

Microbiota intestinal e doenças:

uma complexa relação

ORGANIZAÇÃO
MARILEIA CHAVES ANDRADE



Microbiota intestinal e doenças: *uma complexa relação*

ORGANIZAÇÃO
MARILEIA CHAVES ANDRADE

M626 Microbiota intestinal e doenças [livro eletrônico] : uma complexa relação / Organizadora Marileia Chaves Andrade. – Belo Horizonte, MG: Tradição Planalto, 2023.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
ISBN 978-65-86268-47-8 (PDF)

1. Microbiologia. I. Título.

CDD: 579

Elaborado por: Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422
Informação bibliográfica deste livro, conforme a NBR 6023:2002 da
Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)

Copyright © 2023

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.
É permitida a reprodução parcial ou total desta obra desde que citada a fonte.

DOI: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.24592893>

Editor Executivo

Ricardo S. Gonçalves

Editores e Organizadores

Marileia Chaves Andrade

Projeto Gráfico

Tradição Planalto Produções Visuais e Editoriais

Capa

**This cover has been designed using resources
from Freepik.com**

Ilustrações

Freepik.com

Adobe Firefly

Produção

Tradição Planalto Produções Visuais e Editoriais

www.tradicaoplanalto.com.br

Tel.: +55 (31) 3226-2829

Sumário

5

Apresentação

7

CAPÍTULO 01

A Influência da Microbiota Intestinal na Ansiedade: Explorando a Conexão entre o Microbioma e os Transtornos Mentais

Alexandre Marques Cunha
João Gabriel de Lira e Oliveira Marton
Marileia Chaves Andrade

15

CAPÍTULO 02

O Papel da Microbiota Intestinal na Depressão

Henrique Ferrer Bueno
Juliana de Taddei Pinto Ferreira Coelho Braga Faria
Marileia Chaves Andrade

23

CAPÍTULO 03

Autismo e Disbiose Intestinal: Uma Via Bidirecional de Causalidade

João Victor Vieira Giacometti
Sarah Moreira Cardoso Fagundes
Yan Pires Alves
Marileia Chaves Andrade

33

CAPÍTULO 04

O Papel da Microbiota Intestinal na doença de Alzheimer: Uma Perspectiva Promissora

Andre Franco Marcaccini
Tainara de Faria Silva
Marileia Chaves Andrade

41

CAPÍTULO 05

**Microbiota Intestinal e Esclerose Múltipla:
Uma Relação Reveladora**

Eduardo Costa Cunha
Matheus Wallace Lopes da Silva
Rafael Rodrigues da Silva
Marileia Chaves Andrade

48

CAPÍTULO 06

**Relação Entre a Microbiota Intestinal e a
Etiopatogenia da Diabetes**

Alanna Melo Polezel Urbano
João Guilherme Silva Costa
Maria Luzia Zani.
Marileia Chaves Andrade

53

CAPÍTULO 07

**Microbiota Intestinal e sua Relação com a
Obesidade**

Aliny Zanelato Pereira Araújo,
Izabella Moreira Oppenheimer Ribeiro
Lóren dos Santos Carvalho
Marileia Chaves Andrade

61

CAPÍTULO 08

**Microbiota Intestinal e COVID-19:
Descobertas e Implicações**

Eduarda Fernandes dos Reis
Marileia Chaves Andrade

Apresentação

Olá a todos!

Estou animada em apresentar o nosso E-book, “Microbiota Intestinal e Doenças: Uma Complexa Relação”, elaborado por acadêmicos de medicina da Faculdade de Medicina de Itajubá. Este E-book é o resultado de meses de pesquisa dedicada na disciplina eletiva “Microbiota e Sistema Imune”, sob minha orientação e coordenação.

Este E-book é uma exploração da relação entre a microbiota intestinal e a etiopatogenia de diversas doenças que afetam o organismo humano. Composto por 8 capítulos, mergulhamos na interação entre a microbiota intestinal e uma ampla gama de doenças, desde aquelas de natureza infecciosa, como a COVID-19, até as autoimunes, como a esclerose múltipla, e até mesmo doenças do sistema nervoso, incluindo Alzheimer e Depressão, entre outras.

Os acadêmicos realizaram capítulos no estilo de revisão narrativa da literatura científica atual, apresentando informações de vanguarda e pesquisas sobre o papel da microbiota intestinal nas doenças, em diferentes níveis de evidência. O E-book combina conhecimentos de microbiologia, imunologia e medicina para oferecer uma visão holística das complexas relações entre a microbiota e as doenças humanas.

Convidamos você a ler sobre essa intrigante relação da microbiota intestinal e as doenças humanas.

Boa leitura!

Marileia Chaves Andrade,

Professora da disciplina Microbiota e Sistema Imune, Idealizadora e Organizadora do E-book

A Influência da Microbiota Intestinal na Ansiedade: Explorando a Conexão entre o Microbioma e os Transtornos Mentais



A Influência da Microbiota Intestinal na Ansiedade: Explorando a Conexão entre o Microbioma e os Transtornos Mentais

Alexandre Marques Cunha
João Gabriel de Lira e Oliveira Marton
Marileia Chaves Andrade

Introdução

A microbiota intestinal é composta por trilhões de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal humano (Dinan; Cryan, 2017). Esses microrganismos desempenham funções importantes na digestão de nutrientes, no desenvolvimento e maturação do

sistema imunológico e na prevenção de doenças infecciosas (Foster; Mcvey Neufeld, 2013). No entanto, estudos recentes têm sugerido que a microbiota também pode estar envolvida na regulação do humor e do comportamento humano (Bear et al., 2020).

Este capítulo tem como objetivo explorar a relação entre a microbiota intestinal e a ansiedade, examinando as evidências relevantes sobre o assunto, descritas em livros e artigos científicos.

Características Gerais da Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal é composta por uma diversidade de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, fungos e arqueias, de enorme importância para a homeostase do organismo (Dinan; Cryan, 2017). Os microrganismos são encontrados em maior abundância e diversidade número no intestino grosso, especialmente no cólon, e em menor número no intestino delgado (Dinan; Cryan, 2017). Essa comunidade de microrganismos desempenha funções importantes para o corpo humano, relacionadas não apenas no papel na digestão de alimentos, na produção de vitaminas e na prevenção de infecções (Dinan; Cryan, 2017), como na modulação do sistema imune, através da indução da tolerância imunológica e da produção de metabólitos anti-inflamatórios (Foster; Mcvey Neufeld, 2013).

A microbiota intestinal pode influenciar o cérebro e o comportamento em diferentes fases da vida, desde o período pré-natal até a idade adulta (Nikolova et al., 2021). Nesse sentido, pode contribuir com o desenvolvimento da ansiedade em diferentes estágios da vida, e algumas intervenções auxiliam na prevenção ou tratamento dessa condição (Nikolova et al., 2021). Destaca-se, portanto, a importância do eixo microbiota-intestino-cérebro, que envolve uma complexa rede de comunicação entre a microbiota intestinal (MI), o trato gastrointestinal (TGI) e o sistema nervoso central (SNC) (França, 2019).

Microbiota e Gestação

A importância da microbiota durante a gestação e o parto, se dá quando o bebê é exposto pela primeira vez à microbiota materna (Lach et al., 2020). Estudos têm mostrado que a composição da microbiota da mãe durante a gravidez e o tipo de parto influenciam a microbiota do bebê e o desenvolvimento do sistema nervoso central, incluindo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que regula o estresse e a resposta emocional (França, 2019). Intervenções nutricionais, como a suplementação de probióticos ou prebióticos durante a gestação, podem ter efeitos positivos na microbiota fetal e na plasticidade neurológica (Bear et al., 2020). Ademais, a exposição precoce a fatores estressantes, como traumas, pode alterar a composição

da microbiota e aumentar o risco de desenvolvimento de transtornos men-

tais, incluindo a ansiedade (Silva et al., 2021).

Relação entre Disbiose Microbiana e Ansiedade

A diversidade da microbiota é um dos aspectos mais importantes para a sua função adequada (Foster; Mcvey Neufeld, 2013). Cada microrganismo desempenha uma função específica na manutenção da homeostase do hospedeiro, e a falta ou diminuição de um ou mais tipos de microrganismos pode levar a desequilíbrios na microbiota, o que é conhecido como disbiose (Nikolova et al., 2021).

Primeiramente, é importante entender alguns dos principais mecanismos pelos quais a microbiota influencia a ansiedade, incluindo a produção de neurotransmissores, como o ácido gama-aminobutírico (GABA) e a serotonina, que estão envolvidos na regulação do humor e da ansiedade (Silva et al., 2021). Ainda, sabe-se que a microbiota modula atividade imunológica e, uma disbiose microbiana tem impacto inflamatório, que por sua vez também se associa ao desenvolvimento de transtornos mentais (França, 2019).

Vários fatores podem afetar a composição da microbiota intestinal, gerando disbiose, e aumentando o risco de desenvolvimento de transtornos mentais, como: genéticos, dieta, estresse, uso de medicamentos. Portanto, intervenções específicas, como a dieta, a suplemen-

tação de probióticos ou prebióticos e a terapia com antibióticos, podem auxiliar no equilíbrio microbiano com impacto na redução de ansiedade (Bear et al, 2020).

A dieta é uma ferramenta importante para a modulação da microbiota e o tratamento da ansiedade. Uma dieta rica em fibras e pobre em gordura e açúcar pode favorecer a diversidade e a abundância da microbiota, melhorando a saúde mental do paciente. Além disso, estudos têm mostrado que a dieta mediterrânea, que é rica em frutas, verduras, cereais integrais, peixes e azeite de oliva, pode estar associada a uma menor incidência de transtornos mentais, incluindo a ansiedade (Bear et al., 2020).

A terapia com antibióticos pode ser utilizada em casos de infecções bacterianas ou disbiose grave da microbiota. No entanto, é importante destacar que o uso indiscriminado de antibióticos pode ter efeitos negativos na microbiota intestinal e na saúde mental do paciente, incluindo o aumento do risco de desenvolver transtornos mentais (Karakan et al., 2021).

Microbiota e Eixo-Intestino-Cérebro

De modo geral, a relação entre a microbiota intestinal e a ansiedade tem sido objeto de pesquisas cada vez mais aprofundadas nas últimas décadas. Estudos em modelos animal e humano têm mostrado que a disbiose da microbiota intestinal está associada a um maior risco de desenvolver transtornos mentais, incluindo a ansiedade. Além disso, a microbiota intestinal também pode influenciar o desenvolvimento da ansiedade durante a infância e adolescência, através da modulação do sistema imune e do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). O estresse pode afetar negativamente a composição da microbiota, levando a um desequilíbrio e a um aumento de microrganismos patogênicos (França, 2019). Esse desequilíbrio microbiano pode contribuir para a disfunção do eixo HPA que está envolvido na resposta ao estresse. Portanto, a manutenção da saúde microbiana é importante para a saúde mental e emocional do organismo (Silva et al., 2021).

Em particular, a microbiota intestinal tem sido implicada na regulação do eixo intestino-cérebro, e, uma vez que a MI tem papel no desenvolvimento da ansiedade, busca-se estratégias terapêuticas baseadas na modulação de bactérias no intestino (Foster; Mcvey Neufeld, 2013). Essa comunicação da microbiota intestinal com o SNC ocorre por meio de diversas vias, como o nervo vago, o sistema imune, a produção de metabólitos e a liberação de neurotransmissores, como demonstrado na **Figura 1**.

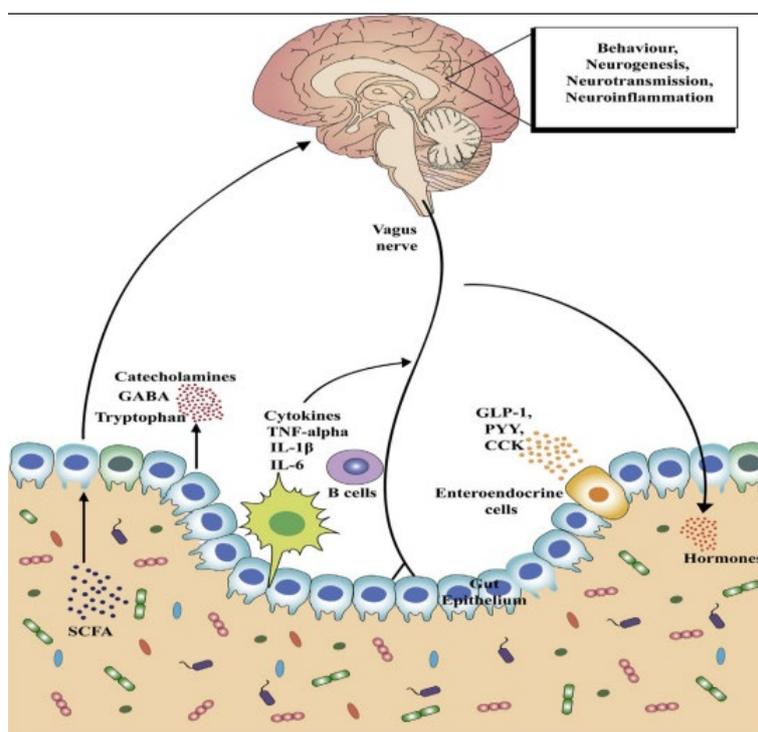


Figura 1 - Relação da Disbiose Microbiana. Fonte: Modificado de Foster; Rinaman; Cryan, 2017.

Estratégias terapêuticas

Há várias estratégias terapêuticas baseadas na modulação da microbiota, incluindo o uso de probióticos, prebióticos, dieta, terapia com antibióticos e transplante fecal. No caso das doenças neurológicas, essas estratégias visam restaurar o equilíbrio da microbiota intestinal e melhorar a saúde mental do paciente (Lach et al., 2020).

Uma das estratégias mais conhecidas é o uso de probióticos, que são microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro (Minayo; Miranda; Telhado, 2021). Estudos têm mostrado que determinadas cepas de probióticos, como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, podem ter efeitos positivos na ansiedade, reduzindo os níveis de cortisol e melhorando a função cognitiva (Minayo; Miranda; Telhado, 2021). No entanto, é importante ressaltar que nem todos os probióticos têm o mesmo efeito e que os resultados podem variar de acordo com a composição da microbiota do

paciente (Minayo; Miranda; Telhado, 2021).

O transplante fecal, que consiste na transferência de fezes de um doador saudável para o intestino do receptor, tem sido investigado como uma opção de tratamento para a disbiose da microbiota e transtornos mentais associados, incluindo a ansiedade. Estudos preliminares têm mostrado resultados promissores, mas ainda é necessário pesquisas com maior evidência para determinar a eficácia e a segurança dessa abordagem (Wang et al., 2019).

Outra estratégia é o uso de prebióticos, que são compostos não digeríveis que são fermentados pela microbiota intestinal e favorecem o crescimento de microrganismos benéficos. Os prebióticos podem ser encontrados em alimentos como cebola, alho, alcachofra e banana. Estudos têm mostrado que o consumo de prebióticos pode melhorar a ansiedade e a função cognitiva em animais e humanos (Holscher, 2017).

Considerações Finais

Em conclusão, fica evidente a relação entre a microbiota e a ansiedade na idade adulta, bem como a influência de fatores como dieta, estresse e uso de medicamentos na composição da microbiota, aumentando o risco de desenvolvimento de transtornos mentais

(Foster; Mcvey Neufeld, 2013). Destaca-se a importância de uma abordagem individualizada e multidisciplinar no tratamento da ansiedade com disbiose associada, envolvendo profissionais de saúde mental, gastroenterologistas, nutricionistas e outros especialistas.

Para isso, é essencial considerar o histórico clínico e o perfil da microbiota de cada paciente, a fim de desenvolver um tratamento eficaz e personalizado. Intervenções nutricionais, como o consumo de probióticos ou prebióticos, podem ser úteis na promoção da saúde da microbiota e na redução do risco de transtornos mentais (Holscher, 2017). Além disso, é importante ter cautela com o uso de terapia com antibióticos, uma vez que, embora seja útil em casos específicos, pode afetar negativamente a microbiota intestinal e aumentar o risco de desenvolvimento de transtornos mentais (Karakan et al., 2021).

Em suma, o estudo da relação entre microbiota e ansiedade é uma área de pesquisa em constante evolução, e compreender melhor essa interação pode fornecer abordagens mais eficazes para a prevenção e o tratamento de transtornos mentais.

Referências Bibliográficas

BEAR, T.L.K. et al. The Role of the Gut Microbiota in Dietary Interventions for Depression and Anxiety. *Adv Nutr*, v.11, n.4, p.890-907, 2020.

DINAN, T.G.; CRYAN, J.F. The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin North Am*, v.46, n.1, p.77-89, 2017.

FOSTER, J.A.; MCVEY NEUFELD, K.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci*, v.36, n.5, p.305-312, 2013.

FOSTER, J.A.; RINAMAN, L.; CRYAN, J.F. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*, v.19, n.7, p.124-136, 2017.

FRANÇA, T. B. Interação entre o eixo microbiota-intestino- cérebro, dieta e transtornos de humor: uma revisão narrativa. Universidade Federal do Pernambuco, 2019. <https://repositorioslatinoamericanos.uchile.cl/handle/2250/3980808>.

HOLSCHER, HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*, v.8, n.2, p.172-184, 2017.

KARAKAN, T. et al. Gut-Brain-Microbiota Axis: Antibiotics and Functional Gastrointestinal Disorders. *Nutrients*, v.13, n.2, p.389, 2021.

LACH, G. et al. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*, v.15, n.1, p.36-59, 2018.

MINAYO, M.S.; MIRANDA, I.; TELHADO, R.S. A systematic review of the effects of probiotics on depression and anxiety: an alternative therapy? *Cien Saude Colet*, v.26, n.9, p.4087-4099, 2021.

NIKOLOVA, V.L. et al. Perturbations in Gut Microbiota Composition in Psychiatric Disorders: A Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, v.78, n.12, p.1343-1354, 2021.

SILVA, B. M. F. et al. Association of intestinal microbiota with anxiety and depression disorder. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 4, p. e45210414316, 2021.

WANG, J.W. et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc*, v.118, suppl 1, p.S23-S31, 2019.

O Papel da Microbiota Intestinal na Depressão



O Papel da Microbiota Intestinal na Depressão

Henrique Ferrer Bueno

Juliana de Taddei Pinto Ferreira Coelho Braga Faria

Marileia Chaves Andrade

Depressão e sua Complexidade

A depressão é considerada um dos grandes desafios do mundo moderno. Estima-se que uma em cada cinco pessoas sofra ao longo da vida com o transtorno depressivo maior (TDM) (World Health Organization, 2017). O TDM frequentemente resulta em incapacidade, morbidade e mortalidade. Atualmente, cerca de 322 milhões de pessoas em todo o mundo, aproximadamente 4,4% da população, são afetadas pela doença, que possui uma hereditariedade estimada entre 37% e 48% (American Psychiatric Association, 2013). Além disso, a depressão é uma das principais condições de saúde mental em termos de gastos pessoais com saúde (Silva & Cunha,

2016), podendo afetar a saúde mais do que doenças crônicas como artrite e asma.

Nos últimos anos, a sociedade tem tratado o TDM como resultado apenas da combinação de predisposição genética e estresse ambiental. No entanto, é crucial não olhar para a patologia apenas como um transtorno mental, mas também investigar as alterações fisiológicas associadas, tais como desequilíbrios de neurotransmissores, neurogênese prejudicada, declínio da neuroplasticidade e circuitos neuronais anormais (American Psychiatric Association, 2013). Essas variáveis são importantes para

compreender a patologia. No entanto, o que mais pode estar associado à sua etiologia?

De forma surpreendente, pesquisas recentes indicaram que a microbiota intestinal desempenha um papel crucial na fisiopatologia da depressão. Este capítulo tem como objetivo elucidar essa associação. Com os avanços na neurociência e bioinformática, estudos têm descrito a fisiopatologia do TDM em quatro frentes distintas: disfunção cerebral, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), sistema imunológico e eixo intestino-cérebro. Esta última tem sido associada a distúrbios gastrointestinais e anormalidades da microbiota intestinal (Fonseca et al., 2020).

Etiologia da Depressão

Existem evidências crescentes de uma comunicação bidirecional entre a depressão e a microbiota, envolvendo o sistema nervoso central, o sistema endócrino, o sistema imunológico e o microbioma (Smith et al., 2020; Foster & Neufeld, 2013). A **Figura 1** esquematiza a interrelação entre essas entidades.

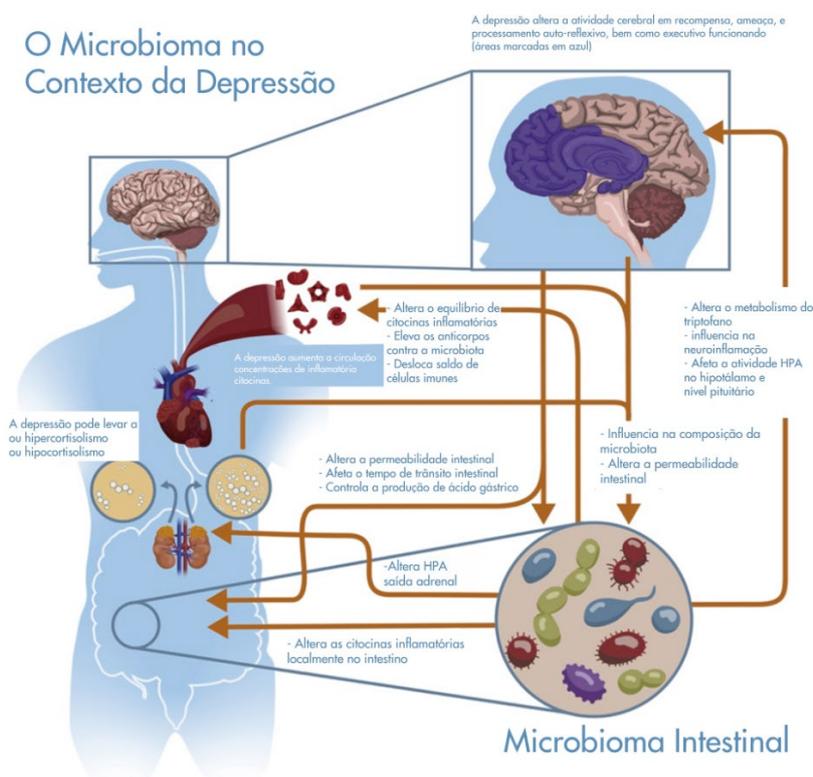


Figura 1 – Papel do Microbioma humano na Depressão. Fonte: Adaptado de Flux and Lowry. "Finding intestinal fortitude: Integrating the microbiome into a holistic view of depression mechanisms, treatment, and resilience" *Neurobiology of Disease*, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104578>.

O desequilíbrio de neurotransmissores se apresenta como um fator consolidado como causa do TDM. Reforçando o caráter neural da doença, técnicas de imagem mostraram alterações estruturais nas regiões mais importantes do encéfalo de pacientes com TDM, como diminuição do volume no córtex pré-frontal, córtex cingulado, gânglios da base, tálamo e hipocampo (Silva et al., 2018). A depressão relaciona-se também com atividade da amígdala em resposta à ameaça ao córtex pré-frontal. A deficiência de norepinefrina, serotonina e dopamina influenciam nos sintomas, tendo inclusive melhora com terapias de inibidores seletivos de recaptção de serotonina (Klein et al., 2019).

No sistema endócrino, encontramos a influência de uma cascata de hormônios que preparam o corpo para respostas adaptativas ao estresse. A disfunção do eixo hipotálamo hipófise influencia nos sintomas de TDM, influenciado tanto pelo estresse psicológico quanto o fisiológico. Estes interferem na resposta de liberação do fator liberador de corticotrofina (CRF) e da vasopressina (AVP). Entre os indivíduos deprimidos, 40% a 60% têm um eixo HPA desregulado em algum grau. A disfunção se daria prioritariamente por disfunções nas alças de feedback negativo (Gonçalves et al., 2018).

O sistema imune também está intimamente relacionado à depressão. Estudos mostram que uma variedade

de citocinas inflamatórias atravessa a barreira hematoencefálica e contribuem para os sintomas. A relação entre inflamação e depressão já é aplicada na prática, sendo utilizada em alguns antidepressivos que reduzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, resultando na modificação da reatividade imune no sistema nervoso central (Rodrigues et al., 2020).

Chegamos, então, à disfunção cerebral-intestinal e como esses eixos se conectam. Além das anormalidades da microbiota intestinal em pacientes com TDM, também são identificadas associações com distúrbios do apetite, metabólicos e gastrointestinais. Esses sintomas demonstram que a patologia não é apenas um simples transtorno mental ou cerebral, mas sim uma doença sistêmica que também se manifesta no intestino (Santos et al., 2019).

Alguns autores consideram o intestino como o segundo cérebro, especialmente devido ao conhecido sistema nervoso entérico, uma rede que pode responder de forma independente a sinais externos. Além disso, o intestino abriga a maior microbiota presente no corpo humano, que recentemente tem sido considerada um órgão funcional microbiano composto por bactérias, fungos e vírus. São dezenas de trilhões de microrganismos que habitam o intestino humano e que podem desempenhar um papel na relação entre o trato gastrointestinal e os estados emocionais. A microbiota pode ser definida

como uma população coletiva de micróbios comensais que vivem simbioticamente com um organismo multicelular, estando intimamente ligada ao sistema imune e transmitindo sinais sistêmicos para outros órgãos (Carabotti et al., 2015).

As pesquisas mais recentes indicam o amplo papel da microbiota intestinal no organismo, influenciando o eixo HPA (Hipotálamo-Pituitária-Adrenal), afetando o sistema imune, regulando a construção da barreira hematoencefálica, influenciando o equilíbrio de neurotransmissores, afetando a neurogênese e a formação de mielinização, entre outras funções. Isso significa que diversas terapias farmacológicas e não farmacológicas poderão ser implementadas no futuro, tornando a área de pesquisa muito promissora. É importante ressaltar que ambos os sentidos do eixo são válidos, ou seja, tanto terapias intestinais poderiam interferir em doenças como a depressão, quanto terapias cerebrais poderiam interferir em doenças intestinais (Tsai & Chang, 2017).

Em uma direção, a microbiota interage com o sistema nervoso periférico que transmite sinais ao sistema nervoso central, como por exemplo o nervo vago, que por sua vez inerva o tronco cerebral, ou fibras que vão por meio de nervos simpáticos inervar a medula espinhal, ou ainda por meio do sistema nervoso entérico (Mayer, 2011). Na outra direção o sistema nervoso central envia sinais para o intestino, que modula a composição e função da microbiota (Dinan; Cryan, 2017). A microbiota também pode se comunicar com o sistema nervoso central por meio de metabólitos neuroativos na corrente sanguínea (Kelly et al., 2015).

Relação da Microbiota Intestinal com a Depressão

Mas em termos práticos, o que a ciência já consegue dizer sobre essa associação? Foi identificado que pessoas com sintomas de TDM possuem uma microbiota intestinal diferente de pessoas saudáveis (Jenaidi, 2021) e há relatos de melhora de sintomas de TDM após transplantes de microbiota fecal. Estudos indicaram que pacientes depressivos apresentaram alteração de diversidade e abundância de bactérias em diversos níveis. Alguns exemplos são os gêneros *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* (Tremblay et al., 2019; Zhou et al., 2020). Outros dois estudos trabalharam com o transplante de microbiota fecal tanto de pessoas saudáveis quanto de deprimidos para camundongos. Ambos os estudos demonstraram que sintomas psicológicos e fisiológicos da depressão podem ser transferidos. (Bono et al., 2019; Jiang et al., 2020).

A literatura científica demonstra que os mecanismos que alteram a microbiota intestinal podem interferir no aparecimento de sintomas da depressão. Antibióticos, estresse crônico e má alimentação são fatores que afetam a diversidade da microbiota intestinal e podem estar relacionados com a incidência de TDM (Souza et al., 2018).

Terapia Microbiana para a Depressão?

Entendemos até aqui o quanto a disbiose pode influenciar de forma sistêmica no aparecimento de sintomas fisiológicos e psicológicos. Mas a pergunta a ser respondida é: quais fatores podem ser modificados para alterar esse quadro de forma terapêutica? Estão descritas hoje quatro formas de restaurar o microbioma normal: probióticos, prebióticos, dieta saudável e transplante de microbiota fecal (Farias et al., 2020).

Probióticos são microrganismos vivos que, quando ingeridos, trazem benefícios ao paciente e, nesse caso, vêm sendo chamados de psicobióticos. Estudos mostram que os psicobióticos vêm alcançando efeitos similares aos das terapias antidepressivas tradicionais, assim como os prebióticos, que são substratos utilizados por microrganismos com a mesma finalidade (Fernandes et al., 2016).

De acordo com a literatura científica, dietas saudáveis compostas por fibras dietéticas, ácidos graxos insaturados e alimentos fermentados, como iogurte e queijo, aumentam a diversidade e a estabilidade da microbiota intestinal e podem estimular a proliferação de microrganismos benéficos, melhorar o comportamento, a cognição e os sintomas de transtorno depressivo maior (TDM) (Fleckenstein et al., 2020).

A possibilidade de a microbiota intestinal estar relacionada com a saúde mental é uma notícia esperançosa para milhões de pessoas que sofrem de depressão em todo o mundo. Imagine poder tratar a depressão não apenas com medicamentos tradicionais, mas também com uma abordagem mais natural e menos invasiva, que trabalha em harmonia com o próprio corpo. Esses estudos são muito promissores e podem revolucionar a forma como enxergamos as doenças mentais até os dias atuais.

Referências Bibliográficas

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2013.

- BONO, F. et al. The microbiota-gut-brain axis in depression: a focus on intervention studies. *Journal of Clinical Medicine*, v. 8, n. 8, p. 1309, 2019.
- DAS, Kaushik et al. Gut microbiome and depression: a comprehensive update. *Journal of Clinical Medicine*, v. 10, n. 5, p. 915, 2021.
- DINAN, T. G.; CRYAN, J. F. The Microbiome-Gut-Brain Axis in Health and Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, v. 46, n. 1, p. 77-89, 2017.
- FARIAS, A. L. L. et al. Microbiota intestinal: papel da dieta e dos simbióticos na saúde e na doença. *Nutrire*, v. 45, n. 2, p. 1-10, 2020.
- FERNANDES, M. F., Mazzoli, R., & Iorio, F. D. (2016). The gut-brain axis in the neuropsychological disease. In *Neuropsychological and Behavioral Aspects of Diabetes* (pp. 183-197). Springer, Cham.
- FLECKENSTEIN, Johannes et al. The Impact of Western Diet and Nutrients on the Microbiota and Immune Response at Mucosal Interfaces. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 1381, 2020.
- FONSECA, A. C. S. et al. Microbiota intestinal e fisiopatologia da depressão: evidências e perspectivas. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 47, n. 2, p. 71-76, 2020.
- GONÇALVES, P., et al. A relação entre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a depressão: uma revisão sistemática da literatura. *Revista Brasileira de Psiquiatria, São Paulo*, v. 40, n. 5, p. 514-522, 2018.
- JENAIDI, Ismail. The Gut-Brain Axis and Mood Disorders: The Microbiota Connection. *Cureus*, v. 13, n. 4, p. e14324, 2021.
- KELLY, J. R. et al. Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, v. 82, p. 109-118, 2015.
- KLEIN, M. et al. Transtorno Depressivo Maior: atualização e tratamento. *Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade*, v. 14, n. 41, p. 1-15, 2019.
- MAYER, E. A. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 12, n. 8, p. 453-466, 2011.
- PENG, Xianfei et al. Different Transplantation Time of Fecal Microbiota Transplantation Affects the Symptoms and Gut Microbiota in a Depression Model of Rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 23, n. 2, p. 77-86, 2020.
- RODRIGUES, D. F., et al. Depressão, inflamação e sistema imune: revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Saúde, Rio de Janeiro*, v. 12, n. 4, p. e3950, 2020.
- SANTOS, T. B., et al. A relação entre o eixo cérebro-intestinal e a depressão: uma revisão sistemática. *Revista de Psiquiatria Clínica, São Paulo*, v. 46, n. 2, p. 60-67, 2019.
- SILVA, L. A. et al. O córtex pré-frontal na depressão: revisão sistemática de estudos de neuroimagem. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 45, n. 2, p. 64-71, 2018.
- SILVA, R. S.; CUNHA, L. A. S. Síndrome depressiva em idosos: aspectos clínicos, diagnóstico e tratamento. *Revista Médica da Bahia*, v. 88, n. 1, p. 20-28, 2016.

SOUZA, D. S. et al. Disbiose intestinal e transtornos mentais: revisão sistemática da literatura. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 45, n. 2, p. 47-51, 2018.

TREMBLAY, A. et al. Depression and the gut microbiome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 265, p. 354-362, 2019.

TSAI, Y.-T.; CHANG, C.-W. The microbiome and psychiatric disorders. *Hanyang Medical Reviews*, v. 37, n. 2, p. 78-86, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Depression and other common mental disorders: global health estimates*. Geneva: World Health Organization, 2017.

Autismo e Disbiose Intestinal: Uma Via Bidirecional de Causalidade



Autismo e Disbiose Intestinal: Uma Via Bidirecional de Causalidade

João Victor Vieira Giacometti
Sarah Moreira Cardoso Fagundes
Yan Pires Alves
Marileia Chaves Andrade

Transtorno do Espectro Autista: Conceitos Gerais

O autismo é um distúrbio do desenvolvimento neurológico que geralmente se manifesta na infância. Está relacionado a alterações significativas nas habilidades de comunicação e interação social, como dificuldade em compartilhar ideias e pensamentos. Além disso, é comum observar comportamentos estereotipados em indivíduos com esse distúrbio, como o ato repetitivo de empilhar brinquedos, quando crianças. Nesse sentido, embora apresentem quadros típicos, os indiví-

duos autistas são muito divergentes no que tange às manifestações e graus de acometimento. Por essa razão, pessoas com diferentes graus de autismo estão inclusas no chamado transtorno do espectro autista (TEA) (*American Psychiatric Association*, 2016).

No que se refere à etiologia, acredita-se que fatores genéticos estejam fortemente associados ao desenvolvimento de algum grau de autismo, embora seja

consenso que fatores ambientais, como o uso de certos medicamentos durante a gestação e infecções, desempenhem um papel expressivo. Além disso, é importante enfatizar que os indivíduos com

TEA podem apresentar comorbidades relevantes, como hiperatividade, epilepsia, e até mesmo distúrbios gastrointestinais (seletividade alimentar excessiva, por exemplo) (Griesi-Oliveira; Sertié, 2017).

Aspectos Neurológicos do Autismo

Sobre a sintomatologia do TEA, os aspectos neurológicos são de significativa relevância em relação às alterações na comunicação, na interação social e no comportamento. Nesse sentido, os indivíduos com TEA podem apresentar dificuldades em compreender e expressar gestos, expressões faciais e emoções, além de terem dificuldades em estabelecer relações sociais expressivas. Ademais, é comum que indivíduos com TEA tenham comportamentos restritivos e repetitivos, como interesses obsessivos por determinados assuntos ou movimentos estereotipados. Tais comportamentos podem ser uma forma de buscar previsibilidade e controle em um mundo que pode parecer confuso e imprevisível.

Sabe-se que, no que diz respeito aos aspectos neurológicos do autismo, existem diferenças na estrutura e no funcionamento do cérebro de uma pessoa com TEA em comparação com pessoas neurotípicas. Nesse sentido,

estudos científicos sugerem que há alterações na conectividade entre diferentes áreas cerebrais, bem como divergências na atividade cerebral durante tarefas sociais e emocionais (Griesi-Oliveira; Sertié, 2017; Ecker; 2015; Bookheimer; Murphy, 2015). Essas diferenças na estrutura e no funcionamento do cérebro em indivíduos com TEA têm sido amplamente investigadas para melhor compreender os mecanismos subjacentes ao transtorno. Pesquisas neurocientíficas têm revelado evidências consistentes de alterações na organização e na comunicação entre as regiões cerebrais envolvidas na percepção, na interpretação de emoções e nas habilidades sociais (Ecker; 2015; Bookheimer; Murphy, 2015). É importante ressaltar que o campo da neurociência do autismo ainda está em constante evolução, e novas pesquisas são necessárias para um melhor entendimento dessas diferenças neurais e seu impacto na manifestação dos sintomas do TEA.

Eixo Neuro-Intestinal: o Segundo Cérebro Humano

Desde o desenvolvimento embrionário, o cérebro humano e o sistema digestório compartilham inúmeras terminações nervosas, se autorregulando mutuamente. Ao longo do tempo, vários estudos foram conduzidos nessa área do conhecimento, permitindo uma maior elucidação da relação entre esses dois complexos sistemas. Nesse sentido, é seguro afirmar que o intestino humano desempenha o papel de segundo cérebro, influenciando tanto os processos emocionais quanto fisiológicos do corpo (Silva et al., 2020).

Com as informações atualizadas sobre o tema, entende-se que a relação entre o ecossistema bacteriano do organismo e o intestino transcende uma relação meramente harmônica no que tange a manutenção da homeostase, uma vez que desempenham um papel primordial no eixo cérebro-intestino. Pelas vias endócrina, nervosa e imunológica, a microbiota intestinal, conjunto de microrganismos que habitam o intestino, comunica-se com o sistema nervoso central por intermédio da síntese de compostos neuroquímicos; a exemplo do sistema serotoninérgico, que desempenha um grande papel na regulação das atividades emocionais. Além disso, a microbiota tem a capacidade de reduzir quadros inflamatórios de baixo grau, destacando seu efeito benéfico na relação cérebro-intestino (Tonini; Vaz; Mazur, 2020).

Em resumo, a microbiota intestinal é particularmente fundamental para a regulação e homeostase das atividades neurológicas. Tal importância é enfatizada pela diversidade de pesquisas que buscam reduzir prejuízos na função neurobiológica a partir de transplantes de microbiota entre seres humanos (Tonini; Vaz; Mazur, 2020).

Essas descobertas científicas apontam para a importância da saúde intestinal e do equilíbrio da microbiota como um fator crucial na manutenção do bem-estar emocional e fisiológico. O entendimento dessa complexa interação entre o cérebro e o intestino abre novas perspectivas para abordagens terapêuticas e intervenções que visam promover a saúde mental e a qualidade de vida. No entanto, ainda são necessárias mais pesquisas para compreender completamente os mecanismos subjacentes e explorar todo o potencial terapêutico dessa relação.

O Microbioma Humano: Um Universo Singular

O microbioma humano é um ecossistema complexo composto por uma vasta variedade de microrganismos, sendo mais abundante no intestino, especialmente no intestino grosso (Mimica, 2017). A composição desse microbioma inclui não apenas

bactérias, mas também fungos, protozoários e vírus. No entanto, as bactérias são os principais constituintes, e sua colonização é particularmente proeminente no cólon, onde são divididas em quatro principais filos: Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria e Actinobacteria (Thursby; Juge, 2017).

É notável que, em termos quantitativos, a quantidade de células bacterianas no organismo humano supera em aproximadamente 10 vezes a quantidade de células humanas. Há questionamentos na literatura científica acerca dessa razão de 10 microorganismos para 1 célula eucariota, se esse dado não estaria superestimado (Sender; Fuchs; Milo, 2016). De qualquer maneira, a quantidade de microrganismos que habitam o organismo humano é altamente expressiva. Esse microbioma começa a se formar já na vida intrauterina, com bactérias originárias da vagina, do intestino e da cavidade oral materna desempenhando um papel importante. Após o parto, a colonização microbiana no organismo aumenta significativamente, tanto em termos quantitativos quanto qualitativos, com um aumento na diversidade de gêneros e espécies bacterianas. Essa colonização é influenciada por uma série de fatores endógenos e exógenos (Mimica, 2017).

O estudo do microbioma humano tem ganhado destaque devido à crescente compreensão de seus variados benefícios para a saúde. Uma de suas funções notáveis é ocupar nichos no corpo humano, competindo com bactérias potencialmente patogênicas e dificultando sua proliferação. O equilíbrio microbiano é essencial para a homeostase do organismo, mas pode ser prejudicado por modificações no sistema imunológico, uso de antimicrobianos e aquisição de microrganismos mais virulentos. Isso pode favorecer infecções no hospedeiro. A perturbação do equilíbrio entre bactérias essencialmente simbióticas e bactérias patogênicas, levando à disbiose, está associada à gênese ou fisiopatologia de várias doenças, incluindo aquelas relacionadas ao eixo cérebro-intestino (Mimica, 2017).

Essas informações científicas destacam a importância do microbioma intestinal para a saúde geral do organismo e a necessidade de compreender sua composição e equilíbrio para prevenir e tratar diversas doenças. Estudos contínuos nessa área contribuem para avanços significativos na compreensão dos mecanismos subjacentes e no desenvolvimento de terapias direcionadas, visando ao restabelecimento da homeostase microbiana e ao bem-estar do indivíduo.

A Via Bidirecional de Causalidade: TEA *versus* Microbiota

Diante do cenário atual, os avanços constantes reforçam a existência de uma associação íntima existente entre a ocorrência do Transtorno do Espectro Autista e as alterações no microbioma do intestino humano. No entanto, ainda não há total clareza sobre a fisiopatologia dessa associação, uma vez que

a causalidade, ou seja, se as alterações na microbiota levam a inflamação e desequilíbrios no sistema imunológico, ou vice-versa, não é completamente evidenciada (Iglesias-Vázquez et al., 2020). Nesse contexto, serão abordadas ambas as perspectivas neste capítulo.

Distúrbios Gastrointestinais do TEA *versus* Microbiota Intestinal

Bilhões de microrganismos comensais habitam o corpo humano, sendo que boa parte coloniza o intestino logo após o nascimento. Ademais, considerando o funcionamento do eixo cérebro-intestino, é evidente que alterações na microbiota intestinal – as disbioses – podem ocasionar perturbações neurodesenvolvimentais, uma vez que afetam as funções imunes e, conseqüentemente, estimulam mecanismos inflamatórios prejudiciais ao sistema nervoso central (SNC). Nesse sentido, dentre os plurais motivos para a depleção do microbioma humano, destacam-se os fatores gastrointestinais, com ênfase na alimentação (Nandwana et al., 2022).

É amplamente reconhecida a importância da nutrição no desenvolvimento neuronal durante a infância. Em contrapartida, nos dias atuais, está aumentando

do a atenção dada à alimentação como influenciadora do declínio cognitivo, tanto em relação a dietas inapropriadas do ponto de vista nutricional, quanto ao envelhecimento do cérebro adulto e a prevalência de doenças neurológicas. Nesse contexto, uma dieta irregular pode prejudicar o funcionamento cerebral de várias maneiras, com destaque para a lesão celular em virtude da produção de citocinas pró-inflamatórias, moléculas sinalizadoras da migração dos fagócitos, que pode ter se iniciado pela disbiose intestinal, em função da morte de bactérias comensais. As citocinas em questão são especialmente a IL-6 e TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), mediadoras do processo inflamatório (Horn et al., 2022).

Sob tal contexto, é fundamental lembrar uma importante comorbidade dos portadores de algum grau de autismo:

alterações nos hábitos alimentares. Pesquisas comprovam que crianças com TEA apresentam até cinco vezes mais chances de desenvolver alguma alteração significativa em sua alimentação quando comparadas com crianças neurotípicas. A razão para os valores em questão está justamente na sintomatologia do TEA: essa população frequentemente desenvolve algum tipo de seletividade alimentar no sentido de aversão a alguma textura, cor, ou cheiro dos alimentos. Além disso, não é raro que pessoas com TEA relatem a ocorrência de constipação, diarreia, ou dor abdominal, uma vez que tais comorbidades gastrointestinais estão relacionadas com o maior comprometimento verbal e menor habilidade social. Por conseguinte, é de se imaginar que, em algum nível, crianças com TEA apresentarão disbiose, seja pela lesão direta ao seu microbioma, seja pela falta de pluralidade no desenvolvimento desse vasto ecossistema (Madra; Ringe; Margolis et al., 2020).

Em suma, devido às alterações gastrointestinais e alimentares observadas em indivíduos com TEA, são estabelecidas condições negativas às bactérias da microbiota intestinal, resultando na gênese de reações inflamatórias com produção de moléculas capazes de atravessar a barreira hematoencefálica, que protege o SNC e, desse modo, induzir processos lesivos no cérebro. Nesse aspecto, é inegável que haverá a exacerbação dos distúrbios neuronais típicos das pessoas com TEA em função desse potencial de inflamação, como também pela alteração do *status* imunológico em consequência da disbiose (Madra; Ringe; Margolis et al., 2020).

Distúrbios da Microbiota Intestinal como Marcadores Preditivos de TEA

Como já enfatizado, a disbiose e outras comorbidades gastrointestinais são frequentemente relatadas em indivíduos com TEA (Iglesias-Vázquez et al., 2020). Os estudos sobre o eixo intestino-cérebro sugerem que há uma forma de comunicação entre a microbiota e o cérebro subjacente a essa condição. Assim, é possível dizer que crianças com TEA possuem um perfil de desenvolvimento da microbiota intestinal distinto daquele presente nas crianças em desenvolvimento típico, podendo influenciar, inclusive, a gravidade da sintomatologia neurológica (Wan et al., 2022). Essa diferença inclui uma composição alterada do microbioma de pessoas com TEA, o qual é composto de forma mais abundante pelos filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes* e *Actinobacteria*, e pelos gêneros *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Clostridium*, *Faecalibacterium* e *Phascolarctobacterium*, além de uma porcentagem menor de *Coprococcus* e *Bifidobacterium* (Iglesias-Vázquez et al., 2020).

Em face disso, as duas principais questões relacionadas à disbiose em pessoas com desenvolvimento atípico da microbiota intestinal são a grande abundância de bactérias potencialmente patogênicas e a baixa presença de bactérias simbióticas. Desse modo, inúmeros mecanismos de toxicidade e inflamação com potencial de desregulação da homeostase intestino-cérebro são supostos. Isso é consistente com a maior abundância de *Clostridium* em crianças com TEA quando comparadas com crianças neurotípicas, de mesma faixa etária. Esses microrganismos liberam toxinas pró-inflamatórias que podem chegar ao cérebro através do fluxo sanguíneo, causando algum grau de comprometimento.

Apesar da complexidade etiológica do TEA, em relação à abordagem discutida neste capítulo, em suma, estima-se que uma menor abundância de bactérias simbióticas esteja relacionada, em algum grau, à ocorrência de TEA, como demonstrado na **Figura 1**. O microrganismo *Bifidobacterium*, presente em menor quantidade nas crianças com o transtorno, produz concentrações baixas de GABA, levando a um menor metabolismo do glutamato – principal neurotransmissor excitatório no cérebro. Logo, concentrações mais baixas de glutamato se correlacionam com a gravidade da ansiedade e distúrbios sociais e comportamentais típicos do TEA, podendo desempenhar um papel importante na patologia dessa condição (Ristori et al., 2019).

Nesse sentido, muito se tem pesquisado acerca da modulação da microbiota intestinal, a partir da avaliação individual do perfil bacteriano, como um regulador positivo no tratamento da sintomatologia autista. O uso de probióticos contendo cepas de *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* tem demonstrado melhorias no estado de humor, ansiedade, qualidade do sono e depressão, se tornando alvo de pesquisas com foco na terapia de pessoas com TEA atualmente (Ristori et al., 2019).

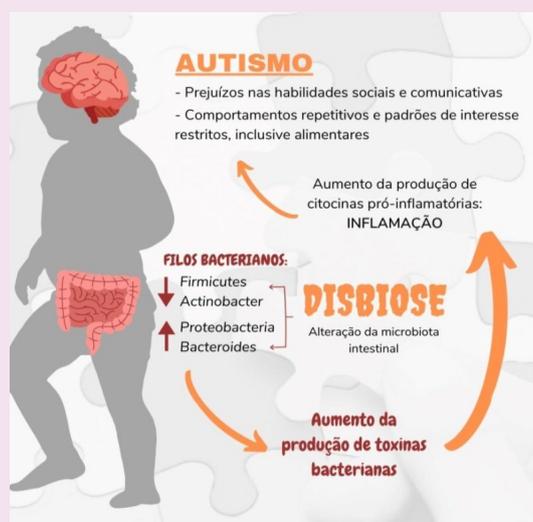


Figura 1 – Relação do eixo neuro-imuno-microbiano com o agravamento do quadro de crianças portadoras de TEA. Fonte: Autoria própria.

Em suma, os estudos recentes ressaltam a relação estreita entre a disbiose intestinal e o Transtorno do Espectro Autista. Crianças com TEA exibem um perfil distinto de microbiota intestinal, caracterizado por uma composição alterada que envolve um aumento de bactérias potencialmente patogênicas e uma diminuição de bactérias simbióticas. Essas alterações podem desencadear mecanismos de toxicidade e inflamação, afetando a comunicação entre o intestino e o cérebro, o que influencia a gravidade dos sintomas neurológicos. Compreender essa relação complexa pode abrir caminho para intervenções terapêuticas direcionadas à microbiota intestinal como uma abordagem promissora no manejo do TEA. No entanto, são necessárias mais pesquisas para um entendimento mais abrangente e o desenvolvimento de estratégias eficazes.

Referências Bibliográficas

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-5. São Paulo: Grupo A, 2016, Páginas 135 a 149. E-book. ISBN 9788582711835. Acesso em: 13 de abril de 2023.

ECKER, C.; BOOKHEIMER, S.Y; MURPHY, D.G. Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. *Lancet Neurol*, v.14, n.11, p.1121-1134, 2015.

GRIESI-OLIVEIRA, K.; SERTIÉ, A.L. Autism spectrum disorders: an updated guide for genetic counseling. *Einstein: São Paulo*, v.15, n.2, p.233–238, 2017.

HORN, J. et al. Role of diet and its effects on the gut microbiome in the pathophysiology of mental disorders. *Transl Psychiatry*, v.12, n.1, p.164, 2022.

IGLESIAS-VÁZQUEZ, L., et al. Composition of Gut Microbiota in Children with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, v.12, n.3, p.792, 2020.

MADRA, M.; RINGE, R.; MARGOLIS, K.G. Gastrointestinal Issues and Autism Spectrum Disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, v. 29, n.3, p.501-513, 2020.

MIMICA, M.J. Microbioma humano: conceito, principais características, e potenciais implicações patológicas e terapêuticas. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*, v.62, n.1, 2017.

NANDWANA, V. et al. The Role of Microbiome in Brain Development and Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, v. 27, n.11, p.3402, 2022.

RISTORI, M.V. Autism, Gastrointestinal Symptoms and Modulation of Gut Microbiota by Nutritional Interventions. *Nutrients*, v. 11, n.11, p.2812, 2019.

SENDER, R.; FUCHS, S.; MILO, R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, v.164, n.3, p.337-340, 2016.

SILVA, I.A., et al. Relação intestino-cérebro: desequilíbrio da microbiota intestinal como precursor de doenças gastrointestinais e doenças no sistema nervoso central (SNC). Campina Grande: Realize Editora, p. 456-470, 2020.

THURSBY, E.; JUGE, N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, v.474, n.11, p.1823-1836, 2017.

TONINI, I.G. DE O, VAZ, D.S.S., MAZUR, C.E. Gut-brain axis: relationship between intestinal microbiota and mental disorders. *Research, Society and Development*, v.9, n.7, p. e499974303, 2020.

WAN, Y. et al. Underdevelopment of the gut microbiota and bacteria species as non-invasive markers of prediction in children with autism spectrum disorder. *Gut*, v.71, n.5, p.910-918, 2022.

O Papel da Microbiota Intestinal na doença de Alzheimer: Uma Perspectiva Promissora



O Papel da Microbiota Intestinal na doença de Alzheimer: Uma Perspectiva Promissora

Andre Franco Marcaccini
Tainara de Faria Silva
Marileia Chaves Andrade

Aspectos Gerais da Microbiota Humana

A microbiota humana é composta por uma variedade de microrganismos, incluindo bactérias, fungos, vírus e protozoários, que habitam os sistemas do corpo humano. Esse microbioma é extremamente complexo e estima-se que contenha cerca de cem trilhões de microrganismos, podendo ocupar tanto a superfície externa (pele e genitália) quanto interna (boca e trato gastrointestinal) do corpo (Silva, 2019).

Nos últimos anos, pesquisas sobre esse tema têm se tornado de alta relevância, uma vez que a microbiota humana, especialmente a intestinal, desempenha um papel importante em diversos sistemas do organismo, incluindo o sistema imunológico, digestivo, metabólico e nervoso, mantendo uma forte comunicação com o cérebro por meio do nervo vago (Silva et al., 2020).

A formação da microbiota é um processo dinâmico que se inicia na vida intrauterina, com a presença de diversas bactérias presentes na placenta e transferência materno-fetal. A origem da microbiota está relacionada às colonizações da pele, vagina, cavidade oral e trato gastrointestinal. A composição, diversidade e metabolismo do microbioma humano passam por várias mudanças ao longo da vida, em resposta aos diferentes ambientes aos quais estamos expostos. O tipo de parto também desempenha um papel importante nesse aspecto, já que no parto vaginal, o neonato entra em contato com bactérias importantes para a

composição da microbiota intestinal, o que é diferente para aqueles nascidos por cesariana (Salas-Morales et al., 2009).

Diversos fatores ambientais influenciam a colonização inicial do organismo, como o aleitamento materno exclusivo, que é uma fonte de bifidobactérias importantes para a adaptação do trato gastrointestinal à função de digestão de alimentos sólidos (Salas-Morales et al., 2009). A diversidade da microbiota se expande rapidamente durante os primeiros cinco anos de vida e é menor na fase adulta, sofrendo regressão após os 60 anos de idade.

A Comunicação Cérebro-Intestino-Microbiota

A microbiota intestinal está relacionada a vários órgãos e sistemas do corpo humano, e muitas pesquisas têm investigado a associação do microbioma com o sistema nervoso central, comportamento e desenvolvimento de várias doenças.

A interação entre a microbiota intestinal e o cérebro ocorre por meio da atividade de estímulos neuroendócrinos e neuroimunes, que podem atuar de forma bilateral. Estudos têm demonstrado associações entre o eixo microbiota-cérebro e distúrbios neurológicos, como doença de Alzheimer, Parkinson e depressão. Os mecanismos de sinalização que percorrem o intestino até o cérebro incluem ácidos graxos de ca-

deia curta, ácidos biliares secundários e metabólitos de triptofano. Essas moléculas interagem diretamente com células enterocromafins, células endócrinas e o sistema imunológico da mucosa intestinal, por meio de vias periféricas, como o nervo vago. Como resultado, há a produção de diversas moléculas neuro-ativas como a serotonina, histamina e a norepinefrina (Lozano et al., 2018).

Mecanismos protetores contra agentes externos fazem parte do intestino de pessoas saudáveis, incluindo a junção de oclusão entre as células, os receptores *Toll-Like* (TLR) e o muco. Os receptores Toll-like (TLR) são um grupo de proteínas transmembrana que fazem parte do sistema imunológico inato e

desempenham um papel fundamental na identificação de patógenos microbianos, como bactérias, vírus e fungos. Os TLR são expressos em várias células do sistema imunológico, incluindo macrófagos, células dendríticas e células epiteliais. Quando um TLR se liga a um patógeno, desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que leva à ativação de fatores de transcrição e à pro-

dução de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas, que recrutam outras células imunes para combater a infecção. Além disso, os TLR podem reconhecer não apenas patógenos microbianos, mas também componentes celulares próprios que são liberados durante o estresse celular ou a morte celular programada, como o DNA e o RNA (Akira, 2004).

Aspectos Gerais da Doença de Alzheimer

O Alzheimer, ou Doença de Alzheimer (DA), caracteriza-se como um transtorno neurodegenerativo progressivo e fatal, que se manifesta pela deterioração cognitiva e da memória (Brasil, 2023). Inclui desorientação, amnésia e afasia (Nasser; Oron, 2021), comprometendo as atividades rotineiras do paciente, além de corresponder a uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e alterações comportamentais (Brasil, 2023).

A doença tem início com distúrbios no processamento de proteínas específicas do sistema nervoso central (SNC). Ou seja, fragmentos de proteínas que não são devidamente degradados durante as etapas químicas cerebrais geram estruturas conformacionais lesivas e tóxicas nos espaços intra e interneurônios, chamadas de agregados ou placas amiloides. Como consequência, ocorre a perda progressiva de células em regiões do cérebro, como o hipocampo, responsável pelo controle da memória, e o córtex cerebral, essencial

para a linguagem, o raciocínio, o reconhecimento de estímulos sensoriais, a memória e o pensamento abstrato (Brasil, 2023).

Embora a etiologia da doença degenerativa esteja correlacionada à deposição de placas β -amiloides, recentes publicações literárias com alto fator de impacto, vem elucidando novas perspectivas para a causa do distúrbio e colocando em debate as constatações anteriores (SCIENCE, 2019). Para além desse novo espectro em relação à causalidade da DA, estudos emergentes apontam para alterações significativas da microbiota intestinal em casos de doença de Alzheimer, mesmo em indivíduos com leves deficiências cognitivas, associando a disbiose à patogênese da DA (Nasser; Oron, 2021).

Nessa perspectiva, há uma hipótese sobre a relação direta da microbiota na doença de Alzheimer (Infecção Microbiana na DA) e outra hipótese acerca

das ações indiretas, intermediadas pelos eventos do envelhecimento do sistema imune, conhecido como imunossenescência (Agelucci et al., 2019).

Teorias que Abordam a Relação da Microbiota Intestinal com a Doença de Alzheimer

Em pacientes com DA, tem sido demonstrado que a infecção crônica com a bactéria *Helicobacter pylori* está associada à liberação de mediadores inflamatórios e também à diminuição do resultado do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), quando comparado com pacientes sem infecção pela bactéria. Além disso, foram descritos níveis séricos mais elevados de marcadores moleculares indicativos do depósito de proteína amiloide da doença, como A β 40 e A β 42, em pacientes com DA infectados por *H. pylori* e outras bactérias, como *Borrelia burgdorferi* e *Chlamydia pneumoniae*. Estudos recentes também têm demonstrado níveis elevados de polissacarídeos bacterianos em porções cerebrais de pacientes com DA (Zhao et al., 2017).

É importante considerar o papel da inflamação e/ou potencialização dos mecanismos desencadeadores da DA. Esse processo inflamatório pode estar relacionado a uma disbiose intestinal. Nessa condição, algumas espécies do microbioma intestinal produzem metabólitos em altas concentrações na circulação sistêmica, estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias e reduzindo a concentração da citocina anti-inflamatória IL-10. Esse conjunto de fatores inflamatórios atravessa livremente a barreira hematoencefálica, resultando na ativação das células da micróglia, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e promoção de estresse e neuroinflamação. Diante disso, sugere-se que as neurotoxinas produzidas pelas bactérias da microbiota, como aquelas produzidas por representantes do filo *Cyanobacteria*, possam ter um papel no surgimento e desenvolvimento da disfunção cognitiva na doença de Alzheimer (Athena, 2020). A **Figura 1** demonstra o eixo intestino-cérebro e a relação da microbiota intestinal com a resposta neuroinflamatória na doença de Alzheimer.

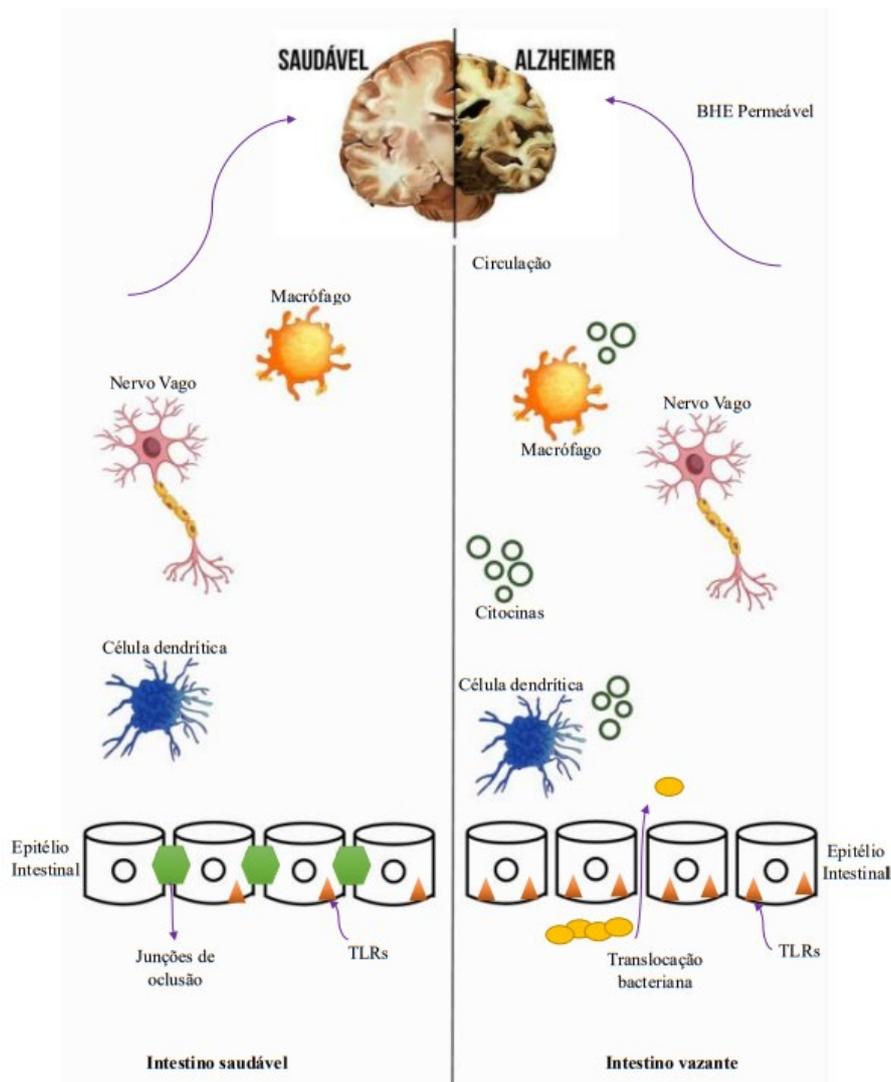


Figura 1 – Eixo intestino-cérebro e resposta neuro-inflamatória. Fonte: Adaptado de: Lin et al., 2019.

A hipótese da proteção antimicrobiana sugere que a alta produção de proteína β -amiloide e a formação de agregados no sistema nervoso central seriam uma resposta à presença de bactérias no tecido, exercendo, portanto, uma atividade antimicrobiana. No entanto, essa resposta teria uma ação contraditória, pois ao mesmo tempo em que traria benefício por isolar o microrganismo presente no tecido do SNC, também seria nociva, pois sua produção excessiva e cumulativa, no interior dos neurônios e nos espaços entre eles, representa um grande fator neurotóxico. No entanto, essa mesma hipótese também aponta para o papel da disbiose da microbiota intestinal na gênese da resposta inflamatória neurotóxica, reforçando, portanto, a importância do equilíbrio do microbioma para a saúde do organismo (Moir et al., 2018). A **Figura 2** exemplifica alterações microbianas e consequências imunológicas em pacientes com DA.

Explicação da Imagem:

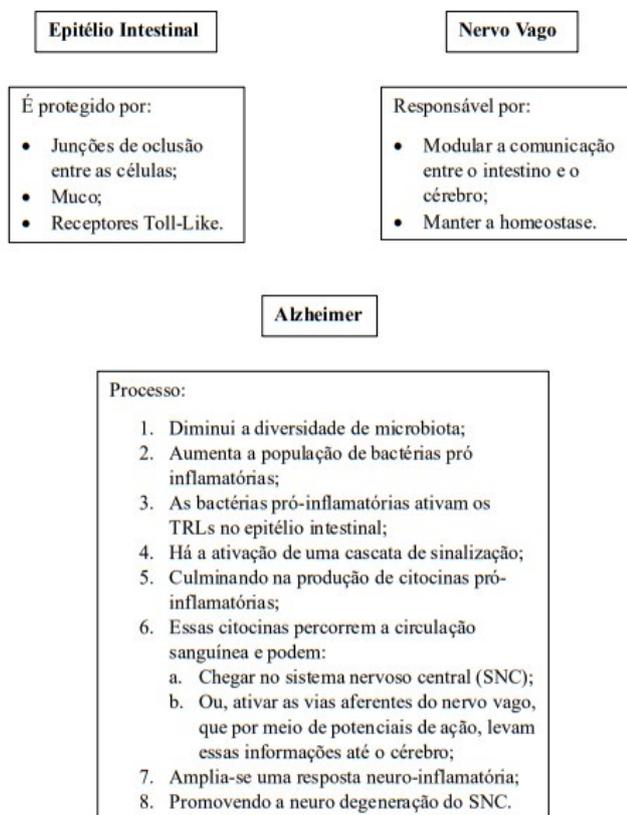


Figura 2 – Deficiência das Defesas Fisiológicas Intestinais no Alzheimer. Fonte: Adaptado de: Lin et al., 2019.

Conclusão

Diante das sólidas evidências teóricas e de pesquisas, é indiscutível o entendimento crescente sobre as doenças neurodegenerativas, como o Alzheimer, e suas conexões com as interações cérebro-intestino-microbiota e microbiota-sistema imune. Nesse contexto, torna-se imperativo direcionar investimentos para impulsionar o aprofundamento das informações acerca dos microrganismos e seus mecanismos de interação com o organismo humano. Com o avanço nessa área do conhecimento científico, há uma perspectiva promissora de desenvolver novos tratamentos para doenças desafiadoras, como o Alzheimer, que possuam melhorias significativas e maior eficácia, com redução dos efeitos colaterais associados. Dessa forma, investir nessa linha de pesquisa permitirá uma abordagem mais completa e abrangente para enfrentar os desafios impostos pelas doenças neurodegenerativas, trazendo esperança e qualidade de vida para milhões de pessoas em todo o mundo.

Referências Bibliográficas

- AKIRA, S.; TAKEDA, K. Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, v. 4, n. 7, p. 499-511, 2004.
- ANGELUCCI, F. et al. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, v. 16, n. 1, p. 108, 2019.
- ATENA EDITORA. Alterações na microbiota intestinal no desenvolvimento da doença de Alzheimer. Disponível em: <https://www.atenaeditora.com.br/catalogo/post/alteracoes-na-microbiota-intestinal-no-desenvolvimento-da-doenca-de-alzheimer>. Acesso em: 03 de abril de 2023.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Alzheimer. Brasília, DF, 2023. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer#:~:text=A%20Doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer%20\(DA,neuropsiqui%C3%A1tricos%20e%20de%20altera%C3%A7%C3%B5es%20comportamentais](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer#:~:text=A%20Doen%C3%A7a%20de%20Alzheimer%20(DA,neuropsiqui%C3%A1tricos%20e%20de%20altera%C3%A7%C3%B5es%20comportamentais). Acesso em: 03 abril 2023.
- LIN, C. et al. Microbiota-gutbrain axis and toll-like receptors in Alzheimer's disease. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, v.24, n.17, p.1309-1317, 2019.
- LOZANO, E. et al. Niveles de cadmio y plomo en sangre y factores de riesgo en una población urbana boliviana. *Revista de la Sociedad Boliviana de Química*, v. 5, n. 13, p. 75-86, 2018.
- MARTINEZ, D. C. L. Microbiota intestinal, disbiose, nutrição e doença de Alzheimer. 2019. 73 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Nutrição) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019.
- MOIR, R. D. et al. The Antimicrobial Protection Hypothesis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, v. 14, n. 12, p. 1602-1614, 2018.
- NASSER, Y.; ORON, M. An overview of the potential benefits and risks of probiotics in maternal and childhood nutrition. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, v. 62, n. 17, p. 2918-2935, 2021.
- SALAS-MORALES, S. H. et al. Modeling the concentration and deposition of PM10 in Mexico City using geographic information systems. *Acta Universitaria*, v. 19, n. 1, p. 92-102, 2009.
- SCIENCE MAGAZINE. Potential fabrication of research images threatens key theory of Alzheimer's disease. 2019. Disponível em: <https://www.science.org/content/article/potential-fabrication-research-images-threatens-key-theory-alzheimers-disease>. Acesso em: 03 abril 2023.
- SILVA, T. F. F. et al. Microbiota intestinal: relevância e influência na saúde humana. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas*, v. 19, n. 2, p. 195-202, 2020.
- ZHAO, Y. et al. Secretory Products of The Human GI Tract Microbiome and Their Potential Impact on Alzheimer's Disease (AD): Detection of Lipopolysaccharide (LPS) in Hippocampus. *Journal of Alzheimer's Disease*, v. 72, n. 2, p. 761-771, 2019.

Microbiota Intestinal e Esclerose Múltipla: Uma Relação Reveladora



Microbiota Intestinal e Esclerose Múltipla: Uma Relação Reveladora

Eduardo Costa Cunha
Matheus Wallace Lopes da Silva
Rafael Rodrigues da Silva
Marileia Chaves Andrade

Introdução

É amplamente reconhecido que as alterações na microbiota intestinal exercem uma influência significativa no desenvolvimento de doenças humanas, incluindo aquelas de natureza autoimune e neurológica (Tremlett; Fadrosch, 2019; Wang; Kasper, 2017). Estima-se que o corpo humano abrigue cerca de 10 vezes mais microrganismos, predominantemente bactérias, do que células eucarióticas próprias (Berer; Krishnamoorthy, 2017; Savage, 2018). A maior parte dessa comunidade microbiana, cerca de 90%, encontra-se

no trato gastrointestinal. Essa comunidade desempenha um papel crucial no organismo, desencadeando a síntese de vitaminas, influenciando a maturação e a modulação do sistema imunológico, e contribuindo para a resistência a infecções (Knight, 2020).

A Esclerose Múltipla é uma doença autoimune crônica cuja origem está associada a fatores genéticos e epigenéticos. É conhecido que infecções adquiridas, especialmente durante os primeiros anos de vida, podem atuar

como desencadeadores da doença (Siezen; Kleerebezem, 2011). Pesquisas recentes têm revelado a conexão entre a microbiota intestinal e a esclerose múltipla, demonstrando que as alterações na microbiota, decorrentes de infecções, se acumulam ao longo da vida e que a doença se manifesta com maior prevalência em adultos (Cantarel et al., 2015; Miyake et al., 2020).

A Esclerose Múltipla – Breve explanação

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica do sistema nervoso central (SNC) que se caracteriza como autoimune, neurodegenerativa, desmielinizante e inflamatória. É uma das doenças mais comuns em todo o mundo, afetando milhões de pessoas, principalmente adultos jovens (Cantarel et al., 2015; Miyake et al., 2020; Taveira, 2020). A EM é marcada por um curso progressivo e inflamatório, resultando na destruição da bainha de mielina e na degeneração dos axônios, o que leva à formação de lesões no SNC. Essas lesões tendem a se concentrar no nervo óptico, tronco cerebral, medula espinhal e substância branca periventricular (Amato et al., 2021).

A etiologia da Esclerose Múltipla (EM) ainda é desconhecida, e pesquisas genéticas estão atualmente focadas na identificação dos genes associados a um potencial risco de predisposição à EM. Além da influência genética, fatores ambientais desempenham um papel significativo na causa da EM. O tabagismo, a alimentação e a deficiência de vitamina D são apontados como possíveis desencadeadores da doença (Amato et al., 2021).

Na patogênese da Esclerose Múltipla (EM), os linfócitos T ativados desempenham um papel crucial, liberando mediadores inflamatórios, ativando a cascata inflamatória e causando alterações nas células endoteliais da barreira hematoencefálica (BHE). Um mediador chave nesse processo é a citocina interferon gama (IFN- γ), produzida pelos linfócitos T ativados da subpopulação Th1 (*T helper 1*). O IFN- γ estimula a ativação de macrófagos que produzirão proteases e fator de necrose tumoral (TNF, *Tumor Necrosis Factor*), favorecendo a destruição dos oligodendrócitos e desempenhando um papel significativo na progressão da doença (Amato et al., 2021).

As lesões presentes na EM englobam episódios de desmielinização no sistema nervoso central (SNC), resultantes de um processo inflamatório autoimune perivascular, além de alterações axonais progressivas que podem ter origem genético-degenerativa e/ou serem agravadas pelos episódios prévios de inflamação e desmielinização (Amato et al., 2021).

A Esclerose Múltipla e a Resposta Inflamatória Local

Uma pesquisa conduzida pela Universidade Britânica da Columbia identificou alterações na microbiota intestinal de crianças no estágio inicial da doença, em comparação com crianças saudáveis. Essas descobertas sugerem que o início da Esclerose Múltipla pode estar associado a mudanças sutis em alguns grupos microbianos, em vez de grandes alterações na composição geral da comunidade microbiana. Esse resultado é surpreendente, pois indica que a doença pode estar relacionada a modificações específicas e não generalizadas na microbiota intestinal (Correale; Hohlfeld; Baranzini, 2022).

Linfócitos Th17 são capazes de produzir quantidades significativas de citocinas da família IL-17, como IL-17A e IL-17F, ainda, expressam o receptor CCR6 cujo ligante, CCL20, expresso pelas células do plexo coroide, favorece a migração direcionada desses linfócitos para o sistema nervoso central (SNC), atravessando a barreira hematoencefálica (BHE) e chegando ao tecido cerebral. Essa interação tem sido associada ao desenvolvimento e progressão da Esclerose Múltipla. Estudos têm revelado um aumento na quantidade de células Th17 e nos níveis de IL-17A no tecido

cerebral de pacientes com EM, tanto durante lesões agudas como crônicas, em comparação com indivíduos saudáveis. Essas descobertas destacam a importância significativa das células Th17 no desenvolvimento e progressão da EM (Baecher-Allan; Kaskow; Weiner, 2018). Esses avanços científicos fornecem uma compreensão mais aprofundada das alterações na microbiota intestinal e da resposta imunológica na fisiopatologia da EM. No entanto, é importante ressaltar que mais pesquisas são necessárias para elucidar as complexas interações entre a microbiota, as células Th17 e o desenvolvimento da EM. Essa compreensão mais detalhada pode ampliar estratégias terapêuticas inovadoras no tratamento da doença. Pesquisas recentes evidenciam diversas funções da IL-17 na resposta inflamatória no sistema nervoso central, com significativo impacto sobre os astrócitos. Ativados pela IL-17, os astrócitos secretam grandes quantidades de quimiocinas e metaloproteínas da matriz, o recrutamento de células inflamatórias e ativando células residentes, intensificando a resposta inflamatória local (Gerdes; Yoon; Peters, 2020; Moreira, 2019)

Relação da Disbiose Intestinal com a Esclerose Múltipla

Estudos têm revelado diferenças na composição da microbiota intestinal entre pessoas com EM e indivíduos saudáveis (Jangi et al., 2016; Berer et al., 2011). Jangi e colaboradores (2016) observaram uma redução na diversidade e abundância de espécies bacterianas em pacientes com EM. Espécies promotoras de saúde, como as pertencentes ao gênero *Prevotella*, estavam em menor quantidade, enquanto espécies potencialmente patogênicas, como as pertencentes ao gênero *Akkermansia*, estavam aumentadas. Essas mudanças na microbiota intestinal foram associadas a maior inflamação e progressão da EM.

Estudos em modelo animal têm fornecido mais evidências sobre a relação entre disbiose bacteriana e EM. Berer e colaboradores (2011) demonstraram que a transferência da microbiota intestinal de camundongos saudáveis para os camundongos geneticamente modificados e predispostos ao desenvolvimento de EM experimental, atrasou o início e a progressão da EM nesses animais. Esses achados sugerem que a microbiota intestinal desempenha um papel importante no desenvolvimento da doença.

Os mecanismos pelos quais a disbiose afeta a Esclerose Múltipla (EM) ainda estão sendo amplamente investigados. Sabe-se que a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na regulação do sistema imunológico, e o desequilíbrio dessa microbiota pode levar a respostas imunológicas inadequadas e inflamação crônica, características da EM. Estudos recentes têm mostrado que certas espécies bacterianas, como as do gênero *Akkermansia*, podem modular a resposta imunológica e manter a integridade da barreira intestinal, que é crucial para prevenir a translocação de substâncias prejudiciais para o restante do organismo (Zhai et al., 2019; Wang et al., 2020). Essas descobertas têm implicações clínicas significativas, indicando que intervenções terapêuticas voltadas para a restauração de uma microbiota intestinal saudável podem ser promissoras no tratamento e prevenção da EM. Estratégias como o uso de probióticos, prebióticos e uma dieta adequada estão sendo investigadas como formas de modular a microbiota intestinal e melhorar o estado imunológico em pacientes com EM (Berer et al., 2011).

Apesar desses avanços, é importante ressaltar que a relação entre a microbiota intestinal e a EM ainda não é totalmente compreendida. São necessárias mais pesquisas para aprofundar nosso conhecimento sobre os mecanismos subjacentes e a influência da microbiota intestinal na fisiopatologia da EM. Além disso, o desenvolvimento de abordagens terapêuticas direcionadas à manipulação da microbiota

intestinal exigirá estudos clínicos rigorosos e personalizados para melhor avaliar sua eficácia e segurança.

Em suma, a fundamentação científica acumulada sugere fortemente a existência de uma relação entre a disbiose e a Esclerose Múltipla. As alterações na composição e função da microbiota intestinal podem contribuir para a origem e progressão da doença por meio de complexos mecanismos envolvendo respostas imunológicas e inflamação crônica. No entanto, são necessárias pesquisas contínuas para aprofundar nossa compreensão desses processos e abrir caminho para a descoberta de terapias inovadoras no tratamento da EM.

Referências Bibliográficas

AMATO, M.P. et al. Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability. *Mult Scler*, v.7, p.340-344, 2021.

BAECHER-ALLAN, C.; KASKOW, B.J.; WEINER, H.L. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*, v.97, n.4, p.742-768, 2018.

BERER, K. et al. Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*, v.479, n.1, p.538 – 541, 2011.

BERER, K.; KRISHNAMOORTHY, G. Microbial view of central nervous system autoimmunity. *FEBS Lett*, v.588, n.22, p.4207-4213, 2017.

CANTAREL, B.L. et al. Gut microbiota in multiple sclerosis: possible influence of immunomodulators. *J Invest Med*, v.63, n.5, p.729-734, 2015.

CORREALE, J.; HOHLFELD, R.; BARANZINI, S.E. The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. v.18, n.1, p.544-558, 2022.

GERDES, L.A.; YOON, H.; PETERS, A. Microbiota and multiple sclerosis. *Nervenarzt*, v.91,n.12,p.1096-1107, 2020.

JANGI, S. et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat. Commun*, v.7, n.1, p.1-11, 2016.

KNIGHT, R. *Follow your gut: the enormous impact of tiny microbes*. Simon & Schuster; New York, NY: 2020.

MIYAKE, S. et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis, with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVa and IV Clusters. *PLoS One*, v.10, n.9, p.1-23, 2020.

MOREIRA, B.B. et al. Lymphocytes T Helper 17 in Multiple Sclerosis: Regulation by Intestinal Microbiota. *J Neurol Exp Neurosci*, v.5, n.1, p.40-47, 2019.

SAVAGE, D.C. Microbial Ecology of the Gastrointestinal Tract. *Annu Rev Microbiol*, v.31, p.107– 33, 2018.

SIEZEN RJ, KLEEREBEZEM M. The human gut microbiome: are we our enterotypes? *Micro biotech*, v. 4, n.5, p.550–553, 2011.

TAVEIRA, F.M. Explicação sobre a Esclerose Múltipla. *Universidade Federal de Minas Gerais*, v.12, n.8, p.19-121, 2020.

TREMLETT, H.; FADROSH, D.W. Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis: a case-control study. *Eur J Neurol*, v.23, n.8, p.1308–1321, 2019.

WANG, Y.; KASPER, L.H. The role of microbiome in central nervous system disorders. *Brain Behav Immun*, v. 38, p.1–12, 2017.

WANG, L. et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumorigenesis by modulation of CD8+ T cells in mice. *Gut*, v.69, n.11, p.1988-1997, 2020.

ZHAI, Q. et al. A next generation probiotic, *Akkermansia muciniphila*. *Crit Rev Food Sci Nutr*, v.59, n.19, p.3227-3236, 2019.

Relação Entre a Microbiota Intestinal e a Etiopatogenia da Diabetes



Relação Entre a Microbiota Intestinal e a Etiopatogenia da Diabetes

Alanna Melo Polezel Urbano
João Guilherme Silva Costa
Maria Luzia Zani.
Marileia Chaves Andrade

A relação entre a microbiota intestinal e o diabetes é um tema de grande relevância na pesquisa em saúde, visto que ambos desempenham papéis significativos no funcionamento do organismo. Para compreender essa interconexão, é crucial definir esses dois elementos distintos (Patterson et al., 2016). O Diabetes Mellitus (DM) é uma síndrome multifatorial, caracterizada pela elevação crônica dos níveis de glicose no sangue, relacionada à disfunção da secreção de insulina ou à resistência à insulina. Essa comorbidade está fortemente associada a distúrbios no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas.

A microbiota, conjunto dos microrganismos que existem no organismo humano, é numerosa e diversificada, e é fundamental na manutenção da saúde. É formada principalmente por bactérias, e sua maior diversidade e abundância está no intestino (Kataoka, 2016). É de amplo conhecimento científico que alterações na microbiota estão associadas à gênese ou fisiopatologia de várias doenças.

Processos inflamatórios que resultam em alterações moleculares acabam contribuindo para disfunção metabólica e, por conseguinte, podem impactar resistência à insulina. Interessantemente,

uma disbiose, que representa um desequilíbrio de grupos microbianos no intestino, contribui para o aumento da permeabilidade intestinal, favorecendo a translocação do componente presente na parede celular de bactérias gram-negativas, os lipopolissacarídeo bacteriano (LPS), com consequente endotoxemia metabólica (Gomes et al., 2014).

A relação entre a microbiota intestinal e o DM está associada ao desequilíbrio de determinados filos bacterianos, decorrente, por exemplo, do consumo de uma dieta hiperlipídica, e aumento de oxidação de ácidos graxos no fígado e no tecido adiposo, gerando espécies reativas de oxigênio (Hasain et al., 2020). Além de outros impactos, isso leva a uma significativa redução na produção de muco no epitélio intestinal e alteração nas *tight junctions* (complexo multiproteico que faz a junção das células epiteliais), diminuído, portanto, a integridade da barreira intestinal (Allam-Ndouli; Castonguay-Paradis; Veilleux, 2020). Produtos e metabólitos bacterianos podem atravessar com maior facilidade a mucosa intestinal, nesse caso, gerando processos inflamatórios locais e sistêmicos. Outro fator importante a se considerar é que o consumo de elevadas quantidades de gordura gera um desequilíbrio microbiano, causando a morte de bactérias gram-negativas. Por conseguinte, irá resultar no aumento de LPS (Lipopolissacarídeo) no intestino, molécula presente na estrutura externa dessas bactérias. Há um impacto sobre a imunidade de mucosa, pois o aumento da permeabilidade intestinal e, conseqüentemente o incremento da translocação de LPS resulta na ativação de células da imunidade inata, como macrófagos e células dendríticas, resultando na síntese de óxido nítrico e de citocinas inflamatórias, com consequente fosforilação do substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1) em resíduos de serina, e, por conseguinte, em resistência à insulina (Malesza et al., 2021).

É notório que os mecanismos que associam a microbiota intestinal com o DM ainda precisam ser esclarecidos. Há uma possível via de relação entre a disbiose com o aumento da permeabilidade intestinal e da translocação de antígenos, que aumentam as respostas imunológicas e podem danificar as células β pancreáticas (Del Chierico et al., 2022). Destaca-se que pessoas com DM apresentam perturbações nas estruturas da barreira intestinal e maior quantidade de bactérias dos gêneros *Clostridium*, *Bacteroides* e *Veillonella*, e que crianças saudáveis apresentam uma microbiota intestinal mais variada e estável do que crianças que desenvolvem DM (Murri et al., 2013). Sendo assim, a manutenção de uma microbiota saudável parece reduzir a resposta imunológica e os processos inflamatórios, além de aumentar a secreção de IL-10, citocina anti-inflamatória.

Probióticos auxiliam na manutenção da homeostase da microbiota intestinal. De modo geral, os estudos apresentados mostraram que os probióticos podem trazer

benefícios como redução de citocinas inflamatórias, reforço da barreira intestinal, redução da incidência de DM, da glicemia da hemoglobina glicada e da destruição das células β pancreáticas, aumento da sensibilidade à insulina e da capacidade antioxidante (Li et al., 2021)

A modulação da microbiota intestinal parece ser eficiente na prevenção e tratamento da Diabetes mellitus tipo 1 (DM1) e Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mas os mecanismos moleculares associados a esses benefícios ainda devem ser esclarecidos. A crescente prevalência do diabetes nos leva a investigar além dos fatores já descobertos que desencadeiam a doença, como a genética, hábitos alimentares e sedentarismo. Assim sendo, buscamos a relação sobre o desequilíbrio da microbiota intestinal e o diabetes.

Dessa forma, estudos sugerem que as bactérias intestinais exercem um papel crucial no metabolismo do hospedeiro. Dentre os principais fatores que regulam a microbiota intestinal estão a dieta, fármacos, cirurgia bariátrica, probióticos e prebióticos. A microbiota intestinal, influenciada por estes fatores, pode modificar de forma positiva parâmetros metabólicos no hospedeiro. A alteração ocorre mediante a inibição de bactérias pró inflamatórias que estão correlacionadas ao desfecho do diabetes e pelo favorecimento na abundância de bactérias associadas a melhora do metabolismo da glicose, da insulina e ao aumento da produção de ácidos graxos de cadeia curta, além de mecanismos subjacentes. Portanto, desfechos como redução da obesidade e da inflamação de baixo grau, diminuição da resistência à insulina, regulação da glicose, modulação de hormônios intestinais e metabolismo de ácidos graxos são indicativos sólidos da relação entre o ecossistema intestinal e a melhora do controle metabólico na diabetes. Mesmo que alguns mecanismos ainda sejam contraditórios ou até mesmo incompreendidos, os estudos atuais fornecem evidências promissoras rumo a prevenção ou tratamento da doença a partir da modulação da microbiota intestinal.

Referências Bibliográficas

ALLAM-NDOUL, B.; CASTONGUAY-PARADIS, S.; VEILLEUX, A. Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability. *Int J Mol Sci*, v.21, n.17, p.6402, 2020.

DEL CHIERICO, F. et al. Pathophysiology of Type 1 Diabetes and Gut Microbiota Role. *Int J Mol Sci*, v.23, n.23, p.14650, 2022.

GOMES, A.C. et al. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutr J*, v.17, n.13, p.60, 2014.

HASAIN, Z. et al. Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential. *Front Cell Infect Microbiol*, v.5, n.10, p.188, 2020.

KATAOKA, K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease. *J Med Invest*, v.63, n.1-2, p.27-37, 2016.

LI, H.Y. et al. Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*, v.3, n.9, p.3211, 2021.

MALESZA, I.J. et al. High-Fat, Western-Style Diet, Systemic Inflammation, and Gut Microbiota: A Narrative Review. *Cells*, v.10, n.11, p.3164, 2021.

MURRI, M. et al. Gut microbiota in children with type 1 diabetes differs from that in healthy children: a case-control study. *BMC Med*, v. 21, n.11, p.46, 2013.

PATTERSON, E. et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J*, v,2, n.1087, p.286-300, 2016.

Microbiota Intestinal e sua Relação com a Obesidade



Microbiota Intestinal e sua Relação com a Obesidade

Aliny Zanelato Pereira Araújo,
Izabella Moreira Oppenheimer Ribeiro
Lóren dos Santos Carvalho
Marileia Chaves Andrade

Breve Introdução

Sabe-se que a obesidade é um problema de saúde mundial que cresce anualmente. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, em 2016, cerca de 650 milhões de pessoas eram obesas (Asadi et al., 2022). É notório que tal fato acarreta inúmeras doenças, tais como, diabetes, acidente vascular cerebral, distúrbios metabólicos e vários tipos de câncer, diminuindo a qualidade de vida e proporcionando problemas não só físicos, como mentais – que inclui depressão e ansiedade (Asadi et al., 2022). A definição de obesidade é

complexa, por ser uma doença multifatorial, mas, de modo geral, pode ser caracterizada por *superávit* energético, isto é, o indivíduo ingere mais energia do que gasta. Ao manter esse ciclo por um longo período, ocorre o acúmulo de gorduras nos adipócitos e, conseqüentemente, aumento ponderal (Fontané et al., 2018).

No trato gastrointestinal (TGI), a obesidade está associada a várias alterações, tais como, redução dos movimentos intestinais, supercrescimento bacteriano,

disbiose, perda de integridade da barreira intestinal, translocação bacteriana, refluxo gastroesofágico e alterações no eixo cérebro-intestinal (Oliveira; Hammes, 2016). Também há a influência dos fatores ambientais e, curiosamente, um estudo revelou que uma dieta ocidental rica em gordura e açúcar aumenta a abundância relativa de bactérias gram-positivas, Firmicutes, em detrimento das bactérias gram-negativas como Bacteroidetes, Actinobacteria e Proteobacteria (Machado et al., 2022).

A microbiota intestinal e o intestino atuam de modo simbiótico, visto que os microrganismos que habitam o TGI desempenham um papel essencial em muitos processos fisiológicos. A citar, a digestão de alimentos (fermentação de substâncias indigeríveis), absorção de eletrólitos e minerais, metabolismo de nutrientes, síntese de vitaminas (K, ácido fólico e B12), ácidos biliares e produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Além disso, também atuam na modulação da imunidade da mucosa intestinal, além do estímulo do crescimento epitelial, prevenção de microbiota patogênica e regulação da expressão do hospedeiro (Machado et al., 2022).

Diante disso, a sobreposição de condições disfuncionais, principalmente a alta ingestão de gorduras, acarreta uma disbiose da microbiota intestinal, interferindo no metabolismo e ocasionando aumento da adiposidade e baixo controle glicêmico (Amabebe et al., 2020). Tal fator, não somente predispõe à obesidade e a outras doenças, como também afeta o metabolismo geral do hospedeiro, regulando o apetite, a lipogênese, a gliconeogênese e induzindo processos pró-inflamatórios (Andrade et al., 2015; Cuevas-Sierra et al., 2019).

Eixo Intestino- Microbiota-Cérebro

Sabe-se que a microbiota intestinal é formada por, aproximadamente, 100 trilhões de microrganismos (Asadi et al., 2022). Há uma linha científica na proposta de que a criança nasce com o intestino estéril, iniciando sua colonização após o nascimento, com estabilidade por volta do 3º ano de vida. Durante todo o desenvolvimento humano a microbiota sofre influência de fatores endógenos e exógenos e alterações são observadas relacionadas à idade, hábitos alimentares e fatores ambientais, entre os quais a antibioticoterapia deve ser destacada (Machado et al., 2022). A microbiota intestinal também medeia a maturação do sistema imune de mucosa no estágio inicial da vida e, também, tem um papel fundamental na manutenção das funções imunes no organismo. Portanto, a simbiose entre esses dois complexos sistemas, microbiano e imune, é fundamental para a homeostase do organismo (Nell; Suerbaum; Josenhans, 2010).

O eixo intestino-microbiota-cérebro faz uma comunicação entre o ecossistema microbiano e o cérebro, com ampla funcionalidade, inclusive da homeostase do sistema nervoso central (SNC) e do sistema gastrointestinal (Cryan et al., 2019). Essa comunicação ocorre de maneiras específicas, dentre elas a ligação neural. As fibras nervosas de nervo vago são capazes de interligar cérebro e intestino, facilitando a comunicação entre eles. Essa interação é dividida em 4 níveis: o primeiro é o sistema nervoso entérico (ENS, *Enteric Nervous System*), constituído por células gliais intestinais, glânglio submucos e glânglios mioentéricos; o segundo, são os glânglios pré-vertebrais; o terceiro, envolve o núcleo do trato solitário (NTS) e núcleo motor dorsal do nervo vago, que recebem e projetam sinais das fibras aferentes e eferentes e; o quarto, por fim, são os centros superiores do cérebro. Os quimiorreceptores possuem grande importância nesse mecanismo, pois conseguem identificar estímulos como hormônios e neurotransmissores (Asadi et al., 2022).

O nervo vago é responsável por sinais descendentes do SNC para órgãos e tecidos viscerais, além de seu papel no metabolismo normal e na função do sistema imune. Essas vias descendentes para o intestino podem influenciar o ambiente intestinal e, eventualmente, exercer efeitos significativos sobre a microbiota intestinal (Terra et al., 2013). Dessa maneira, relacionando a obesidade com o complexo

e funcional eixo intestino-microbiota-cérebro, sabe-se que nutrientes dietéticos são convertidos em metabólitos plasmáticos pela microbiota intestinal, e incluem AGCCs, lactato, butirato, propionato, acetato, succinato, ácido gama-aminobutírico, dopamina e serotonina. Destaca-se que todos esses metabólitos têm funções importantes no eixo cérebro-intestinal (Machado et al., 2022; Van Son et al., 2021)

Os metabólitos influenciam na digestão de açúcares, sendo este quase totalmente utilizado como fonte energética nas células intestinais. Por essa razão, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) podem fornecer calorias adicionais quando oxidados pelo hospedeiro e favorecer o ganho de peso na forma de gordura corporal (Machado et al., 2022). Assim, os produtos metabólicos fazem a interação dos órgãos proximais ou interações indiretas com órgãos distantes. A ingestão de diferentes tipos de gordura pode aumentar a produção de AGCC, independentemente da quantidade de carboidratos e proteínas ingeridas (Coelho; Cândido; Alfenas, 2019). Além disso, os AGCC atuam como mediadores químicos que transmitem informações do lúmen intestinal – produzidas pela interação entre microbiota e células do hospedeiro – para o restante do corpo por meio de receptores presentes no epitélio intestinal.

Com isso, eles podem regular o metabolismo energético, a imunidade e a expansão do tecido adiposo, já que in-

teragem com os adipócitos por meio de dois receptores acoplados à proteína G: Gpr41 e Gpr43. Como consequência, promovem a formação de novos adipócitos e inibe a lipólise, o que explica o aumento ponderal e posterior obesidade (Stojanov; Berlec; Štrukelj, 2020).

Sistema Imune Como Um Elo Entre Intestino e o Cérebro

O intestino é o órgão que abriga a maior quantidade de células linfóides do corpo humano (Asadi et al., 2022). Investigações em níveis estrutural e celular, demonstram, em camundongos isentos de germes (GF, *Germ Free*), a predisposição ao desenvolvimento de algum tipo de imunodeficiência. As pesquisas, com animais GF demonstram uma queda no número de linfócitos Th17 e linfócitos T CD4 e CD8 na mucosa intestinal, além da redução de folículos linfóides isolados, lâmina própria e placas de Peyer. Curiosamente, quando os animais foram recolonizados com *Bacteroides fragilis* observou-se uma apropriada maturação do tecido linfóide associado ao intestino (Asadi et al., 2022; Round; Mazmanian, 2009).

Há vários mecanismos pelos quais a microbiota intestinal pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade. Um exemplo é o aumento da permeabilidade intestinal e da endotoxemia, mediada especialmente pelos lipopolissacarídeos (LPS), que são estruturas de bactérias gram-negativas (Oliveira; Hammes, 2016). As toxinas do TGI podem atravessar a barreira epitelial e alcançar a mucosa intestinal, entrando na corrente sanguínea e causando endotoxemia metabólica, principalmente o LPS (Machado et al., 2022). O rompimento da integridade epitelial pode ser causado pela diminuição da expressão do fator adiposo induzido pelo jejum, um inibidor da lipoproteína lipase circulante – enzima produzida pelo tecido adiposo, fígado e intestino que hidrolisa triglicerídeos – resultando em aumento do armazenamento de gordura no tecido adiposo branco. Isso contribui para o aumento da permeabilidade intestinal, elevando os níveis de LPS, e acarretando a ruptura da barreira intestinal, com consequente adipogênese, dando início a uma reação inflamatória no tecido adiposo, com aumento de produção de citocinas pró-inflamatórias (Oliveira; Hammes, 2016;

Machado et al., 2022). Portanto, os componentes microbianos do intestino, em determinadas condições, podem induzir resposta inflamatória no hospedeiro, uma vez que lipopolissacarídeos são reconhecidos por receptores em células do sistema imune de uma resposta inflamatória (Machado et al., 2022).

Conclui-se, que a ingestão crônica de dieta rica em lipídios leva à mudança no perfil da microbiota intestinal e pode aumentar significativamente a concentração plasmática de lipopolissacarídeos (Oliveira; Hammes, 2016; Machado et al., 2022). Sendo assim, regular a microbiota intestinal com uma dieta balanceada, com mudança no estilo de vida, abandono do sedentarismo, uso de prebióticos e probióticos ou com transplante de fezes, pode ser uma alternativa no manejo da obesidade. Diante disso, problemas como diabetes mellitus e hipertensão arterial, os quais são complicações do excesso de peso, seriam substancialmente reduzidos (Cuevas-Sierra et al., 2019).

Sistema Endócrino e sua Relação com o Intestino e Cérebro

A relação entre microbiota e sistema endócrino ocorre pela modulação do sistema neuroendócrino do cérebro, e por meio da produção de metabólitos semelhantes a hormônios por bactérias intestinais, e estes circulam no organismo alcançando outros órgãos (Cussotto et al., 2018).

A conexão do eixo intestino-microbiota-cérebro e sistema neuroendócrino tem sido realizada pela modulação da secreção hormonal ou pela produção direta de metabólitos bacterianos, AGCC, neurotransmissores e triptofanos (Asadi et al., 2022). Os AGCC, principalmente os ácidos butírico e o ácido propiônico, podem alcançar a circulação sanguínea e causar alterações no cérebro, afetando diferentes vias metabólicas, como o metabolismo da glicose, a síntese de catecolaminas e vias imunológicas, a exemplo a maturação da micróglia, o que pode desencadear mudanças fisiológicas e comportamentais (Asadi et al., 2022; Cussotto et al., 2018). Os AGCCs também afetam a secreção hormonal de células enteroendócrinas (EECs), pela ativação de alguns receptores específicos acoplados à proteína G, indução direta do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1), liberação do peptídeo YY (PYY) e liberação indireta de grelina (Asadi et al., 2022). Esses hormônios são responsáveis por comportamentos alimentares, incluindo mecanismos de saciedade, fome e apetite, o que explica a consequente evolução para a obesidade.

Somado a isso, a microbiota intestinal produz muitos neurotransmissores, especialmente catecolaminas, GABA (produzido principalmente por *Levilactobacillus brevis* e *Bifidobacterium dentium*) e triptofano, que podem afetar o hipotálamo, alterando a função neuroendócrina (Cussotto et al., 2018). Muitos desses neurotransmissores estão potencialmente associados a doenças psiquiátricas e neurológicas, como ansiedade, depressão, autismo e distúrbios neurodegenerativos (Möhler, 2012).

Por fim, de acordo com os autores de estudos descritos neste capítulo, é inadmissível que a obesidade não seja relacionada com a microbiota intestinal, visto que esta é capaz de interferir em todos os mecanismos fisiológicos do organismo, desde o eixo intestino-microbiota-cérebro até a relação com o sistema imunológico e neuroendócrino. Portanto, faz-se necessário a prevenção da obesidade na população e a promoção do conhecimento de como uma microbiota em simbiose é extremamente importante para que todas as ações e reações do nosso organismo sejam feitas da maneira correta.

Referências Bibliográficas

- AMABEBE, E. et al. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homoeostasis of energy metabolism. *Br J Nutr*, v.123, n.10, p.1127-1137, 2020.
- ANDRADE, V.L.A. et al. Obesidade e microbiota intestinal. *Rev Med Minas Gerais*, v.25, n.4, p.583-589, 2015.
- ASADI, A. et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal*, v.36, n.5, p.e24420, 2022.
- COELHO, O.G.L.; CÂNDIDO, F.G.; ALFENAS, R. De C.G. Dietary fat and gut microbiota: mechanisms involved in obesity control. *Crit Rev Food Sci Nutr*, v.59, n.19, p.3045-3053, 2019.
- CRYAN, J.F. et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Fisiol Ver*, v.99, n.4, p.1877-2013, 2019.
- CUEVAS-SIERRA, A. et al. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr*, v.1, n.10(suppl_1), p.S17-S30, 2019.
- CUSSOTTO, S. et al. The Neuroendocrinology of the Microbiota-Gut-Brain Axis: A Behavioural Perspective. *Front Neuroendocrinol*, v.51, p.80-101, 2018.
- FONTANÉ, L. et al. Influence of the microbiota and probiotics in obesity. *Clin e Investig en Arterioscler*, v.30, n.6, p.271-279, 2018.
- MACHADO, T. et al. Qual é a influência da microbiota na obesidade e em seu quadro inflamatório? *Rev. Méd. Paraná*, v.80, n.1, p.1-6, 2022.

MÖHLER, H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*, v.62, n.1, p.42-53, 2012.

NELL, S.; SUERBAUM, S.; JOSEPHANS, C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models.. *Nat Rev Microbiol*, v. 8, n.8, p.564-577, 2010.

OLIVEIRA, A.M., HAMMES, T.O. Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade. *Clin Biomed Res*, v.36, n.4, p.222-229, 2016.

ROUND, J.L; MAZMANIAN, S.K. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*, v. 9, n.5, p.313-323, 2009.

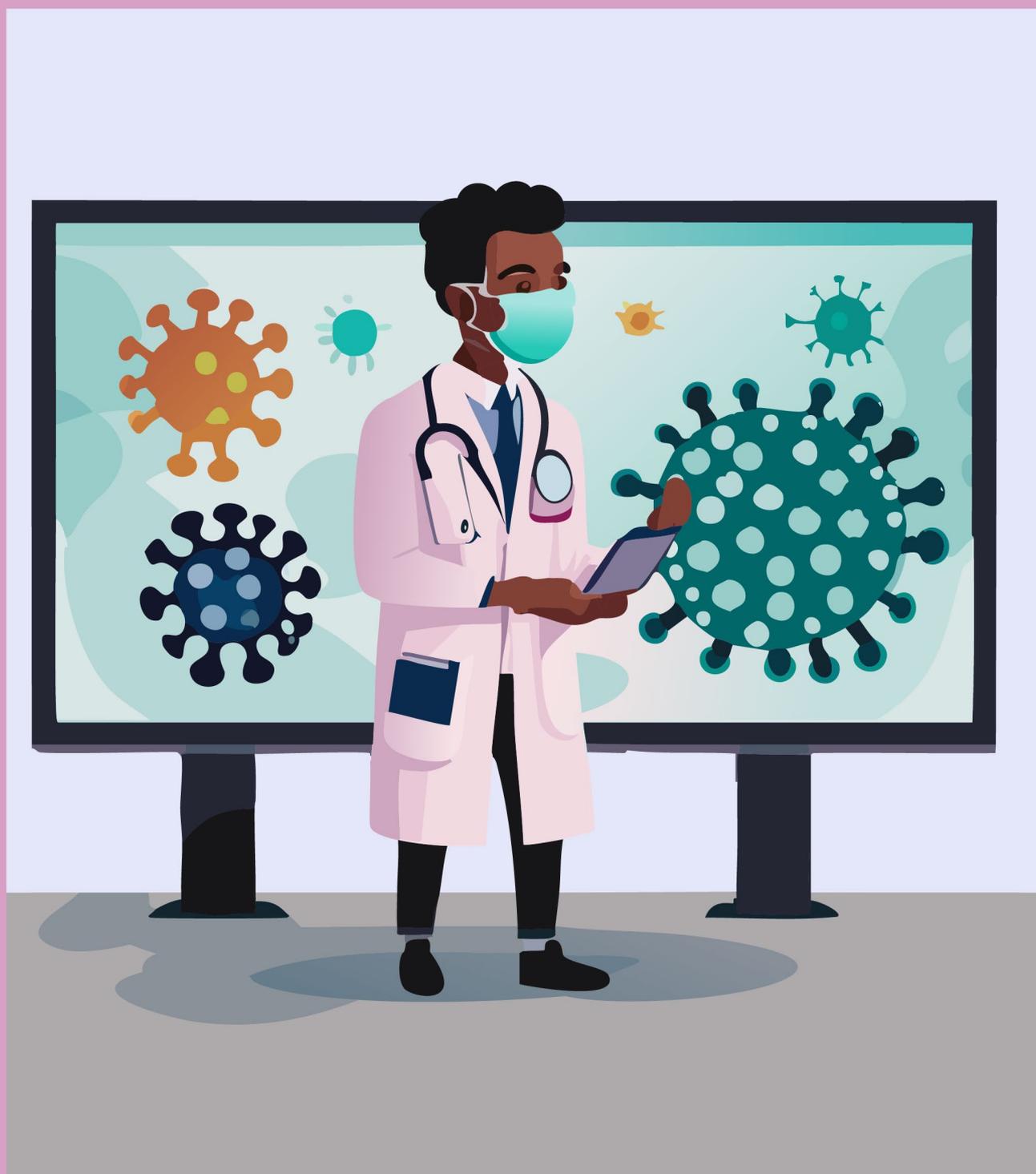
STOJANOV, S.; BERLEC, A.; ŠTRUKELJ, B. The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*, v.8, n.11, p.1-16, 2020.

TERRA, V.C. et al. Vagus nerve stimulator in patients with epilepsy: indications and recommendations for use. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, v.71, n.11, 2013.

VAN SON, J. et al. The role of the gut microbiota in the gut-brain axis in obesity: Mechanisms and future implications. *Int J Mol Sci*, v.22, n.6, p.1-19, 2021.

.

Microbiota Intestinal e COVID-19: Descobertas e Implicações



Microbiota Intestinal e COVID-19: Descobertas e Implicações

Eduarda Fernandes dos Reis
Marileia Chaves Andrade

Pandemia da COVID-19

A COVID-19 (*Coronavirus Disease-2019*) gerou uma crise de saúde global contínua causada pelo vírus SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2*), identificado pela primeira vez em Wuhan, China, em dezembro de 2019 (OMS, 2021). Essa doença infecciosa foi declarada uma pandemia global em 11 de março de 2020 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e durou um pouco mais de três anos, sendo decretado seu fim em 05 de maio de 2023 (OPAS, 2023).

A disseminação do vírus evoluiu de forma desenfreada, levando a casos graves e óbitos, sobrecarregando os

sistemas de saúde em vários países (OMS, 2021). De acordo com o relatório da OMS de 5 de maio de 2022, o número total de mortes diretas ou relacionadas à pandemia de COVID-19 entre 1 de janeiro de 2020 e 31 de dezembro de 2021 foi de aproximadamente 14,9 milhões, com um intervalo de confiança de 13,3 milhões a 16,6 milhões (OPS, 2022).

A elevada disseminação e transmissibilidade do vírus, juntamente com a incidência substancial de casos graves, que muitas vezes exigem suporte ventilatório invasivo devido a complicações como síndrome respiratória aguda,

pneumonia e hipoxemia refratária, têm mobilizado profissionais de saúde e pesquisadores em esforços significativos. Eles buscam avançar na prevenção, diagnóstico, tratamento e compreensão da COVID-19. A pesquisa e a prática clínica estão continuamente evoluindo para lidar com os desafios impostos por esta pandemia global.

Correlações Microbianas entre os Tratos Gastrointestinal e Respiratório

Há um crescente número de investigação científica no escopo dos efeitos das infecções virais pulmonares na microbiota intestinal, suscitando questões cruciais acerca dos mediadores de comunicação envolvidos, dos tipos de influência mútua e das possíveis interações entre esses sistemas biológicos paralelos. Estudos científicos têm demonstrado que essa relação simbiótica é mediada por diversos mecanismos intrincados, que englobam a troca de metabólitos, a comunicação entre sinalizadores biológicos e o papel fundamental das células do sistema imunológico (Budden et al., 2017; Kelly et al., 2018; Dang; Marsland, 2019). A resultante disbiose proveniente dessas interações pode perturbar a homeostase, aumentando a suscetibilidade a doenças tanto do trato respiratório quanto gastrointestinal, além de contribuir para a manifestação recorrente de sintomas sistêmicos em pacientes que enfrentam condições de saúde crônicas.

De acordo com o estudo realizado por Grooves e colaboradores em 2018, que utilizou modelos de camundongos infectados com vírus sincicial respiratório (VSR) e vírus influenza, foi observado que as infecções pulmonares virais têm um impacto significativo na composição da microbiota intestinal. Especificamente, essas infecções promovem o crescimento da população de Bacteroidetes e desencadeiam um estado de inflamação intestinal de baixa intensidade. Outras pesquisas também têm se debruçado sobre a capacidade do SARS-CoV-2, o vírus responsável pela COVID-19, em perturbar o equilíbrio da microbiota em ambos os tratos respiratório e gastrointestinal (de Oliveira et al., 2021; Zhang et al., 2020). Acredita-se que o desequilíbrio da microbiota seja um efeito secundário do processo inflamatório sistêmico desencadeado pela infecção viral, afetando a relação simbiótica entre o organismo e suas comunidades microbianas.

A compreensão dos mecanismos subjacentes a essa disbiose é de suma importância para o desenvolvimento de terapias fisiopatológicas de longo prazo para pacientes com COVID-19 (Zuo et al., 2020). Estudos têm consistentemente sugerido que pacientes com COVID-19 em estado grave frequentemente apresentam uma microbiota alterada e desregulada, caracterizada por níveis reduzidos de bactérias simbióticas.

Em uma pesquisa adicional, observou-se que pacientes em estado grave de COVID-19 exibem uma menor diversidade de bactérias em sua microbiota respiratória em comparação com indivíduos saudáveis.

A complexa relação entre a microbiota e a COVID-19 ainda é objeto de investigação, mas evidências sugerem que as alterações na composição bacteriana no intestino podem desempenhar um papel crucial na gravidade da doença. Um estudo publicado na revista *Gut* identificou que pacientes com COVID-19 que apresentavam sintomas gastrointestinais tinham níveis mais elevados de detecção viral nas fezes e exibiam uma microbiota intestinal mais desregulada em comparação com pacientes assintomáticos (Yeoh et al., 2021). A presença de sintomas gastrointestinais em uma parcela dos pacientes suscitou o interesse de pesquisadores na relação entre a microbiota intestinal e o eixo intestino-pulmão, com ênfase nas respostas imunológicas saudáveis ou patológicas em interação com o SARS-CoV-2.

As complicações gastrointestinais associadas à COVID-19, particularmente a ocorrência de diarreia, têm sido correlacionadas com uma diminuição na abundância e diversidade da microbiota intestinal, bem como um atraso na resposta imunológica ao SARS-CoV-2 (de Oliveira et al., 2021). Além disso, um estudo conduzido por Groves e colaboradores em 2018 revelou a presença de vírus replicantes, sobretudo em células epiteliais do trato gastrointestinal, que foram observados em biópsias do intestino delgado e grosso de pacientes infectados. Isso demonstra que o SARS-CoV-2 consegue alcançar o sistema gastrointestinal. Embora ainda haja incertezas quanto à via direta ou indireta que o vírus utiliza para atingir o intestino, é essencial considerar o impacto de sua presença na microbiota e a interação simbiótica com o sistema imunológico das mucosas.

Os pesquisadores também sugerem que endotoxinas, metabólitos da microbiota e citocinas pró-inflamatórias secretadas por linfócitos ativados no intestino podem potencialmente ingressar na corrente sanguínea e atingir o microambiente pulmonar. Essa relação bidirecional do eixo intestino-pulmão pode intensificar a inflamação pulmonar induzida pelo SARS-CoV-2 e causar alterações significativas na microbiota intestinal e sua simbiose com o organismo (de Oliveira et al., 2021).

A fundamentação baseia-se na interação bidirecional do eixo intestino-pulmão, em que o vírus, supostamente com preferência pelas células da mucosa pulmonar, desempenha um papel crucial. Essa relação é ilustrada na **Figura 1**. Nessa perspectiva, a microbiota específica de cada indivíduo, por meio da produção de metabólitos, tem a capacidade de influenciar a migração de precursores hematopoiéticos da medula óssea e a resolução da inflamação nos pulmões. Portanto, terapias adicionais

utilizando prebióticos e probióticos para restabelecer a microbiota intestinal têm despertado interesse na pesquisa das respostas imunológicas ao COVID-19 (de Oliveira et al., 2021).

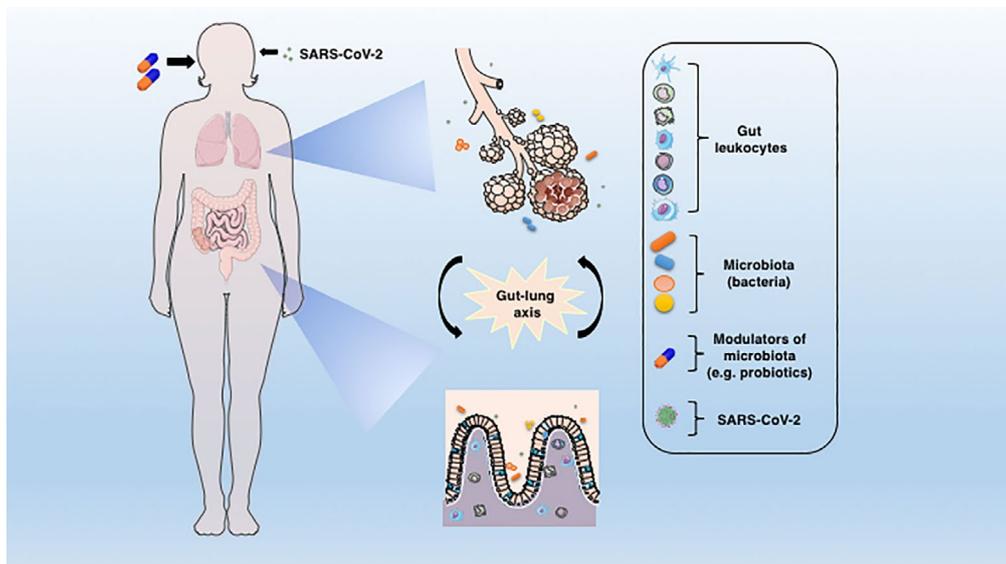


Figura 1 – Relação do SARS-CoV-2 com o eixo pulmão-intestino. Fonte: Oliveira et al (2021)

Referências Bibliográficas

BUDDEN, K. F. et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut–lung axis. *Nature Reviews Microbiology*, v. 15, n. 1, p. 55-63, 2017.

DANG, A. T.; MARSLAND, B. J. Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. *Mucosal Immunology*, v. 12, n. 4, p. 843-850, 2019.

GROVES, H. T. et al. Doença respiratória após infecção pulmonar viral altera a microbiota intestinal murina. *Frontiers in Immunology*, v. 9, 2018.

GROVES, H. T. et al. Respiratory Support in COVID-19: Challenges with the Splanchnic Circulation. *The Lancet Respiratory Medicine*, v. 9, n. 5, p. e64, 2021.

KEELY, S.; TALLEY, N. J.; HANSBRO, P. M. Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease. *Mucosal Immunology*, v. 11, n. 1, p. 943-955, 2018.

OLIVEIRA, G. L. V. et al. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Frontiers in Immunology*, v. 12, 2021.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Considerações no ajuste de medidas sociais e de saúde pública no contexto do COVID-19: orientação provisória. Genebra: OMS, 2021. 31 p. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/considerations-in-adjusting-public-health-and-social-measures-in-the-context-of-covid-19-interim-guidance>. Acesso em: 19 abril 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. A pandemia de COVID-19 permanece como emergência de saúde pública de importância internacional. Genebra, 2023. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/30-1-2023-pandemia-covid-19-permanece-como-emergencia-saude-publica-importancia>. Acesso em: 03 janeiro 2023.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. O excesso de mortalidade associado à pandemia da COVID-19 foi de 14,9 milhões em 2020 e 2021. 5 de maio de 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/5-5-2022-excesso-mortalidade-associado-pandemia-covid-19-foi-149-milhoes-em-2020-e-2021>.

YEOH, Y. K. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*, v. 70, n. 4, p. 698-706, 2021.

ZHANG, D. et al. The Cross-Talk Between Gut Microbiota and Lungs in Common Lung Diseases. *Frontiers in Microbiology*, v. 11, 2020. doi: 10.3389/fmicb.2020.00301.

ZUO, T. et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology*, v. 159, n. 3, p. 944-955.e8, 2020.

Microbiota intestinal e doenças:

ORGANIZAÇÃO
MARILEIA CHAVES ANDRADE