bacteria, plays essential roles in digestion, nutrient absorption and protection against pathogens. It also participates in the production of short-chain fatty acids (SCFA), which have important immunological and neurological effects. An imbalance in this microbiota, known as dysbiosis, is associated with aging, chronic low-grade inflammation and increased susceptibility to metabolic diseases, especially in phases such as climacteric and menopause. During climacteric, there is a significant drop in estrogen levels, accompanied by changes in the composition of the gut microbiome. In this context, the estrobolome stands out, which is a set of bacteria with the ability to metabolize estrogen, which in turn directly influences estrogenic hormonal modulation. Strategies such as the use of probiotics have been studied as support for female intestinal and hormonal health, although more clinical research is needed to broadly validate these interventions.

KEYWORDS: Menopause. Dysbiosis. Progesterone.

INTRODUÇÃO

O microbioma do trato gastrointestinal é colonizado por diversos microrganismos, dentre eles, as bactérias, que formam a microbiota intestinal, que é altamente variável de indivíduo para indivíduo. Diversos fatores são relevantes quando se trata da composição qualitativa e quantitativa da microbiota, fatores como o tipo de nascimento, tipo de amamentação, dieta, exercícios físicos, doenças, envelhecimento, medicamentos, localização geográfica, são fatores que influenciam diretamente nessa composição, (López-Otín, 2023).

A microbiota é o conjunto de microrganismos que habitam naturalmente o corpo humano, citando como exemplo: a pele, boca, trato respiratório, urogenital e o intestino que é a região com a microbiota mais abundante e complexa, dentre os tipos de microrganismos existentes, é possível destacar as bactérias. É estimado que trilhões de microrganismos vivam no intestino, formando um ecossistema dinâmico que interage constantemente com o organismo hospedeiro, sendo essencial para diversas funções fisiológicas e considerada a principal microbiota do corpo humano, a microbiota intestinal possui participação importante na manutenção da saúde. (Binkowska, 2022; de Vos, 2022; López-Otín, 2022).

As principais funções da microbiota intestinal são: capacidade de ações enzimáticas, possuindo capacidade de auxiliar no processo digestivo dos alimentos, potencializando a absorção de nutrientes e possui capacidade de produzir ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), citando como exemplo: Acetado, Butirato e Propionato, estes possuem participação importante na modulação endócrina, imunológica e neurológica. Além disso através de uma microbiota em equilíbrio é possível desempenhar proteção essencial do hospedeiro contra cepas e patógenos oportunistas (Coman, 2020).

Quando ocorre o desequilíbrio da microbiota intestinal, este é denominado como disbiose intestinal, o processo de disbiose está associado à mudança no padrão de resposta do sistema imunológico e o processo de inflamação sistêmica crônica de baixo grau (inflammaging), fatores estes associados diretamente ao envelhecimento (López-Otín, 2023).

O envelhecimento está associado à diminuição da atividade fisiológica de várias estruturas. No sexo feminino, destaca-se o declínio funcional dos ovários, que desencadeia o climatério, sendo uma fase de transição, que culmina na menopausa. Esta é definida após 12 meses consecutivos de amenorreia, desde que não tenha patologias envolvidas. Todo o processo ocorre, em geral, entre os 40 e 59 anos de idade (JEONG; PARK, 2022; HUANG et al., 2024).

O período do climatério representa uma fase natural de transição na vida da mulher, marcando a passagem da fase reprodutiva para a não reprodutiva. Essa transição não ocorre de forma abrupta, sendo acompanhada por uma série de alterações fisiológicas, metabólicas e emocionais, resultantes principalmente da queda progressiva nos níveis dos hormônios sexuais, especialmente o estrogênio. As mudanças hormonais que ocorrem durante o climatério influenciam significativamente a qualidade de vida da mulher. Entre os sintomas mais comuns estão o ganho de peso, alterações de humor, insônia e os chamados fogachos (ondas de calor súbitas e intensas). Diante disso, este mesmo período está associado a modificações importantes na composição do microbioma intestinal, pois ocorre uma redução na diversidade das bactérias do microbioma intestinal, havendo a possibilidade de comprometer a integridade da barreira intestinal, estimulando a inflamação sistêmica, propiciando o possível desenvolvimento de doenças metabólicas como obesidade, doenças cardiovasculares e osteoporose (JEONG; PARK, 2022; da SILVA, 2022).

Durante o envelhecimento e especialmente na menopausa, ocorrem alterações importantes na composição da microbiota intestinal. É comum observar uma redução na diversidade microbiana, o que pode impactar diretamente os níveis sistêmicos de estrogênio. Nesse cenário, destaca-se o papel do estroboloma, que é um subconjunto específico da microbiota intestinal composto por bactérias capazes de metabolizar o estrogênio (Ervin et al., 2019; HUANG et al., 2024).

No fígado ocorre a metabolização da fração livre do estrogênio, onde sofre o processo conjugação, o estrogênio livre é ligado a uma molécula de carboidrato, logo após

o estrogênio conjugado é liberado na corrente sanguínea, onde circulam majoritariamente ligados à globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG) e à albumina. No intestino onde é o destino final de excreção do estrogênio conjugado, no microbioma intestinal, o estroboloma possui a capacidade de hidrolisar o estrogênio conjugado, através da atividade da enzima β -glucuronidase. Esse processo libera o estrogênio em sua forma livre, permitindo sua reabsorção pela circulação entero-hepática, que se liga aos receptores ER α (Estrogen Receptor Alpha) e ER β (Estrogen Receptor Beta), o ER α que é predominante no epitélio vaginal, sendo responsável pela proliferação celular, espessamento da mucosa e aumento da secreção vaginal fisiológica, fundamentais na prevenção do ressecamento vaginal, já o ER β sendo em menor quantidade, possui papel modulador anti-inflamatório e de manutenção da homeostase tecidual e o GPER (Receptor de Estrogênio Acoplado à Proteína G) que pode ser encontrado em vários tecidos, como o sistema cardiovascular, sistema nervoso central, sistema reprodutivo e tecidos tumorais. Dessa forma, o estroboloma contribui para a modulação dos níveis totais de estrogênio circulante, incluindo as formas endógenas do hormônio, como o estradiol e a estrona. As principais bactérias envolvidas no processo de reabsorção de estrogênio da via do estroboloma pertencem aos filos Bacteroidota e Bacilota, os mais predominantes no trato intestinal (Baker et al., 2017; Barrett et al., 2010; Enmark et al., 1997; Ervin et al., 2019; Nilsson et al., 2001; Kuiper et al., 1996.; KWA, 2016).

O bioma intestinal exerce uma função crucial na regulação hormonal feminina, especialmente na fase do climatério, quando a produção endógena de estrogênio entra em declínio. A integridade do estroboloma pode mitigar os efeitos da deficiência estrogênica ao favorecer a reabsorção do hormônio e auxiliar na manutenção de níveis fisiológicos adequados. Essa atividade é especialmente relevante na prevenção de doenças associadas ao hipoestrogenismo, como a osteoporose, doenças cardiovasculares e certos tipos de câncer, incluindo o câncer de mama. Evidências sugerem que a disfunção do estroboloma pode estar associada ao aumento do risco para o desenvolvimento do câncer mamário, tanto por mecanismos hormonais diretos quanto por vias imunomodulatórias (KWA et al., 2016; CROSS et al., 2024).

Diante disso, estratégias que promovam a saúde da microbiota intestinal, como a suplementação com probióticos, têm sido cada vez mais estudadas. Os probióticos demonstram potencial na restauração da homeostase intestinal, contribuindo para o aumento das bactérias benéficas, melhora da função da barreira intestinal, regulação da permeabilidade intestinal e modulação da resposta inflamatória por meio da produção de citocinas (AZAD et al., 2018; BARREA et al., 2023).

Estudos indicam que a suplementação probiótica pode ser uma aliada na redução dos efeitos adversos da queda nos níveis de estrogênio durante o climatério e a pós-menopausa, favorecendo uma resposta mais equilibrada do organismo. Além disso, esses suplementos têm mostrado benefícios na prevenção de condições como obesidade, diabetes, doenças hepáticas, cardiovasculares, câncer e doenças neurodegenerativas. No entanto, apesar dos avanços, ainda são necessários mais estudos clínicos e intervenções controladas para

validar e individualizar essas estratégias de forma eficaz (BARREA et al., 2023).

OBJETIVO

Este estudo tem como objetivo discutir a influência da via estrobolômica no processo de modulação hormonal feminino e sua influência no climatério e menopausa.

METODOLOGIA

Neste trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico na base de dados PubMed, com os descritores “Menopause”, “Dysbiosis”, “Progesterone”. Os artigos escolhidos para compor esse estudo foram selecionados pela leitura dos títulos e resumos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estrogênio sendo um hormônio essencial na fisiologia feminina é produzido predominantemente pelos ovários, mas também, em menor escala, pelas glândulas suprarrenais e pelo tecido adiposo. Na circulação sanguínea, o estrogênio pode estar presente em duas formas: livre ou conjugada. O estrogênio livre é sujeito à metabolização hepática de primeira passagem, um processo no qual é transformado em formas conjugadas, que apresentam características hidrossolúveis, estes circulam na corrente sanguínea ligados à globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG) e à albumina. Essa conjugação facilita a excreção do estrogênio ligado, que ocorre principalmente pela urina ou, via bile, pelas fezes (Ervin et al., 2019; KWA et al., 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A via estrobolômica no climatério, possui função importante no que diz respeito a saúde e bem-estar da pessoa do sexo feminino, uma vez que o estroboloma possui ação considerável para a modulação hormonal dos níveis de estrogênio endógeno, no processo de reabsorção. A suplementação com probióticos, prebióticos e simbióticos pode ser uma estratégia para manter a eubiose intestinal, proporcionando efeitos benéficos no tratamento adjuvante para a fase do climatério.

REFERÊNCIAS

- AZAD, M. A. K., et al. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. BioMed Research International, p.1-8, 2018.
- BAKER, J. M., et al. Estrogen-gut microbiome axis: Physiological and clinical implications. Maturitas, v.103, p.45-53, 2017.

- BARREA, L., et al. Probiotics and Prebiotics: Any Role in Menopause-Related Diseases?. In *Current Nutrition Reports*, v.12, p. 83–97, 2023.
- BARRET-KEE, E; BOARMAN, J; BARMAN, S. M. Ganong: Fisiologia Médica, ed. 23, Porto Alegre: AMGH, 2010.
- BINKOWSKA, A. G; KRYGIER, D. S; KOZLOWSKA, E. The microbiota-gut-brainaxis in psychiatricdisorders. *InternationalJournalof Molecular Sciences*, v. 23, p. 1-23, 2022.
- COMAN, V; VODNAR, D. C. Gut microbiota andold age: Modulatingfactorsandinterventions dor healthylongevity. *Experimental Gerontology* , v. 141, p. 1-19, 2020.
- CROSS, T. W. L., et al. Gut microbiome responds to alteration in female sex hormone status and exacerbates metabolic dysfunction. *Gut Microbes*, v.16, n.1, p.1-19, 2024.
- da SILVA, T. C. A., et al. The correlation of the fecal microbiome with the biochemical profile during menopause: a Brazilian cohort study. *BMC Women’s Health*, v.22, n.1, p.1-13, 2022.
- de VOS, W. M., et al. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*, v.71, p.1020–1032, 2022.
- ENMARK, E., et al. Estrogen receptor beta – a novel estrogen receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 233, n. 3, p. 864-870, 1997.
- ERVIN, S. M., et al. Gut microbial beta-glucuronidases reactivate estrogens as components of the estrobolome that reactivate estrogens. *J. Biol. Chem.* v. 294, n. 49, p. 18586-18599, 2019.
- HUANG, F., et al. The influence of the gut microbiome on ovarian aging. In *Gut Microbes*, v.16, n.1, p.1-19, 2024.
- JEONG, H. G., PARK, H. Metabolic Disorders in Menopause. In *Metabolites*, v.12, n.10, p.1-15, 2022.
- KUIPER, G. G., et al. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 93, n. 12, p. 5925-5930, 1996.
- KWA, M., et al. The intestinal microbiome and estrogen receptor-positive female breast cancer. In *Journal of the National Cancer Institute*, v.108, n.8, p.2-10, 2016.
- LÓPEZ-OTÍN, C., et al. Hallmarks of aging: An expanding universe. In *Cell*. v. 186, n. 2, p. 243–278, 2022.
- NILSSON, S., et al. Mechanisms of estrogen action. *Physiological Reviews*, v. 81, n. 4, p. 1535-1565, 2001.