

# Microbiota intestinal e sistema imune

*uma simbiótica relação*

**Marileia Chaves Andrade**  
ORGANIZADORA



# Microbiota intestinal e sistema imune

*uma simbiótica relação*

---

ORGANIZAÇÃO  
**Marileia Chaves Andrade**

M626 Microbiota intestinal e sistema imune [livro eletrônico] :  
uma simbiótica relação / Organizadora Marileia Chaves  
Andrade. – Belo Horizonte, MG: Tradição Planalto,  
2021.  
77 p.: il.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

ISBN 978-65-86268-26-3 (PDF)

1. Sistema gastrointestinal – Microbiologia. 2. Medicina.  
3.Saúde. I. Andrade, Marileia Chaves.

CDD: 576

Elaborado por: Maurício Amormino Júnior – CRB6/2422

Informação bibliográfica deste livro, conforme a NBR 6023:2002 da  
Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)

Copyright © 2021

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.

Editor Executivo

**Ricardo S. Gonçalves**

Editora e Organizadora

**Marileia Chaves Andrade**

Projeto Gráfico

**Tradição Planalto Produções Visuais e Editoriais**

Capa

**This cover has been designed using resources  
from Freepik.com - created by pch.vector**

Ilustrações

**Freepik.com**

Produção

**Tradição Planalto Produções Visuais e Editoriais**

[www.tradicaoplanalto.com.br](http://www.tradicaoplanalto.com.br)

Tel.: +55 (31) 3226-2829

## SUMÁRIO

### **5** Apresentação

### **7** Prefácio

---

Capítulo 1

### **9** A Colonização Bacteriana no Início da Vida: A Formação da Microbiota Intestinal

Bárbara Pereira do Amaral  
Beatriz Cecília Fonseca  
Gabriela Modesto Campos  
Laura Lemos Carrasco

---

Capítulo 02

### **17** O Tipo de Parto e sua Influência no Microbioma e na Imunidade

Alice Machado  
Ana Laura Moterani  
Juliano Froder  
Matheus Costa

---

Capítulo 03

### **26** Os Diálogos do Corpo: Eixo Neuro-Imuno-Microbiano

Adler Alencar dos Santos  
Olavo de Melo Martins  
Pedro Carvalho Nogueira Incerpi

---

Capítulo 04

### **31** O Envelhecimento na Perspectiva da Microbiota Intestinal e suas Relações com a Imunossenescência

Beatriz Capóssoli  
Camila Vedovato  
Guilherme Neves  
Hugo Altomare  
Matheus Oliveira  
Pedro Costa



---

Capítulo 05

**41**

**Papel da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas**

Luís Flávio Pioltine  
Danilo Flávio Ozório  
Marina Ferreira Pereira  
Renan Rosa de Miranda

---

Capítulo 06

**51**

**Entendendo a Relação da Microbiota e Sistema Imune na COVID-19**

Fabiana Ferreira Veloso  
João Pedro Salati Nani Rinaldi  
Luciana Kanno  
Matheus Mendes Resende Ribeiro

---

CAPÍTULO 07

**59**

**Papel da Microbiota Intestinal na Diabetes**

Arthur Yudi Pavanelli Takayama  
Enzo Barreto Viana  
João Pedro Ansorge Lambert

---

Capítulo 08

**66**

**Terapia de Reposição Microbiana**

Ana Caroline Favacho do Valle Garcia  
Bianca Zucareli de Souza  
João Vitor Guedes Neto de Moraes  
Maria Eduarda De Paula e Silva

---

Capítulo 09

**72**

**Bacterioterapia Fecal**

Isabela de Fátima Prado Ferreira  
Marina Resende Diniz  
Mayara de Castro Mohallem



# Apresentação

Prezado leitor,

É com grande prazer que apresento a concretização de um projeto realizado a muitas mãos, literalmente! Esse e-book é resultado de uma proposta apresentada aos estudantes de medicina da disciplina eletiva “Microbiota e Sistema Imune” da Faculdade de Medicina de Itajubá (FMIT), que abraçaram a ideia e realizaram com esmero o aprofundamento científico nessa temática que integra a área de Ciências Biológicas e da Saúde.

Tão importante quanto compreender o papel do sistema imune na patogênese de doenças, é abordar a fisiologia da atividade imunológica, as interações/conexões que o sistema imune estabelece com o corpo e que ajudam na manutenção da homeostase do organismo. Assim se estabelece uma simbiótica e fundamental relação do sistema imune com esse coletivo de microrganismos que forma a microbiota, abundantemente distribuída nos locais de interface do corpo com o meio externo, principalmente no intestino. E, não por acaso, o intestino é também o maior órgão linfóide do organismo. Desse diálogo surgem interações, fenômenos e processos fundamentais para a homeostase e, por sua vez, quando em desequilíbrio contribuem para a etiopatogênese de várias doenças.

Esse e-book temático, portanto, é constituído por capítulos com revisões narrativas curtas, de livre pesquisa, mas com referências atualizadas sobre essa intrigante associação imuno-microbiana desde a vida intrauterina até o envelhecimento. Mas não para por aí! Os capítulos abordam relações do eixo neuro-imuno-microbiano e também práticas de terapia microbiana, como o não tão novo, mas com outra “roupagem”, transplante de fezes ou transplante da microbiota fecal. O objetivo é que as informações oferecidas em cada capítulo ajudem na divulgação de temáticas importantes, e despertem o estímulo para o

leitor seguir no aprofundamento com suas próprias buscas bibliográficas, naquilo que mais lhe despertar interesse.

Aos acadêmicos da disciplina de Microbiota e Sistema Imune do segundo semestre do ano de 2021 da FMIT, deixo aqui o meu sincero e profundo agradecimento por aceitarem esse desafio. Agradeço também à coordenação do curso de Medicina e Diretoria Acadêmica da Instituição.

Desejando uma boa leitura, despeço-me com gratidão!

***Marileia Chaves Andrade***

Editora e Organizadora

# Prefácio

O corpo humano é formado por unidades funcionais denominadas células. As células são consideradas a menor parte dos organismos vivos, sendo, portanto, elementos estruturais e funcionais que nos faz ser quem somos. Possuímos cerca de 30 trilhões de células humanas que trabalham de maneira integrada, com funções específicas. Bilhões delas formam o nosso sistema imune. Uma rede complexa formada por diferentes elementos, responsáveis por garantir a defesa do organismo e por manter o corpo funcionando em perfeito equilíbrio.

Mas “não estamos sozinhos”, em um corpo humano há também trilhões de microrganismos e a maioria das funções do corpo é realizada ou regulada pela microbiota.

Nessa relação tão surpreendente entre microbiota e o corpo humano, a primeira edição do e-book: Microbiota intestinal e Sistema Imune -uma simbiótica relação, traz capítulos permeados de temas atuais que nos mostram que somos “apenas” um invólucro. Estamos colonizados por tudo aquilo que nos ensinaram a ter medo: vírus, bactérias, protozoários, fungos. E essa colonização nos faz ser quem somos.

***Rodolfo Souza de Faria***

Professor da disciplina de Neurociências da FMIT



# A Colonização Bacteriana no Início da Vida: A Formação da Microbiota Intestinal

# A Colonização Bacteriana no Início da Vida: A Formação da Microbiota Intestinal

Bárbara Pereira do Amaral  
Beatriz Cecília Fonseca  
Gabriela Modesto Campos  
Laura Lemos Carrasco

## Introdução

A comunidade microbiana do trato gastrointestinal (TGI) de um recém-nascido (RN) é relativamente simples e pouco complexa, no entanto, o bebê passa por duas principais transições na infância ao longo dos três primeiros anos de vida, essenciais para o estabelecimento de uma microbiota intestinal estável semelhante à do adulto. A primeira acontece ao nascimento e durante a amamentação, a segunda ocorre com introdução de alimentos sólidos junto ao aleitamento.<sup>1-3</sup>

Acreditava-se que o feto crescia em um ambiente intrauterino estéril, porém, estudos recentes mostram que a composição da microbiota fetal inicia-se antes mesmo do nascimento, evidenciado pela detecção de microrganismos no líquido amniótico, cordão umbilical, placenta e no mecônio.<sup>2,4</sup> Além disso, a colonização da microbiota intestinal após o nascimento sofre influências do tipo de parto, idade gestacional, modo de alimentação, estilo de vida familiar, localização geográfica, fatores genéticos, assim como o uso de antibióticos.<sup>4</sup> Na **Figura 1**, é possível observar os principais fatores que influenciam a colonização da microbiota intestinal.



**Figura 1:** Fatores influentes na colonização inicial da microbiota intestinal. Fonte: autoria própria.

O papel da microbiota intestinal no organismo humano é vasto e complexo, citando (a) proteção do lúmen, impedindo a penetração de patógenos; (b) competição com agentes patogênicos, impedindo sua proliferação através da produção de metabólitos, alterações do pH, síntese de bacteriocinas e efeitos nas vias de sinalização celular; (c) maturação do sistema imune; e (d) digestão e absorção de nutrientes do bolo fecal. Percebe-se, portanto, que a instabilidade homeostática da microbiota reflete no processo de saúde-doença do indivíduo.<sup>1, 5- 8</sup>

## Colonização Intrauterina

Estudos em modelo animal permitiram observar a presença de bactérias intestinais da mãe no mecônio de RN, contradizendo a hipótese de que o ambiente intrauterino seria estéril em condições normais.<sup>2,4</sup> Assim sendo, hipóteses com fundamentação mecânica foram criadas para explicar como se dava a transmissão materno-fetal da microbiota, com migração de microrganismos dos nichos microbianos da mãe, principalmente vagina, microbiotas intestinal e oral.

Além da proposta de disseminação pela via hematogênica, há a necessidade de explicar melhor esse processo. Interessantemente, uma pesquisa recente demonstrou que as bactérias foram também translocadas do útero a partir de células mononucleares do intestino, com células dendríticas maternas invadindo o epitélio intestinal, captando e carregando bactérias do lúmen, alcançando a corrente sanguínea e chegando até a

placenta e líquido amniótico. Assim, o feto deglutiria esses microrganismos e iniciaria a colonização intestinal fetal.<sup>2</sup> A hipótese do útero colonizado foi reforçada pela observação de microrganismos comensais não patogênicos na placenta, como os *Tenericutes*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Fusobacteria phyl*, e *Proteobacteria* no líquido amniótico.<sup>4</sup> Essas observações são reforçadas por estudos que demonstram o predomínio dos filos *Proteobacteria* e *Firmicutes* nos primeiros dias de vida do RN.<sup>9</sup>

## Colonização extrauterina

É nessa etapa da vida que a microbiota intestinal é consolidada, ou seja, torna-se um ecossistema mais complexo e estável, composta principalmente por três filos bacterianos, *Firmicutes* (*Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae*), *Bacteroidetes* (*Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* e *Rikenellaceae*) e *Actinobacteria* (*Bifidobacteriaceae* e *Coriobacteriaceae*).<sup>1</sup> Além disso, o estabelecimento do microbioma no RN é fundamental na maturação do sistema imune.<sup>2</sup> O estabelecimento dessa microbiota sofre várias influências que serão discutidas a seguir.

## Tipo de parto

Bebês nascidos de parto vaginal (normal) são expostos à microbiota vaginal e fecal da mãe, de modo que a colonização da microbiota intestinal fetal se assemelha a da vagina, com representantes como *Lactobacillus* e *Prevotella*. Por outro lado, os bebês nascidos de cesariana terão microrganismos de origem da microbiota da pele da mãe, da equipe do hospital ou do ambiente hospitalar, como *Corynebacterium*, *Staphylococcus* e *Propionibacterium spp.*<sup>1,4,6</sup> Destaca-se que a microbiota de bebês nascidos por cesárea apresentam pouca complexidade comparada aos nascidos por parto normal.<sup>1,6</sup>

## Idade gestacional (Pré-termo x Termo)

A idade gestacional é um dos fatores responsáveis por variações na composição e na função da microbiota intestinal do RN. Essas variações têm sido associadas a doenças alérgicas e não alérgicas intimamente ligadas à disbiose microbiana transitória.<sup>2,6</sup> RN prematuros exibem acentuada disbiose microbiana neonatal que aumenta sua suscetibilidade à doença, principalmente à enterocolite necrosante.

## Amamentação x Fórmula

Alguns fatores pós-natais que contribuem para determinar uma vida saudável, como a dieta, possuem um papel essencial. Evidências crescentes dos efeitos da nutrição precoce são registradas na programação do desenvolvimento do indivíduo.

O aleitamento materno (AM) difere da alimentação por fórmula (AF) na concentração de nutrientes e na sua composição, principalmente pela presença exclusiva de fatores de crescimento, citocinas, imunoglobulinas e enzimas digestivas.<sup>2,6</sup> Logo, o AM exclusivo nos primeiros 6 meses de vida, e continuando por até mais de 2 anos de idade, é reconhecido como o padrão-ouro na alimentação do lactente pelas características únicas do leite humano (LH), tanto do ponto de vista nutricional, quanto pela promoção do seu desenvolvimento imunológico. A microbiota intestinal do RN caracteriza-se por alto grau de instabilidade, por baixa diversidade de espécies e altas taxas de fluxo bacteriano, somente adquirindo características similares às do adulto aos dois para três anos de idade, com o estabelecimento de uma dieta sólida variada.<sup>2,6</sup>

Bactérias anaeróbias facultativas, incluindo *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* e *Enterobacteria*, são os primeiros colonizadores do intestino levando à criação de um ambiente propício

ao crescimento de anaeróbios. Dessa forma, principalmente *Actinobacteria* e *Firmicutes*, irão predominar no TGI por um período.<sup>2,6</sup>

As bifidobactérias são as espécies mais encontradas em ambas as dietas, na maioria dos casos sem diferenças quantitativas significativas, mas alguns estudos relatam quantidades bem maiores em crianças que recebem AM.<sup>2,6</sup> Nos lactentes em AM, as *Actinobacterias* dominantes são representadas por espécies de *Bifidobacterium*, especialmente por *B. breve*, *B. longum*, *B. dentium*, *B. infantis* e *B. pseudocatenulatum*, e os *Firmicutes*, por bactéria produtoras de ácido láctico, *Lactobacillus*, *Enterococcus* e ainda espécies de *Clostridium*.<sup>2</sup> Lactentes alimentados com fórmulas tradicionais diferem pela abundância de *B. cantenulatum* e *B. adolescentis* que são tipicamente representantes das populações de adultos e o emprego de fórmulas suplementadas com prebióticos galacto- oligossacarídeos pode elevar os níveis de *Bifidobacterium* em geral.<sup>2</sup>

Ademais, em lactentes que recebem AF, são relatados níveis aumentados de *Atopobium*, que poderiam estar relacionados ao uso de antibióticos em mães submetidas a parto cesáreo.<sup>2</sup> A introdução dos alimentos sólidos também irá impactar significativamente o microbioma intestinal dos lactentes em AM pelo aumento de *Enterococci* e *Enterobacteria*, e pelo aparecimento de *Bacterioides*, *Clostridia* e outros *Streptococci* anaeróbios.<sup>2,6</sup>

## Uso de antibióticos

Os antibióticos são um dos tipos de fármacos mais prescritos no mundo devido à sua eficiência contra diversas infecções, porém esses medicamentos podem afetar significativamente a microbiota intestinal na idade pediátrica.<sup>9</sup> O uso de antibióticos afeta não somente a microbiota intestinal da criança apenas após o nascimento mas, também, pode influenciar na fase intrauterina, nos casos em que a mãe faz o uso desse tipo de fármaco durante o período da gravidez.<sup>2,9</sup>

Os efeitos causados pelo uso de antibióticos no feto durante o período gestacional podem ocorrer devido à disbiose da microbiota intestinal materna. Consequentemente, a exposição aos antibióticos durante a gravidez tem efeitos a curto prazo (como as anomalias congênitas) e a longo prazo para a criança em desenvolvimento (como a colonização tardia e/ou reduzida abundância de bactérias com propriedades benéficas, especialmente *Bifidobacteria* e *Lactobacillus sp.*).<sup>2,9,10</sup>

O uso de antibióticos pelas crianças justifica-se para o tratamento de infecções adquiridas nessa faixa etária. No caso de RN, sobretudo os prematuros, o TGI e o sistema imunológico ainda estão em processo de maturação, tornando-os mais suscetíveis a infecções resultando no uso de antibióticos, principalmente aqueles de longo prazo, tendo como consequência a diminuição da diversidade da microbiota comensal e o aumento do risco de enterocolite necrosante.<sup>2,9</sup> O tratamento com esses fármacos compromete a capacidade de excluir algumas bactérias patogênicas por mecanismos diretos (por exemplo, ativação de defesas imunes inatas da mucosa) e por mecanismos indiretos (esgotamento de nutrientes ou produção de substâncias que são diretamente tóxicas para as bactérias).<sup>2, 9,10</sup>

Com isso, percebe-se que os antibióticos são muito eficientes em combater a infecção, mas como efeito colateral, induzem uma resposta não desejada em outras partes do corpo, como alterações na microbiota intestinal. Isso é mais impactante em bebês e crianças, que nessa fase, estão mais suscetíveis a doenças e ainda com a microbiota e sistema imune em maturação.<sup>9</sup>

## Suspensão da amamentação

Os benefícios advindos do contato do bebê com o leite materno são inúmeros, pois contribuem para prevenção de infecções e proporcionam o correto desenvolvimento dos sistemas fisiológicos. Além disso, o leite materno contém substâncias que possibilitam o estabelecimento da microbiota intestinal, como proteínas, vitaminas, minerais, lipídios,

carboidratos, compostos bioativos, neutrófilos, macrófagos, linfócitos T CD4 e T CD8, lactoferrina, entre outros.<sup>9,10</sup>

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda-se a amamentação exclusiva até pelo menos os 6 meses de idade, assegurando-se, assim, que o bebê usufrua de todos os benefícios nutricionais presentes. É fato que quanto maior o tempo de amamentação, tanto melhor para o bebê, mas após esse primeiro semestre o bebê encontra-se em estágio apto à cessação da amamentação, resultando em uma mudança do estágio de maturação do microbioma, que passa rapidamente para uma fase de estabilidade, marcada por quantidades maiores de bactérias. Todavia, foi constatado por diversos estudos que a cessação da amamentação pela introdução precoce de alimentos sólidos na dieta do bebê pode causar instabilidade na comunidade microbiota.<sup>9,11</sup>

## Introdução de alimentos sólidos - Desmame

Quando bebê, a microbiota intestinal apresenta alto grau de instabilidade e somente adquire características semelhantes às do adulto a partir dos dois anos de idade, com o estabelecimento de uma dieta sólida variada. Por isso, os fatores relacionados a dieta e introdução alimentar influenciam no desenvolvimento do microbioma intestinal.<sup>2,11</sup>

Após o tipo de parto, a alimentação infantil é considerada fator crucial para o apropriado estabelecimento da microbiota intestinal.<sup>11</sup> O tipo de alimento seleciona e determina quais microrganismos colonizarão a microbiota infantil. Com a introdução dos alimentos sólidos aos 6 meses, há uma grande mudança na composição bacteriana do intestino. O primeiro contato ocorre a partir do desmame, em que há a transição do leite materno para a incorporação de uma dieta rica em matéria vegetal e animal.<sup>2,11</sup>

Finalizando, destaca-se que o acréscimo de alimentos considerados prebióticos favorecem e ativam o metabolismo de bactérias benéficas no TGI. dos quais fibras, carboidratos, vegetais, cereais integrais, com variedade de fibras como os oligossacarídeos, podem auxiliar estimulando o então estabelecimento de uma microbiota saudável.<sup>2, 9, 11</sup>

## Referências

1. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro G, Gasbarrini A, et al. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms* [Internet]. 2019 Jan 10;7(1):14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6351938/>
2. Chong-Neto HJ, Pastorino AC, Melo ACCDB, Medeiros D, Kuschnir FC, Alonso MLO, et al. A microbiota intestinal e sua interface com o sistema imunológico. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia* [Internet]. 2019 [cited 2021 Oct 4];3(4):406–20. Available from: [http://aaai-asbai.org.br/detalhe\\_artigo.asp?id=1048](http://aaai-asbai.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1048)
3. Mitchell CM, Mazzoni C, Hogstrom L, Bryant A, Bergerat A, Cher A, et al. Delivery Mode Affects Stability of Early Infant Gut Microbiota. *Cell Reports Medicine* [Internet]. 2020 Dec 22 [cited 2021 Oct 4];1(9):100156 Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666379120302032>
4. Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics* [Internet]. 2019 Feb [cited 2020 Jan 22];17(1):13–25. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1672022919300579>
5. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [Internet]. 2017 Nov 8;81(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>
6. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in new-born, child, and adult health. *Pediatric Research*. 2017 May 17;82(3):387–95.
7. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2010;107(26):11971–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20566857>
8. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, et al. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* [Internet]. 2017 Nov 8 [cited 2019 Oct 29];81(4). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706746/>
9. Pereira Torres BA. Microbiota intestinal infantil: fatores condicionantes e consequências para a saúde. Monografia (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra. Coimbra. 2017.
10. Costa DPP. Microbiota intestinal e disbiose em idade pediátrica: o que esperar no plano fisiológico?. Monografia (Mestrado Integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto. Porto. 2019.
11. Carvalho-Ramos II, Duarte RTD, Brandt KG, Martinez MB, Taddei CR. Breastfeeding increases microbial community resilience. *Jornal de Pediatria* [Internet]. 2018 May;94(3):258–67. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v94n3/0021-7557-jped-94-03-0258.pdf>



# O Tipo de Parto e sua Influência no Microbioma e na Imunidade

# O Tipo de Parto e sua Influência no Microbioma e na Imunidade

Alice Machado

Ana Laura Moterani

Juliano Froder

Matheus Costa

## Tipos de Parto e Formação da Microbiota do Recém-Nascido

Na literatura atual, há consenso que a escolha do tipo de parto tem influência sobre a saúde do recém-nascido (RN), tendo relação, sobretudo, na colonização da microbiota intestinal neonatal e, conseqüentemente, na maturação do sistema imune, compactuando, assim, para o desenvolvimento ou não de doenças autoimunes e alergias.<sup>1</sup> Assim, fatores como o tipo de parto, a amamentação, o uso de fármacos, como antibióticos, e o estresse, podem influenciar no desenvolvimento da microbiota.<sup>1</sup>

Apesar da importância extrema da microbiota, ainda é discutível como ocorre sua formação, principalmente no início da vida, e alguns trabalhos demonstram que a microbiota inicial se dá ainda na vida intraútero.<sup>2,3</sup> Contudo, um trabalho publicado por Kennedy e colaboradores (2021), em que coletaram o mecônio de 20 fetos, concluiu que a colonização gastrointestinal não ocorre antes do parto, e, portanto, todo o perfil da microbiota é adquirido após o parto. Mas esse tema ainda é bastante controverso, não havendo resultados contundentes que provem indubitavelmente que não há colonização intrauterina. Ainda destaca-se o papel da colonização microbiana na maturação do sistema imune do neonato, intensamente estimulado pela exposição inicial aos antígenos dos microrganismos, refletindo, quanti e qualitativamente na sua competência.<sup>1</sup>

No Brasil, o atual cenário obstétrico vem vivenciando uma epidemia cesariana, tanto no setor privado como público, acompanhado da falta de justificativa médica para esse aumento exacerbado.<sup>5</sup> Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), dados de

121 países revelam que a prevalência do parto cesáreo passou de 6,7% em 1990 para 19,1% em 2014.<sup>5</sup> O parto cesáreo é uma cirurgia que consiste na incisão abdominal, sob anestesia, e é responsável pela extração do feto por via abdominal. A cesariana, assim como todo procedimento cirúrgico, pode gerar complicações, as quais muitas vezes são subvalorizadas, como sofrimento agudo fetal e eclampsia, carregando, ainda questões médicas, socioculturais e financeiras.<sup>5</sup> É válido ressaltar, ainda, que nesse tipo de parto, as crianças têm maior risco de desenvolver distúrbios sistêmicos do tecido conjuntivo, do trato gastrointestinal e do sistema imunológico.<sup>1</sup>

Ainda, pode-se inferir que os RNs nascidos por cesária apresentam uma microbiota semelhante ao da pele materna e do ambiente hospitalar, com menor diversidade, sendo constituída, principalmente, de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium* e *Klebsiella*.<sup>1</sup> É válido ressaltar que, segundo estudos de Reyman e colaboradores (2019), a amamentação não compensou a falta de *Bifidobacterium* em RNs nascidos por cesária.<sup>1,6</sup>

Vale destacar que a cirurgia cesariana, quando indicada em condições de gestações complicadas, reduz as taxas de natimortalidade entre neonatos e a mortalidade materna.<sup>7</sup> Portanto, a realização desse procedimento deve ser sempre justificada a partir de critérios clínicos como em casos de placenta prévia, hiperglicemia materna não controlada ou de posicionamento fetal não adequado.<sup>6</sup> Já o parto instrumental, fórceps ou ventosa, não é mais realizado pois não há evidências que tais procedimentos tragam benefícios, podendo até acarretar riscos e complicações para a saúde materna e fetal.<sup>8</sup>

O parto vaginal, ou parto natural, ocorre quando o RN nasce espontaneamente, entre a 37 e 42 semanas, e através desse procedimento, o primeiro contato do RN se dá com os microrganismos encontrados na região vaginal, como as bactérias *Bifidobacterium* e os *Lactobacillus*, essenciais na maturação do sistema imune do RN e na manutenção imune durante todo o desenvolvimento humano.<sup>9</sup> Nesse sentido, Pinto Coelho e colaboradores (2021) apresentam o período neonatal como uma janela crítica para a maturação do sistema imune a partir da influência microbiana advinda do tipo de parto.<sup>1</sup> Estudos mostram que uma microbiota ideal, rica em *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, é capaz de induzir células T reguladoras (Treg) que participam da modulação da atividade imunológica.<sup>1,9</sup> É sabido, também, que subprodutos da fermentação bacteriana, por exemplo alguns ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), atuam como agentes estimuladores da atividade imunomoduladora ou imunossupressora dos Treg, influenciando na tolerância imunológica e na regulação de inflamações.<sup>1,10</sup> Ademais, a microbiota atua por competição de metabólitos e substratos no meio intestinal, limitando a colonização de patógenos, em um processo conhecido como “resistência à colonização”.<sup>1,11,12</sup>

Portanto, fica evidente a íntima relação entre a via de parto e o desenvolvimento da microbiota neonatal, bem como a maturação do sistema imunológico da criança, que por sua vez refletirá no desenvolvimento ou não de enfermidades na vida adulta. Por isso, faz-se necessário fomentar linhas de pesquisas que estudem essa importante e complexa relação, uma vez que ainda há muitas lacunas a serem elucidadas.

## Microbiota no Parto Vaginal

Sabe-se que, com relação ao nascimento por parto vaginal, o desenvolvimento e a colonização da microbiota do recém-nascido tornam-se mais estáveis no início de sua vida ao comparar-se com bebês que nasceram de parto cesáreo. Nesse sentido, o parto vaginal confere aos recém-nascidos uma maior colonização por *Bifidobacterium spp.*, associada à promoção da saúde, defesa contra patógenos e redução de microrganismos com potencial patogênico, como *Enterococcus* e *Klebsiella spp.*, encontrados em maior abundância em bebês que nasceram de parto cesáreo.<sup>1,6</sup> Ademais, é possível entender que a composição da microbiota dos neonatos que nasceram de parto vaginal e de parto cesariano apresentar maior grau de diferenciação a partir da semana de vida. Essa observação demonstra que há uma possível ligação entre o modo de nascimento e a suscetibilidade a infecções, uma vez

que crianças nascidas de parto cesáreo apresentam maiores taxas de infecções respiratórias no primeiro ano de vida.<sup>1,6,10</sup>

No que se refere aos neonatos nascidos por parto vaginal, nos primeiros trinta dias de vida, percebe-se que há maior concentração de *Lactobacillus*, *Bacteroides* e *Bifidobacterium*, semelhante à microbiota vaginal materna, e esse grupo bacteriano auxilia na capacitação do sistema imune e no desenvolvimento de mecanismos de tolerância imunológica.<sup>1,6</sup> Por outro lado, recém-nascidos de parto cesáreo apresentam maior concentração de microrganismos como *Staphylococcus*, *Clostridium*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Enterococcus*, abundantemente presentes no ambiente hospitalar e, conforme estudos, podem alterar o mecanismo da maturação da microbiota dos bebês, semelhante ao que acontece decorrente do uso de antibióticos. Interessantemente, constatou-se que a amamentação não foi capaz de compensar a escassez de *Bifidobacterium spp.* nestes recém-nascidos e que, portanto, sua microbiota apresenta maior semelhança à microbiota da pele materna e à microbiota do ambiente hospitalar.<sup>1,6,9,10</sup>

## Implicações Imunológicas da Escassez da Microbiota Vaginal

Estudos constataam que a presença de *Bacteroides spp.*, classificados como fatores importantes para a regulação da imunidade intestinal é mais significativa, nos primeiros meses de vida, em crianças que nasceram por parto vaginal em comparação às que nasceram por parto cesariano.<sup>1,6</sup> Agrava-se pelo fato de que a escassez de *Bacteroides spp.* dificulta o estabelecimento de mecanismos tolerogênicos e, assim, contribui para maior probabilidade de desenvolvimento de inflamação crônica e obesidade, futuramente, nos indivíduos.<sup>1</sup> Ressalta-se também que a presença de *Bifidobacterium*, nos primeiros meses de vida, possivelmente está associada a um risco mais baixo de desenvolvimento de eczema e de infecções respiratórias. Em contraste, uma menor concentração de *Bifidobacterium* e de *Lactobacillus* pode apresentar relação com o surgimento de alergias pediátrica, como demonstrado em indivíduos com asma crônica, que a presença de *Bifidobacterium* encontrava-se deficiente. Além do mais, no que se refere ao surgimento de doenças infecciosas e ao tratamento estabelecido, constatou-se que há um risco mais baixo de prescrições de antibióticos para crianças nascidas por parto vaginal em seu primeiro ano de vida.<sup>1,6,10</sup>

Dessa forma, entende-se, pois, que a transmissão materna durante o parto vaginal é imprescindível para que ocorra a colonização, nos primeiros meses de vida, por espécies como *Bifidobacterium spp.* e *Bacteroides*, associadas à saúde intestinal da criança, e não devidamente encontradas em bebês nascidos por parto cesariano. Sugere-se que um possível mecanismo de ação protetor de *Bifidobacterium* seja o aumento do pH local e de AGCC no intestino, promovendo a saúde intestinal.<sup>1,6,9,10</sup>

Importante destacar que o estímulo da amamentação em mulheres que deram à luz por parto cesáreo, e o uso de fórmulas de leite que contém probióticos não foram capazes de reverter a falta de *Bifidobacterium* nos bebês. Em oposição a este fato, verificou-se que neonatos nascidos por parto cesáreo e amamentados pela mãe, apresentavam tais bactérias em menor quantidade quando comparados aos bebês que nasceram por parto vaginal e amamentados com fórmulas lácteas. Nesse sentido, é válido destacar que o atraso no estabelecimento de *Bifidobacterium* pode resultar em impactos significativos na vida da criança e em sua saúde futuramente.<sup>1,6</sup>

## Microbiota Fisiológica no Parto Cesáreo

A microbiota, como discutido ao decorrer deste capítulo, tem fundamental importância desde o nascimento até, principalmente, no primeiro ano de vida, como na suscetibilidade de infecções respiratórias.<sup>6</sup>

Assim como em um parto vaginal, o parto cesáreo tem sua contribuição quanto aos microrganismos que colonizam o recém-nascido. Desse ponto de vista, é crucial a análise desta microbiota, pois, pequenas mudanças ocasionadas pelo tipo de parto podem desencadear mais efeitos negativos do que positivos para o bebê.<sup>13</sup> Cada vez mais evidências apontam que a formação da microbiota intestinal está intimamente relacionada com o parto e como as mudanças destes microrganismos afetam a saúde na infância do recém-nascido.<sup>13,14</sup>

Como já discutido anteriormente, no parto vaginal, bactérias da vagina da mãe são as principais colonizadoras do trato gastrointestinal da criança, tais como *Bifidobacterium* spp, *Lactobacillus* e *Prevotella*.<sup>15</sup> Por outro lado, no parto cesáreo, microrganismos presente na pele da mãe, como *Staphylococcus* ou *Corynebacterium* spp., ou até mesmo representantes da microbiota ambiental hospitalar, como no caso da *Klebsiella*, podem ser encontrados na microbiota intestinal do recém-nascido.<sup>15,16</sup> Apesar disso, ao longo do desenvolvimento, a prevalência das bifidobactérias continua a aumentar no TGI da criança, independente da via de parto, vaginal ou cesáreo.<sup>16</sup> Além disso, outro fator que altera essa microbiota, variando entre uma colonização microbiana normal simbiótica ou uma colonização em desequilíbrio, disbiose, é o consumo alimentar, principalmente ao se comparar o leite materno com fórmulas lácteas prontas.<sup>17</sup>

## Microbiota Intestinal do Parto Cesáreo: Benefícios e Malefícios

O impacto de uma cesárea sobre a vida do bebê começa poucas horas após o nascimento, dependendo do perfil de microrganismos colonizadores. No entanto, importante destacar que a discrepância microbiota que coloniza o TGI do neonato, relacionada com o tipo de parto, é minimizado ou mesmo desaparece aos seis meses de idade, quando há inclusão de alimentos sólidos na dieta.<sup>18</sup>

Porém, outros fatores externos podem influenciar e quebrar o equilíbrio simbiótico entre os microrganismos que colonizam o TGI do recém-nascido. A soma entre fatores positivos e negativos vai determinar se a balança da microbiota irá prevalecer no sentido simbiótico ou disbiótico. Dentre estes fatores, citam-se o estilo de vida da mãe, a dieta materna e até

quais antibióticos a progenitora entrará em contato.<sup>19</sup>

No caso da disbiose, pode haver importantes prejuízos para o recém-nascido. Como aponta Seki e colaboradores (2021), neonatos prematuros e nascidos por parto cesáreo apresentaram uma maior quantidade de *Klebsiella*, possivelmente associada com dano cerebral nos pacientes.<sup>16</sup> Ainda, como a microbiota tem ação direta no desenvolvimento do sistema imune<sup>20</sup>, algumas doenças de etiologia imunológica, como diabetes *mellitus* tipo 1 e dermatite atópica podem estar intimamente relacionadas à disbiose.<sup>21</sup>

## Disbiose na Microbiota de Recém-Nascidos

Estudos recentes caracterizaram fatores genéticos, o ambiente pré-natal e o modo de parto como elementos determinantes do microbioma do recém-nascido. Na sequência, fatores pós-natais, como antibióticos, dieta ou exposição ambiental, influenciam o desenvolvimento da microbiota e do sistema imune do bebê.<sup>24</sup>

Devido a importância do tipo de parto na formação da microbiota do bebê, estratégias que possam restaurar ou mesmo fornecer esses elementos em RN nascidos de parto cesáreo, são cada vez mais consideradas. Abordagens eficazes para transferir a microbiota materna para os RN ou, mais importante, o estabelecimento de quais espécies microbianas-chave são importantes nesse

período, poderá maximizar os benefícios da colonização em bebês nascidos de cesariana.

Destarte, o estado de disbiose tem sido relacionado a várias patologias e muitas estratégias terapêuticas destinadas a restaurar o equilíbrio do ecossistema intestinal são implementadas. Essas estratégias corretivas, mesmo que circunstanciais, incluem a administração de probióticos, prebióticos e simbióticos. Sob esse aspecto, o parto é um processo complexo que não pode ser totalmente recuperado por procedimentos, e engloba vários fatores além da mera transmissão de micróbios da mãe para o bebê.<sup>22,23,25</sup>

## Referências

1. Pinto Coelho GD, Arial Ayres LF, Barreto DS, Henriques BD, Cardoso Prado MRM, Dos Passos CM. Acquisition of microbiota according to the type of birth: An integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2021;29.
2. Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile? *Res Microbiol*. 2008;159(3):187–93.
3. Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, Moya A, Ballester F, Francino MP. Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(2):198–211.
4. Kennedy KM, Gerlach MJ, Adam T, Heimesaat MM, Rossi L, Surette MG, et al. Fetal meconium does not have a detectable microbiota before birth. *Nat Microbiol* [Internet]. 2021;6(7):865–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-021-00904-0>
5. Princisval L. Influência do tipo de parto com a composição da microbiota intestinal infantil até os seis meses de idade: uma revisão sistemática de literatura, considerando o papel do aleitamento materno. Rio de Janeiro, 2020.
6. Reyman M, van Houten MA, van Baarle D, Bosch AATM, Man WH, Chu MLJN, et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13014-7>
7. Sass N, Whang SM. Dados epidemiológicos , evidências e reflexões sobre a indicação de cesariana no Brasil. *Diagnóstico e Trat*. 2009;14(4):133–7.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. *Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. – 5. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. 302 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).*
9. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz J V., Ramiro-Garcia J, Habier J, Herold M, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-07631-x>
10. Wang M, Monaco MH, Donovan SM. Impact of early gut microbiota on immune and metabolic development and function. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2016;21(6):380–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2016.04.004>
11. Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G. Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat Immunol*. 2013;14(7):685–90.
12. Oozeer R, Van Limpt K, Ludwig T, Amor K Ben, Martin R, Wind RD, et al. Intestinal microbiology in early life: Specific prebiotics can have similar functionalities as human-milk oligosaccharides. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(2).

13. Lyu L, Zhou X, Zhang M, Liu L, Niu H, Zhang J, et al. Delivery Mode Affects Intestinal Microbial Composition and the Development of Intestinal Epithelial Cells. *Front Microbiol.* 2021;12(August):1-12.
14. Zhuang L, Chen H, Zhang S, Zhuang J, Li Q, Feng Z. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics, Proteomics Bioinforma.* 2019;17(1):13-25.
15. Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(26):11971-5.
16. Seki D, Mayer M, Hausmann B, Pjevac P, Giordano V, Goeral K, et al. Aberrant gut-microbiota-immune-brain axis development in premature neonates with brain damage. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2021;1-15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.08.004>
17. O'Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT. The Influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants. *Nutr Metab Insights.* 2015;8:1-9.
18. Mesa MD, Loureiro B, Iglesia I, Gonzalez SF, Olivé EL, Algar OG, et al. The evolving microbiome from pregnancy to early infancy: A comprehensive review. *Nutrients.* 2020;12(1):1-21.
19. Chong CYL, Bloomfield FH, O'Sullivan JM. Factors affecting gastrointestinal microbiome development in neonates. *Nutrients.* 2018;10(3):1-17.
20. Kamada N, Seo SU, Chen GY, Núñez G. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(5):321-35.
21. Underwood MA, Mukhopadhyay S, Lakshminrusimha S, Bevins CL. Neonatal intestinal dysbiosis. *J Perinatol* [Internet]. 2020;40(11):1597-608. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-020-00829-2>
22. Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat Med.* 2016;22(3):250-3.
23. Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, Trancassini M, Passariello C, Pantanella F, Schippa S. Rebuilding the Gut Microbiota Ecosystem. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 7 ago 2018; 15(8):1679. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph15081679>
24. Tamburini S, Shen N, Wu HC, Clemente JC. The microbiome in early life: implications for health outcomes. *Nature Medicine* [Internet]. Jul 2016; 22(7):713-22. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm.4142>
25. Navarro-Tapia E, Sebastiani G, Sailer S, Almeida Toledano L, Serra-Delgado M, García-Algar Ó, Andreu-Fernández V. Probiotic Supplementation during the Perinatal and Infant Period: Effects on gut Dysbiosis and Disease. *Nutrients* [Internet]. 27 jul 2020; 12(8):2243. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu12082243>



# Os Diálogos do Corpo: Eixo Neuro-Imuno-Microbiano

# Os Diálogos do Corpo: Eixo Neuro-Imuno-Microbiano

Adler Alencar dos Santos

Olavo de Melo Martins

Pedro Carvalho Nogueira Incerpi

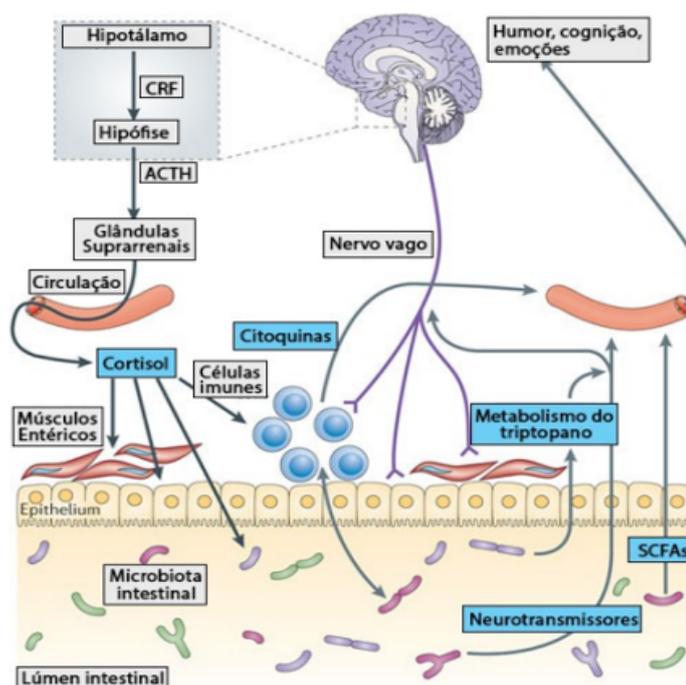
A microbiota intestinal está estritamente ligada ao sistema nervoso central (SNC), influenciando no seu funcionamento. Assim, uma manutenção adequada da microbiota tem se mostrado muito importante no manejo de doenças do SNC. O eixo cérebro-intestino-microbiota é um sistema que permite o compartilhamento de informações e funções entre cérebro e intestino, estabelecendo uma via bidirecional de comunicação. Os mecanismos envolvidos neste processo ainda não estão totalmente esclarecidos, mas ao que se sabe, incluem vias endócrinas, neurais, imunológicas e metabólicas.<sup>1</sup>

Estudos apontam o nervo vago como via de comunicação entre intestino e cérebro. Algumas bactérias presentes no intestino humano produzem substâncias neuroestimuladoras, por exemplo triptofano, que é um aminoácido essencial para a produção de serotonina no SNC, além de ácido gama aminobutírico (GABA), dopamina, acetilcolina e noradrenalina. Porém, é pouco provável que eles atuem a nível central, devido ao fato de que não conseguem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), apesar de possivelmente conseguirem chegar na circulação sanguínea. Sendo assim, seu possível efeito cerebral se dá de maneira indireta através do sistema nervoso entérico (SNE).<sup>1</sup>

Além do nervo vago, o intestino está ligado ao SNC pelos sistemas simpático e parassimpático. A informação pode entrar por três localizações diferentes: a medula espinhal, o núcleo do trato solitário (NTS) bulbar e órgãos circunventriculares. Após chegar no sistema nervoso autônomo central, a informação será integrada e uma resposta formulada. A excitabilidade dos neurônios sensoriais do intestino, localizados dentro do plexo mioentérico do SNE, depende da microbiota normal comensal para realizar um funcionamento apropriado (Silva et al., 2019 apud Neufeld et al., 2011). A síntese de

componentes neuroativos, citada anteriormente, necessita de substratos oriundos da dieta.<sup>1</sup> Essa interessante interação está exemplificada na **Figura 1**.

A microbiota intestinal bem desenvolvida está fortemente relacionada com o a maturação cerebral, visto isso, surgem hipóteses de que a desregulação desta primeira, denominada disbiose, pode resultar em disfunção cerebral.<sup>1</sup> Disfunções na microbiota causam hiperativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que logo em seguida é interrompido, e assim a síntese de citocinas pró-inflamatórias ocorre acentuadamente e resulta em ruptura da barreira intestinal.<sup>2</sup>



**Figura 1** - Mecanismos envolvidos na comunicação bidirecional do eixo intestino-cérebro. Fonte: Landeiro, AVLR, 2016. 6

Quando ocorre disbiose, fungos e bactérias patogênicas se proliferam com mais facilidade, resultando em maior produção de toxinas que induzem processos inflamatórios (Silva et al., 2019 apud Brandt et al., 2006). Por exemplo, a depressão é uma doença multifatorial, ligada a desordens endócrinas, metabólicas, imunes e nervosas. Porém, está cada vez mais evidenciado que há uma grande relação entre a microbiota e este distúrbio. Isso ocorre devido a capacidade da microbiota estável atenuar inflamações de baixo grau observadas em pessoas portadoras de depressão e ansiedade.<sup>2</sup> Estresse mental ou causado por inflamação intestinal é capaz de induzir disbiose.<sup>3</sup>

A microbiota é responsável pela homeostase periférica e sua disfunção pode também estar associada ao surgimento de esclerose múltipla.<sup>1</sup> Visto todas essas alterações resultantes da disbiose, o uso de probióticos e prebióticos, têm sido muito indicado para pacientes

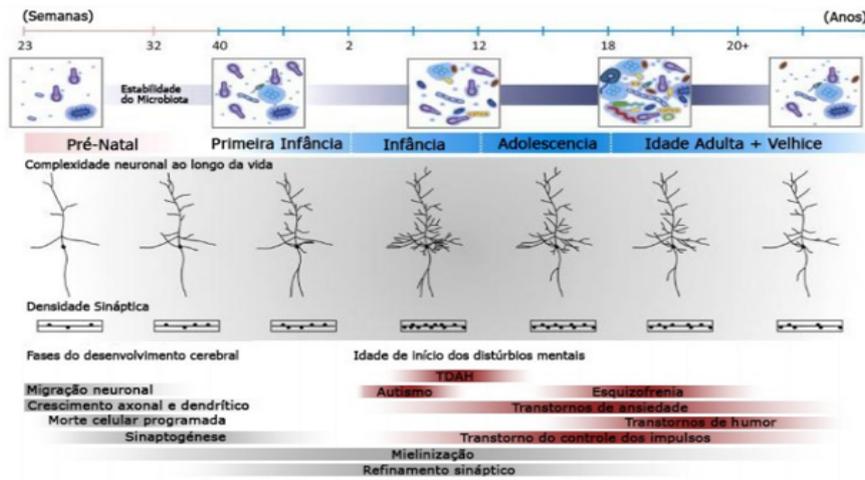
com ansiedade, estresse e depressão, por reestabelecerem a composição da microbiota intestinal e reduzirem a secreção de cortisol.<sup>2</sup> Estudos em modelo animal têm demonstrado que o desequilíbrio da microbiota intestinal interfere em sinalização do nervo vago e, conseqüentemente, tais alterações resultam na baixa produção de proteínas pelo hipocampo. O uso de probióticos favoreceu a reestabelecimento da homeostase do microbioma intestinal. Ademais, estudos recentes sugerem que a aplicação oral de probióticos atua na imunorregulação intestinal reforçando a manutenção da homeostase microbiana.<sup>4,5</sup>

É importante ressaltar que tais questões pesquisadas e debatidas, sugerem que elementos estruturais das bactérias probióticas atuam como imunoestimuladores e, entre outros mecanismos, aumentam consideravelmente a secreção de anticorpos na mucosa e também fornecem estímulos sistêmicos no baço.<sup>5</sup>

Por todo o exposto, fica evidente a contribuição do eixo neuro-imuno-microbiano na gênese de doenças mentais. A microbiota funcional e definitivamente estável é excepcional para o bom funcionamento do organismo. Em contrapartida, a disbiose intestinal influencia negativamente, contribuindo para a transmissão de estímulos prejudiciais ao longo do eixo neuro-imuno-microbiano, favorecendo o surgimento de alterações no SNC. Portanto, fatores como o estresse

amplificam e afetam tal microbiota e tais composições.<sup>5,6</sup>

Atualmente, existem pesquisas que sugerem e indicam que o eixo neuro-imuno-microbiano tem uma forte relação com as fases do desenvolvimento do sistema nervoso humano durante a embriogênese. Certos eventos podem ser capazes de definir o estado atual de saúde mental, além de aspectos importantes nas fases posteriores, seja na infância, adolescência ou fase adulta (**Figura 2**). As fases da infância e adolescência são consideradas períodos cruciais para o dinamismo do desenvolvimento do cérebro e da microbiota. Portanto, alterações precoces e mais intensas podem acarretar profundas modificações do eixo, o que afeta a saúde e causa predisposição para distúrbios que favorecerão patologias relacionadas ao sistema nervoso como a depressão, autismo, esquizofrenia, Alzheimer, Parkinson entre outras que envolvem a capacidade motora e cognitiva.<sup>5,6</sup>



**Figura 2** - Relação entre desenvolvimento neurológico e microbiano ao longo da vida e a relação com doenças mentais. Fonte: Landeiro, AVLRL, 2016.<sup>6</sup>

## Referências

1. Silva IA, Cabral PS, Padilha MRF, Shinohara MKS. Relação intestino-cérebro: desequilíbrio da microbiota intestinal como precursor de doenças gastrointestinais e doenças no sistema nervoso central (SNC). *Investigação, Engajamento e Emanicipação Humana*. 2019;252-70. [http://editorarealize.com.br/editora/ebooks/join/2019/5f592910b8b72\\_09092020161216.pdf](http://editorarealize.com.br/editora/ebooks/join/2019/5f592910b8b72_09092020161216.pdf)
2. Tonini, IG de O, Vaz, DSS, Mazur, CE. Gut-brain axis: relationship between intestinal microbiota and mental disorders. *Research, Society and Development*. 2020; 9(7): e499974303. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i7.4303>.
3. Marese ACM, Ficagna EJ, Parizotto RA, Linartevichi VF. The main mechanisms that correlate gut microbiota with pathogenesis of depression. *FAG Journal of Health*. 2019; 1(3): 232-9. [file:///Users/marileia/Downloads/40-Texto%20do%20artigo-571-1-10-20191020%20\(1\).pdf](file:///Users/marileia/Downloads/40-Texto%20do%20artigo-571-1-10-20191020%20(1).pdf).
4. Luis V, Gemma V, Sean H. O Cérebro – Mucosa Intestinal – Apêndice– Microbioma – Cérebro Loop. Publicado online em 1º de abril de 2018 doi: 10.3390 / doenças6020023.
5. Lemme-Dumit JM, Polti MA, Perdigón G, Galdeano CM. Probiotic bacteria cell walls stimulate the activity of the intestinal epithelial cells and macrophage functionality. *Benef Microbes*. 2018; 9(1):153-164. doi: 10.3920/BM2016.0220. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29124968.
6. Landeiro, AVLRL. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz [página na internet]. impacto da Microbiota Intestinal na Saúde Mental. Instituto Superior de Ciências da Saúde. Dissertação de Mestrado. 2016. [Acesso em 17 de setembro de 2021]. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/175>.



# O Envelhecimento na Perspectiva da Microbiota Intestinal e suas Relações com a Imunossenescência

# O Envelhecimento na Perspectiva da Microbiota Intestinal e suas Relações com a Imunossenescência

Beatriz Capóssoli  
Camila Vedovato  
Guilherme Neves  
Hugo Altomare  
Matheus Oliveira  
Pedro Costa

## Introdução

A microbiota humana é composta por bilhões de bactérias que possuem, muitas vezes, relação mutualística com o hospedeiro, seja contribuindo na absorção de nutrientes, síntese de vitaminas e também no combate a invasões patogênicas.<sup>1-5</sup> O organismo humano possui todas as suas superfícies colonizadas por microrganismos, onde determinados filos bacterianos se desenvolvem. Por exemplo, no microbioma da pele observa-se bactérias como *Staphylococcus aureus*, *Propionibacterium acnes* e *Staphylococcus epidermidis*, enquanto a composição da microbiota intestinal varia bastante, com alterações dinâmicas durante toda a vida do indivíduo.<sup>2,3,5</sup>

Durante a vida do indivíduo, as mudanças na diversidade bacteriana intestinal<sup>1,3,4,5</sup> são influenciadas por diversos fatores e na infância, o tipo de parto, a utilização de antibióticos durante a gravidez, a idade gestacional, além de fatores genéticos, são os principais determinantes.<sup>3</sup> Por sua vez, na vida adulta, o uso crônico de antibióticos, hábitos e estilo de vida, alimentação e utilização de probióticos são fatores que influenciam a diversidade bacteriana.<sup>3,4</sup> Durante o curso da vida do indivíduo, além do processo natural de envelhecimento e sua consequência para a homeostase do corpo, alterações na composição da microbiota intestinal também refletem na saúde do organismo.

Estudos demonstram que a microbiota em pacientes idosos é significativamente diferente quando comparada à pacientes adultos saudáveis, relacionada a fatores como enfraquecimento do sistema imune, menor mobilidade, maior tendência à constipação, hospitalizações recorrentes, uso constante de medicamentos, entre outros.<sup>3,5</sup>

Diversos estudos apontam para a forte ligação da homeostase microbiana do trato gastrointestinal com a saúde do indivíduo, sendo tal relação amplificada em decorrência das alterações quantitativas e qualitativas que ocorrem na atividade imunológica com o envelhecimento, fenômeno conhecido como imunossenescência.<sup>1-3</sup> O tópico a seguir visa explicar resumidamente essa relação

## Como a Microbiota se Altera Conforme Envelhecemos?

A microbiota humana é uma plêiade composta por diversos microrganismos além de bactérias, como fungos, vírus, protozoários e arqueobactérias, colonizando todas as superfícies e locais de interface do corpo com o meio externo.<sup>1, 3-5</sup>

O trato gastrointestinal (TGI), principal nicho ecológico da colonização bacteriana no organismo, com maior diversidade

e quantidade de bactérias, sofre ação de fatores exógenos e endógenos e, portanto, apresenta flutuações na dinâmica de populações microbianas durante a vida.<sup>1-5</sup> E é exatamente nos extremos etários, infância e senilidade, que a microbiota intestinal sofre suas maiores alterações em relação à composição.<sup>3</sup> Esses períodos da vida são aqueles cuja a competência do sistema imune encontra-se bastante vulnerável, seja pela imaturidade ou pelo envelhecimento, demonstrando a íntima e fundamental relação entre a homeostase microbiana intestinal e a saúde do indivíduo.<sup>3</sup>

Durante os primeiros meses de vida, bactérias predominantes na microbiota intestinal são pertencentes ao filo Proteobacteria, adquiridas principalmente durante o parto amamentação.<sup>3</sup> Durante o parto, especialmente o normal, o recém-nascido entra em contato com mucosas do corpo da mãe, principalmente a vaginal, possibilitando o estabelecimento dos primórdios da colonização bacteriana intestinal.<sup>1,3,5</sup> Durante a amamentação, o recém-nascido se expõe ao microbioma dérmico da mãe, reforçando a colonização intestinal inicial.<sup>3,4</sup>

Já durante o processo de envelhecimento, a microbiota intestinal torna-se muito mais diversa, pelo somatório de alterações que ocorrem durante toda a vida, predominantemente representada pelos filos Firmicutes e Bacterioides, grupos bacterianos mais prevalentes no trato gastrointestinal.<sup>1,3,4,5</sup>

No estágio senil da vida, a composição da microbiota sofre grandes alterações, ainda sendo predominante os filos Firmicutes e Bacteriodes, mas contando também com a proliferação de representantes do filo Proteobacteria.<sup>3-5</sup> Tal variação pode ser justificada por diversos fatores como a modificação do estilo de vida, mudanças alimentares e uso constante de medicamentos.<sup>3</sup> Essa modificação da composição da microbiota, apesar de natural, aparenta possuir relação com a longevidade e saúde do indivíduo.<sup>1-5</sup>

## **Qual a Relação do Envelhecimento com a Manipulação da Microbiota com Probióticos?**

É notório que a população mundial está passando por um processo de envelhecimento, com diminuição nas taxas de natalidade e mortalidade, correlacionadas a fatores socioeconômicos, culturais e ambientais. Dessa forma, as alterações qualitativas e quantitativas demográficas do envelhecimento populacional, geraram um grande impacto na qualidade de vida dos idosos, que também pode estar influenciada pela microbiota intestinal. Dessa forma, evidencia-se a importância da manipulação da microbiota intestinal visando o controle da saúde, bem estar e qualidade de vida dessa faixa etária.<sup>6</sup>

O processo de envelhecimento ocasiona diversas mudanças no organismo, principalmente nos sistemas estrutural e secretor, além de alterações na motilidade e secreção gástricas. Neste âmbito, ocorre fisiologicamente a redução da área de contato das mucosas potencializando a proliferação descontrolada de agentes infecciosos bacterianos.<sup>6,7</sup>

Os probióticos são culturas de microrganismos vivos que quando administrados de forma adequada, possuem a capacidade de interferir na microbiota de forma benéfica. Não colonizam o organismo, mas ao percorrem todo o TGI provocam alterações diretas e/ou indiretas na comunidade bacteriana autóctone. Basicamente seu mecanismo de atuação está relacionado ao estímulo e proteção das funções intestinais e imunológicas contra efeitos deletérios das bactérias potencialmente patogênicas e, sendo assim, são comumente utilizados no controle e prevenção de diversas doenças que afetam majoritariamente esse grupo populacional.<sup>7-9</sup>

Probióticos também auxiliam no controle de alterações bruscas advindas do processo de imunossenescência, proporcionando benefícios na modulação e reestruturação da microbiota intestinal após o uso de antibióticos, exaustivamente utilizados por indivíduos idosos, mais suscetíveis a infecções. Além disso, atuam mutualmente com a resistência gastrointestinal e urogenital contra colonização por microrganismos patogênicos, na melhora da constipação intestinal, em tratamentos de alguns tipos de diarreias e na produção de algumas vitaminas essenciais à saúde.<sup>6-12</sup>

## A Relação da Microbiota com o Sistema Nervoso Entérico

O sistema nervoso periférico autônomo é dividido em três porções com base em sua anatomia e funções, apresentando parte simpática, parassimpática e o sistema nervoso entérico (SNE). O SNE se estende em uma grande rede ao longo de todo o TGI, do esôfago ao reto, além de se encontrar também no pâncreas e na vesícula biliar, sendo composto por diversos tipos celulares, como células da glia e neurônios se agregando em gânglios que auxiliam no controle de suas funções. As principais funções do SNE são controlar a motilidade gastrointestinal, sincronização de atividades celulares, absorção de nutrientes e secreção de muco e hormônios intestinais.<sup>1,13</sup>

Após sua formação, o SNE passa por diversas alterações, mesmo depois do nascimento, e continua a sofrer mudanças durante todos os estágios de desenvolvimento do indivíduo, mantendo sempre uma plasticidade adaptativa que pode, por vezes, levar a degenerações de acordo com variações na fisiologia, metabolismo, microbiota e no sistema imune, durante o processo de envelhecimento. Diversos estudos mostraram relações entre o envelhecimento e as mudanças no SNE, porém os resultados não são muito conclusivos quanto aos motivos e mecanismos que levam a essas mudanças.<sup>13,14</sup>

Em alguns estudos, foi observada uma grande queda no número e função de neurônios do plexo mioentérico, porém em outros, não foram vistas quedas tão significativas, e por esse motivo, os efeitos da senescência no SNE ainda estão sendo debatidos. Uma das explicações, proporcionadas por diversos estudos em modelo animal, apontam as alterações na microbiota intestinal como uma das causas plausíveis para as mudanças relacionadas com a idade, pois considerando a proximidade dos neurônios entéricos com o microbioma do TGI faz sentido que eles sofram alterações em suas funções, desenvolvimento e homeostase. Por exemplo, foi demonstrado em camundongos a importância da exposição do SNE a microrganismos no desenvolvimento pós-natal, uma vez que animais que cresceram em ambientes estéreis apresentaram anomalias no plexo mioentérico, incluindo número reduzido de neurônios nos gânglios e significativa queda na amplitude das contrações musculares no jejuno e íleo.<sup>1,13,14</sup>

Levando em consideração as alterações das populações do microbioma intestinal, e que este sofre constante mudança de acordo com o avanço da idade, não é surpreendente pensar que os neurônios entéricos sejam mais suscetíveis a senescência e suas desvantagens do que outras partes do corpo. Isso se explica pelo fato da microbiota alterada, em disbiose, com níveis reduzidos de organismos comensais e benéficos, favorecer a elevação dos níveis de patógenos oportunistas. Por sua vez, haverá também alterações

nos metabólitos microbianos secretados e excretados nas camadas intestinais, fatores que podem levar ao desencadeamento de inflamações intestinais e a perda de neurônios do SNE e suas funções.<sup>14,15</sup>

Em outra vertente, já foi demonstrado que o SNE promove e regula a saúde intestinal mantendo a composição da microbiota estável, e que sem sua função as populações de microrganismos seriam alteradas. É reconhecido que em pacientes que apresentam motilidade intestinal alterada há maior disbiose e mais patologia intestinais, sendo crível a grande importância do SNE em relação a manutenção do microbioma e suas linhagens de bactérias, evitando o crescimento exacerbado de patógenos.<sup>1,16</sup>

Apesar de não se conhecer exatamente os mecanismos relacionais da microbiota e o SNE, sabe-se que existe uma influência de um sobre o outro, repercutindo no funcionamento do sistema gastrointestinal, principalmente em um contexto de envelhecimento do indivíduo, sendo uma área de grande pesquisa no momento e que começa a ser interpretada.<sup>1,13,16</sup>

## Envelhecimento e o Aumento da Permeabilidade Intestinal

O avanço da idade leva a mudanças em todos os sistemas do nosso corpo, assim como na microbiota intestinal e sua atuação no organismo. O aumento da permeabilidade intestinal estimula o aumento da produção de TNF (*Tumor Necrosis Factor*), uma citocina inflamatória com potentes ações. Com base na hipótese de Metchnikoff, na qual as bactérias da microbiota intestinal podem ocasionar uma inflamação sistêmica, estudos demonstraram um aumento da permeabilidade intestinal e a translocação de produtos bacterianos para o plasma em ratos com idade avançada.<sup>10-12</sup> Observou-se que onde o número de bactérias era maior ocorria um aumento da permeabilidade da mucosa intestinal e uma elevação dos níveis de elementos estruturais bacterianos no plasma dos animais idosos.<sup>11</sup> No entanto, esses efeitos não foram observados em ratos “Germ-free”, ou seja, mantidos em condições estéreis e, portanto, sem colonização bacteriana no intestino.

## Como o Envelhecimento do Organismo e da Microbiota Alteram a Imunidade?

O processo de envelhecimento ocorre não só na idade adulta, mas também ao longo de toda a vida, sendo de extrema relevância o impacto desse processo na sociedade,

principalmente na esfera da saúde. Embora o envelhecimento aconteça ao longo da vida, os sinais são mais evidentes na velhice. Todas as mudanças e influências sofridas ao longo dos anos terão impacto nesta fase, principalmente para a microbiota intestinal.<sup>17</sup> A microbiota natural do TGI atua como barreira fisiológica, que ainda é composta pelo epitélio da mucosa, sistema imune local, placas de Peyer, lâmina própria, barreira linfoepitelial e circulação hemato-linfática.<sup>17</sup>

Nos primeiros anos de vida de uma criança, o sistema imune está em fase de construção e maturidade. As primeiras bactérias a colonizarem o TGI do recém-nascido são as anaeróbias facultativas, como *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli*, presentes nas primeiras horas após o parto,<sup>17</sup> fundamentais para impulsionar o desenvolvimento e a regulação dos tecidos imunes do hospedeiro. Populações de células e mediadores imunes participam de vários processos como a regulação da diferenciação de leucócitos, mantendo assim a interação homeostática entre o hospedeiro e a microbiota intestinal.<sup>17,18</sup> Por sua vez, os microrganismos comensais vão colonizando o intestino durante todo o desenvolvimento do organismo, e induzem a manutenção de algumas células importantes para a imunidade da mucosa.<sup>17</sup>

Durante o processo de envelhecimento, o corpo sofre alterações, inclusive na microbiota intestinal, afetada por

mudanças na higiene do hospedeiro, uso de antibióticos, estilo de vida, dieta e outros fatores, uma vez que o intestino é um órgão com um ambiente muito estimulado e seus parâmetros fisiológicos mudam rapidamente, causando um impacto na saúde dos idosos.<sup>17, 18</sup>

No estudo de Conrado e colaboradores (2018), vários fatores que afetam a microbiota intestinal foram analisados, principalmente idade, problemas nutricionais, uso de antibióticos, estresse e estado imunológico. Demonstra-se que as alterações do trato intestinal são as mais significativas e crescentes, principalmente na microbiota, com impacto direto na saúde do indivíduo e no declínio do sistema imune.<sup>17-19</sup>

## Relação entre as Alterações na Microbiota e Doenças Associadas a Imunossenescência

O processo de envelhecimento e as suas consequências naturais, nomeadamente a velhice, é uma das questões mais preocupantes da sociedade moderna, e isso devido ao rápido crescimento da população idosa em relação aos outros grupos etários. Esse crescimento traz mudanças para a nossa civilização e também desafios para a sociedade em diversos aspectos, principalmente aqueles relacionados à saúde humana.<sup>20</sup>

É consenso na literatura científica que existem diferentes variáveis do processo de envelhecimento, e essas ainda estão sendo profundamente estudadas para melhor compreensão desse complexo processo. Uma variável interessante e intrigante é o envelhecimento do sistema imune, denominado imunosenescência.<sup>20</sup> Juntamente com esse complexo processo associam-se várias doenças relacionadas à idade, com maior incidência de doenças infecciosas e crônico-degenerativas como hipertensão, reumatismo, aterosclerose e doença arterial coronariana. Outra característica do envelhecimento imunológico é a involução do timo.

Na idade adulta, o sistema imune pode frequentemente ser modificado pela relação entre o hospedeiro e suas bactérias do trato gastrointestinal. Devido a mudanças na higiene, uso de antibióticos, estilo de vida e outros fatores, a composição microbiana do trato intestinal será afetada. A conclusão é que o sistema imune está intimamente relacionado à microbiota intestinal, sendo a dieta o principal fator que leva ao desequilíbrio dos microrganismos intestinais.<sup>19</sup> Embora ainda não seja possível dizer que há uma relação causal, é sabido que quase todas as doenças, principalmente aquelas que afetam a imunidade, como câncer, doenças autoimunes e doenças crônicas, estão relacionadas com alterações na microbiota intestinal.

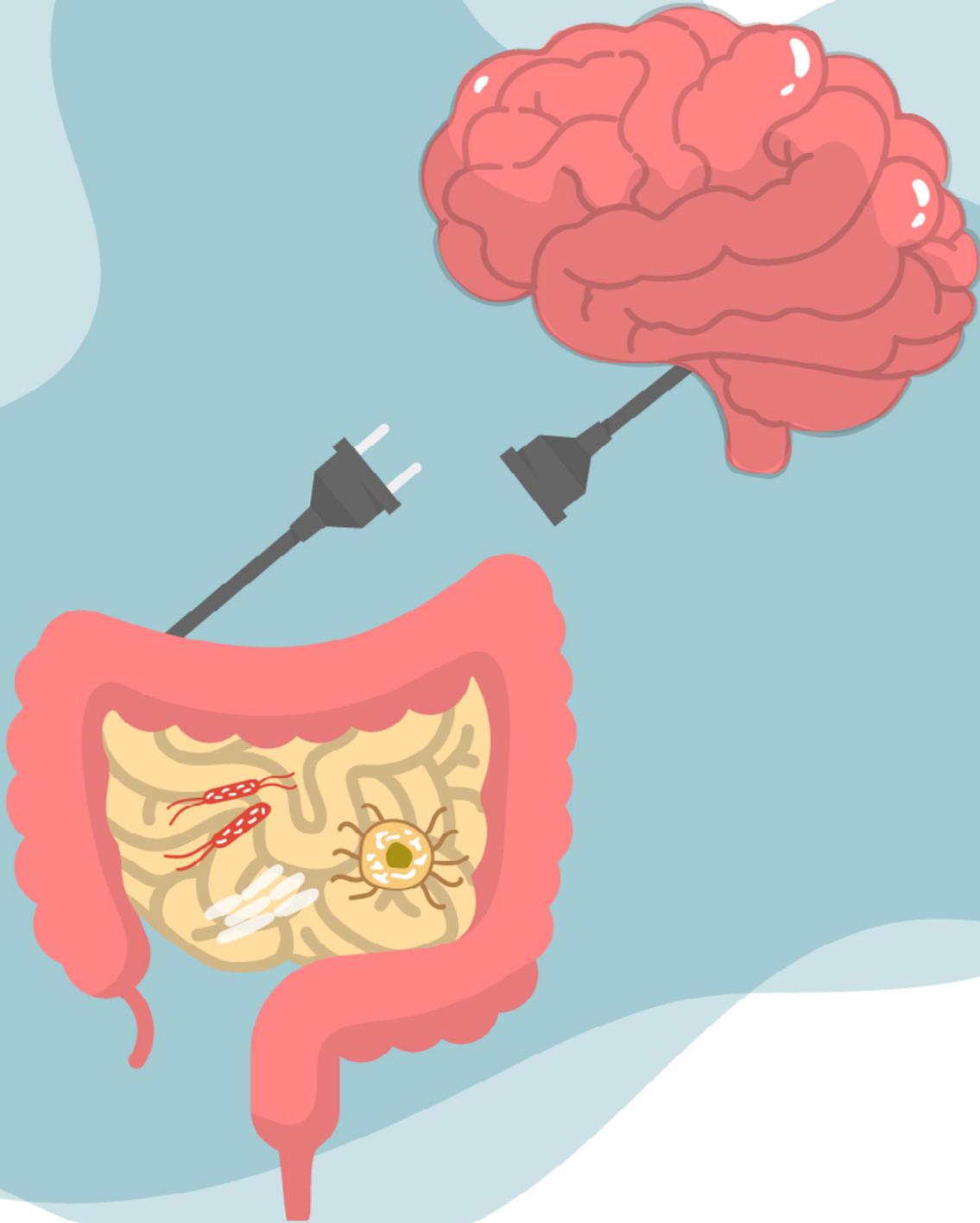
## Referências

1. Mangiola F, Nicoletti A, Gasbarrini A, Ponziani FR. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Nov;22(21):7404-7413. doi: 10.26355/eurrev\_201811\_16280. PMID: 30468488.
2. Bosco, N., Noti, M. The aging gut microbiome and its impact on host immunity. *Genes Immun* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41435-021-00126-8>
3. Nagpal R, Mainali R, Ahmadi S, et al. Gut microbiome and aging: Physiological and mechanistic insights. *Nutr Healthy Aging*. 2018;4(4):267-285. Published 2018 Jun 15. doi:10.3233/NHA-170030
4. Minhoo Kim, Bérénice A. Benayoun, The microbiome: An emerging key player in aging and longevity, *Translational Medicine of Aging*, Volume 4, 2020, Pages 103-116, ISSN 2468-5011, <https://doi.org/10.1016/j.tma.2020.07.004>.
5. Abadías-Granado I, Sánchez-Bernal J, Gilaberte Y. The microbiome and aging. *Plast Aesthet Res* 2021;8:27. <http://dx.doi.org/10.20517/2347-9264.2020.199>.
6. Longo, P. L. (2020). Envelhecimento, microbiota intestinal e probióticos. *Revista Kairós-Gerontologia*, 23(2020: NÚMERO ESPECIAL 27 -REPRINTE 2019), 105-115.
7. Figueiredo MCF de, Araújo DS, Nascimento JMF do, Moura FVP de, Silva TR, Barros FDD, Medeiros SRA, Oliveira VA de, Sousa ACP, Pereira-Freire JA. Effects

from probiotics about the intestinal microbiota and metabolism in seniors. *RSD*. 2020Mar.21[cited2021Oct.3];9(4):e133942969. Available from: <https://www.rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/2969>

8. CONRADO, B. A et al. Disbiose Intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos. *CADERNOS UniFOA*, Edição 36, Abril de 2018. Disponível em: < <http://revistas.unifoa.edu.br/index.php/cadernos/article/view/1269>>. Acesso em: 20 de maio de 2019.
9. Pereira LS, Oliveira LR, Santos MT, Barbi T, Calil AM. Benefits of using prebiotics, probiotics and synbiotics in elderly adults. *Geriatr Gerontol Aging*. 2014;8:77-81.
10. Angela L. Man, Eugenio Bertelli, Silvia Rentini, Mari Regoli, Graham Briars, Mario Marini, Alastair J. M. Watson, Claudio Nicoletti; Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. *Clin Sci (Lond)* 1 October 2015; 129 (7): 515–527. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20150046>
11. Thevaranjan N, Puchta A, Schulz C, Naidoo A, Szamosi JC, Verschoor CP, Loukov D, Schenck LP, Jury J, Foley KP, Schertzer JD, Larché MJ, Davidson DJ, Verdú EF, Surette MG, Bowdish DM. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host & Microbe* [Internet]. Abr 2017 [citado 4 out 2021];21(4):455-66. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.03.002>
12. Man AL, Bertelli E, Rentini S, Regoli M, Briars G, Marini M, Watson AJ, Nicoletti C. Age-associated modifications of intestinal permeability and innate immunity in human small intestine. *Clinical Science* [Internet]. 3 jul 2015 [citado 4 out 2021];129(7):515-27. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/cs20150046>
13. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'Connor EM, Cusack S, Harris HM, Coakley M, Lakshminarayanan B, O'Sullivan O, Fitzgerald GF, Deane J, O'Connor M, Harnedy N, O'Connor K, O'Mahony D, van Sinderen D, Wallace M, Brennan L, Stanton C, Marchesi JR, Fitzgerald AP, Shanahan F, Hill C, Ross RP, O'Toole PW. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012 Aug 9;488(7410):178-84.
14. Collins J, Borojevic R, Verdu EF, Huizinga JD, Ratcliffe EM. Intestinal microbiota influence the early postnatal development of the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil*. 2014 Jan;26(1):98-107. doi: 10.1111/nmo.12236. Epub 2013 Oct 8.
15. McVey Neufeld KA, Mao YK, Bienenstock J, Foster JA, Kunze WA. The microbiome is essential for normal gut intrinsic primary afferent neuron excitability in the mouse. *Neurogastroenterol Motil*. 2013 Feb;25(2):183-e88. doi: 10.1111/nmo.12049. Epub 2012 Nov 27.
16. Rolig AS, Mittge EK, Ganz J, Troll JV, Melancon E, Wiles TJ, Allgood K, Stephens WZ, Eisen JS, Guillemin K. The enteric nervous system promotes intestinal health by constraining microbiota composition. *PLoS Biol*. 2017 Feb 16;15(2):e200069.
17. Monteiro IRF, Silveira MLM, Leite MLH, Silva DR, Assis LM. Alterações na microbiota intestinal durante o processo de envelhecimento. *SciELO;congresso internacional de envelhecimento humano*.2019.9
18. 18- Moraes ACF, Silva IT, Pititto BA, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *SciELO*.2014;58

19. Perbelin AS, Silva CV, Mello EVSL, Schneider LCL. O papel da microbiota aliada no sistema imunológico. Scielo. 2019,14.
20. Tonet AC, Nóbrega OT. Imunossenescência : a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas. Scielo;artigo de revisão.2008.16



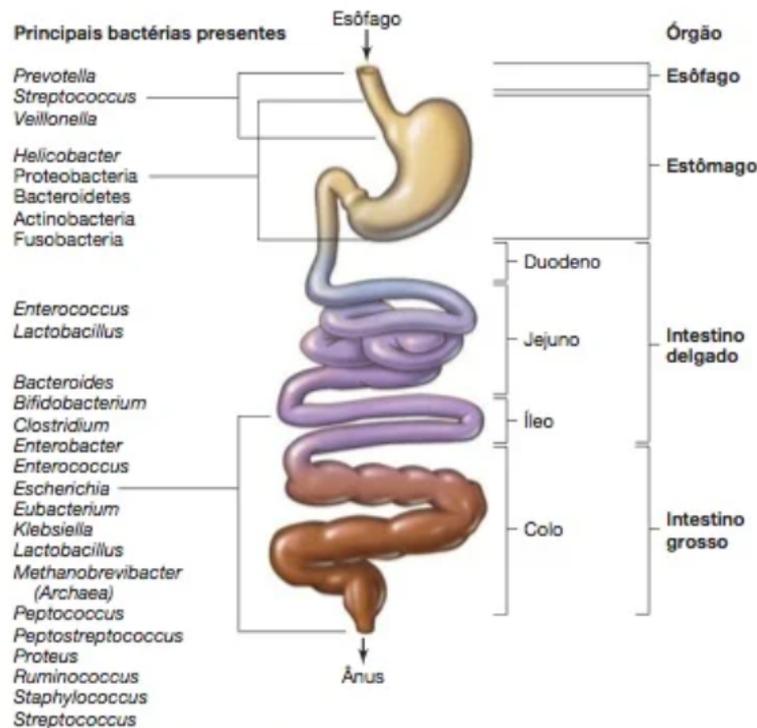
# Papel da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas

# Papel da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas

Luís Flávio Pioltine  
Danilo Flávio Ozório  
Marina Ferreira Pereira  
Renan Rosa de Miranda

## A Microbiota Humana Normal

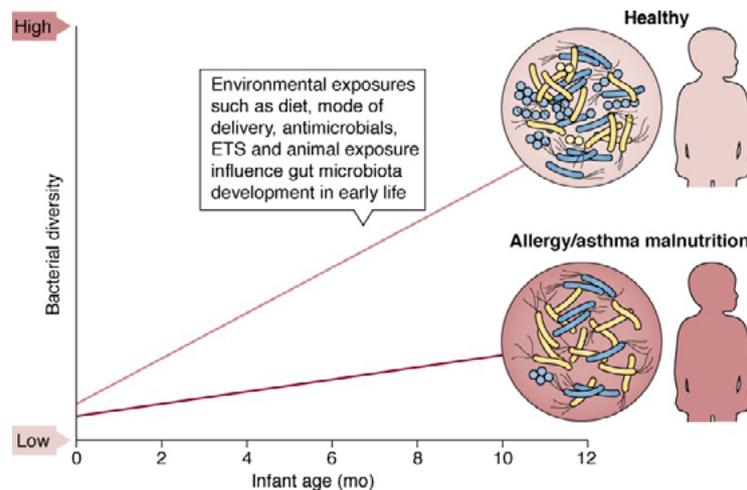
O corpo humano apresenta trilhões de microrganismos colonizadores. O trato gastrointestinal (TGI) é o ambiente onde observa-se a maior quantidade e diversidade de microrganismos, como vírus, fungos e bactérias, sendo que estas últimas de longe apresentam a maior dominância.<sup>1</sup> Em cada nicho do TGI, diferentes filos prevalecem no microbioma, sendo essas diferenças expostas na **Figura 1**. Não à toa, pode ser observado em um cadáver, durante a primeira fase de putrefação e após cerca de 18 horas de morte, uma ‘mancha verde abdominal’, causada por autólise e localizada no abdome inferior à direita do ceco (inicialmente), local no corpo com a maior quantidade de bactérias.<sup>2</sup>



**Figura 1** - Microbiota do Trato Gastrointestinal humano. Apresentação das principais bactérias presentes de acordo com a localização. FONTE: Madigan et al, 2016.3

Um adulto hígido, irá apresentar um microbioma composto por trilhões de células microbianas em seus 400 m<sup>2</sup> de superfície intestinal.<sup>3</sup> Destes microrganismos, 1/3 é comum na população humana, enquanto que 2/3 é variável de acordo com a realidade de cada indivíduo, por conta de fatores genéticos e ambientais que nele atuam, como a dieta, colonização precoce, estilo de vida, uso de medicamentos, genética e localização geográfica.<sup>1</sup>

A formação dessa microbiota tem início ainda na gestação, durante as interações do bebê com a placenta, o líquido amniótico, e o mecônio, quando este ocorre.<sup>4-6</sup> Essa formação tem uma função relevante na saúde do indivíduo durante seu crescimento, e pesquisas indicam que crianças com um ano de idade e microbiota em disbiose irão apresentar maiores chances de doenças alérgicas.<sup>7</sup> Já em outras pesquisas, foi relacionado o retardo em desenvolvimento da microbiota com alergias, asma e com desnutrição, como mostrado na **figura 2**.<sup>6,8,9</sup>



**Figura 2** - Durante o primeiro ano de vida há rápida diversificação da microbiota intestinal, que pode ser comprometida por alguns fatores. Fonte: Durack e Lynch, 2019<sup>10</sup>

Assim como na infância, a alteração da microbiota pode atuar como fator de risco para determinadas doenças, o mesmo ocorre nas idades avançadas, onde o seu comprometimento pode facilitar o aparecimento de quadros de doenças neurodegenerativas como o Alzheimer e Parkinson.<sup>11</sup>

## Eixo Microbiota-Intestino-Cérebro

O eixo microbiota-intestino-cérebro é um sistema de comunicação bidirecional entre o sistema nervoso central (SNC) e o TGI.<sup>12</sup> A microbiota intestinal tem grande influência não somente no funcionamento do TGI, mas também na modulação do sistema imune, na sinalização neuro-endócrina e na comunicação entre o Sistema Nervoso Entérico e o SNC.<sup>13</sup>

É devido ao Sistema Nervoso Entérico (SNE) que o sistema gastrointestinal possui certo grau de autonomia para realizar as suas funções e, ainda, modular o SNC.<sup>14</sup> A microbiota intestinal interfere na interação entre o intestino e o cérebro, sendo capaz de ter efeitos sobre a capacidade cognitiva, memória, aprendizagem, humor e comportamento dos seres humanos.<sup>12</sup>

Na disbiose, há o aumento do número de bactérias patogênicas, que irão produzir toxinas e, conseqüentemente, induzir os processos inflamatórios.<sup>15</sup> Ainda, há a proliferação de patógenos, os quais atravessam a barreira do epitélio intestinal e, posteriormente, a barreira hematoencefálica (BHE).<sup>12</sup> Sendo assim, a microbiota intestinal influencia o SNC<sup>14</sup>, através da sua capacidade de sintetizar neurotransmissores, como acetilcolina (ACh), catecolaminas, ácido gama-aminobutírico (GABA), histamina, melatonina e serotonina,

capazes de atravessar a BHE e atingir o cérebro.<sup>12</sup>

A via neuronal é caracterizada pela ação do sistema nervoso autônomo (SNA)<sup>15</sup>, que por meio de neurônios e vias nervosas, regula a pressão arterial, a frequência cardíaca, a temperatura corporal, o peso, o metabolismo e o equilíbrio hidroeletrolítico.<sup>12</sup> Dessa maneira, essa comunicação neuronal possui um papel fundamental para a homeostasia do hospedeiro.<sup>15</sup> Além da via neuronal de sinalização, há outras igualmente importantes: endócrina, metabólica e imunológica.<sup>16</sup>

A via endócrina ocorre pela ação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.<sup>17</sup> Em condições fisiológicas, as citocinas produzidas na mucosa do intestino não conseguem atravessar a BHE e, conseqüentemente, chegar ao sistema nervoso central.<sup>17</sup> Porém, quando a permeabilidade da BHE se encontra aumentada, as citocinas conseguem atravessá-la e atingir o hipotálamo.<sup>12</sup> Como consequência, ocorre a produção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), responsável por estimular a secreção do hormônio adenocorticotrófico (ACTH) pela adenohipófise.<sup>12</sup> O ACTH é secretado na circulação sistêmica e atua no córtex das glândulas adrenais, induzindo a liberação de cortisol nos humanos.<sup>12</sup>

Na via imunológica, destaca-se a influência direta e indireta da microbiota intestinal sobre o sistema imune

inato no TGI, resultando na alteração dos níveis de citocinas pró e anti-inflamatórias na circulação, que podem afetar diretamente a função cerebral.<sup>12</sup> A resposta inflamatória intestinal pode também modular as funções cerebrais através do nervo vago.<sup>16</sup> As citocinas, importantes mediadores de sinalização do sistema imune, conseguem atingir o cérebro através do nervo vago ou ascender diretamente através dos órgãos.<sup>12</sup>

A via metabólica acontece porque as bactérias intestinais conseguem sintetizar diversos neurotransmissores e neuromoduladores, que atuam principalmente no SNE, como GABA, noradrenalina, serotonina, dopamina e acetilcolina.<sup>12</sup>

## Doença de Alzheimer e sua Relação com a Microbiota Intestinal

A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo mais comum, que se associa ao comprometimento da cognição. A microbiota intestinal pode modular a função e o comportamento do cérebro do hospedeiro por meio do eixo microbiota-intestino-cérebro, incluindo o comportamento cognitivo.<sup>18</sup>

A disbiose está relacionada ao declínio neurológico através da inflamação crônica de baixo grau, servindo de base comum para um amplo espectro de patologias

relacionadas à idade, ou o chamado envelhecimento inflamatório.<sup>19</sup>

O processo neuroinflamatório prolongado é a causa ou consequência de algumas doenças neurodegenerativas, incluindo a DA. Em particular, níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-1, IL-6 e TNF-alfa, que têm papel central na neuroinflamação, foram observados em pacientes com DA. A liberação constante de citocinas pela microglia e astrócitos parece ser devido à deposição contínua do peptídeo beta-amilóide (A $\beta$ ) no espaço extracelular. De acordo com a hipótese da cascata amilóide, esses depósitos levam à disfunção sináptica e fundamentam os sintomas clínicos de demência observados na DA. Alguns genes que codificam para proteínas da resposta imune inata foram identificados como elemento-chave da fisiopatologia da DA. Entre eles, o receptor 1 do complemento, parece estar envolvido direta ou indiretamente na resposta da microglia à deposição de A $\beta$ .<sup>19</sup>

Acredita-se que outros fatores podem estar envolvidos no desenvolvimento da doença, incluindo hábitos de vida como dieta, exercícios, histórico educacional, cognição e envelhecimento, imunossenescência, infecções crônicas, inflamação crônica, infecções latentes, problemas de sono e outros.<sup>19</sup>

O estilo de vida, desempenha um papel importante na prevenção da doença de Alzheimer, e sua desregulação pode levar não apenas à doença de Alzheimer,

mas também a vários outros problemas de saúde, como a disbiose intestinal. A composição dos microrganismos simbióticos mudou dramaticamente ao longo da história da humanidade com o desenvolvimento da agricultura, industrialização e globalização. Postula-se que cada uma dessas mudanças no estilo de vida resultou no desaparecimento gradual da diversidade microbiana e no aumento de sua virulência, causando a formação de uma via de risco para a patogênese da doença de Alzheimer. Outro exemplo é efeito da infecção crônica por *Helicobacter pylori* na doença de Alzheimer, onde ocorre liberação de mediadores inflamatórios massivos. Os níveis plasmáticos de peptídeos  $\beta$ -amilóides aumentaram em pacientes com doença de Alzheimer infectados com *Helicobacter pylori* ou *Borrelia burgdorferi* e *Chlamydia pneumoniae*. Atividade secretora dos microrganismos estimula a liberação de neurotransmissores como dopamina, acetilcolina, noradrenalina, ácido gama-aminobutírico, serotonina e histamina (por espécies de *Bacillus*, espécies de *Bifidobacterium*, espécies de *Enterococcus* e espécies de *Escherichia*).<sup>19</sup>

Atualmente, pesquisadores têm analisado outros agentes associados à DA, baseado em mecanismos universalmente conhecidos de neurodegeneração, incluindo desregulação da homeostase do cálcio, acúmulo anormal de proteína tau amilóide e disfuncional, desequilíbrio de neurotransmissores, morte neuronal necrótica e apoptótica, desaparecimento de sinapses e neuroinflamação com

microglia patológica e ativação de astrócitos no cérebro, alterações na substância branca e, finalmente, atrofia cerebral.<sup>20</sup>

## Possibilidades Terapêuticas

De acordo com a literatura, existem 4 possibilidades terapêuticas para o tratamento da disbiose intestinal: alimentos funcionais (prebióticos e probióticos), medicamentos (antibióticos), dieta e transplante fecal.<sup>23</sup>

De acordo com a Associação Internacional Científica para Probióticos e Prebióticos (IASPP), os probióticos são “microrganismos vivos que contribuem para o equilíbrio da microbiota entérica, os quais quando administrados nas quantidades adequadas exercem um efeito benéfico na saúde do hospedeiro”.<sup>22</sup> Segundo Nesi e colaboradores (2020), os probióticos possuem mecanismos de ação contra patógenos, além de serem resistentes às enzimas digestivas e produzirem bacteriocinas naturais. Ademais, modulam a atividade do sistema imune pelo equilíbrio de citocinas pró e antiinflamatórias.<sup>29</sup> Estudos clínicos demonstram a eficácia dos probióticos na prática clínica. Estudo realizado por Pu e colaboradores (2017), demonstrou que a administração de iogurte contendo cepas de *Lactobacillus paracasei* apresentou benefícios relacionados à prevenção de infecção aguda em idosos, através do aumento de linfócitos T.<sup>24</sup> Outros estudos concluíram que os probióticos possuem atividades ansiolíticas em ratos, além de induzir alterações no RNAm para codificação da subunidade de GABA B1b e reduzir o stress induzido por corticosterona.<sup>25</sup> Entretanto, estudos em humanos demonstraram que as intervenções não probióticas (alterações na dieta) foram mais efetivas para o tratamento de ansiedade.<sup>26</sup>

Para o tratamento da Doença de Alzheimer, um ensaio clínico randomizado realizado por Tamtaji e colaboradores (2019), demonstrou que o uso de probióticos e selênio por 12 semanas melhorou a função cognitiva e alguns perfis metabólicos.<sup>27</sup> Comparado ao placebo, a suplementação com probiótico melhorou consideravelmente a função cognitiva de pacientes com comprometimento cognitivo leve.<sup>28</sup>

Os prébióticos foram inicialmente definidos como “ingredientes fermentados que promovem mudanças específicas, tanto na composição quanto na atividade da microflora intestinal contribuindo para o bem-estar e a saúde do hospedeiro.” Promovem o crescimento de bactérias benéficas que se ligam aos receptores da mucosa intestinal, antagonizam a ligação de bactérias patogênicas e, dessa forma, reduzem o desenvolvimento de infecções.<sup>29</sup> Além disso, é relatado que os prebióticos promovem o aumento de Bifidobacterias dentro do intestino. Desta forma, para cada bactéria, existe um prébiotico específico.<sup>29</sup> Assim, a junção das funções prébióticas e próbióticas em um

mesmo alimento apresentam uma eficácia maior do que quando são utilizados de forma separada.<sup>23</sup>

Além disso, a literatura descreve a importância de uma dieta rica em plantas, soja, nozes, antioxidantes, ácidos gordos ômega-3 para diminuir o declínio da função neurocognitiva e reduzir o risco de doenças neurodegenerativas. Outra estratégia adotada é o transplante de microbiota fecal, cujo objetivo é reestruturar a microbiota que se encontra em desequilíbrio, ou disbiose. Esse procedimento tem sido utilizado em tratamento por infecções recorrentes por *Clostridium difficile*, inibindo a proliferação desse microrganismo e sendo mais eficaz quando comparado ao uso de antibióticos.

## Referências

1. Faintuch J. Microbioma, disbiose, probióticos e bacterioterapia. 1a ed. Barueri: Manole; 2017.
2. Avelar LET, Bordoni LS, Castro MM. Atlas de Medicina Legal. 1a ed. Rio de Janeiro: MedBook; 2014.
3. Madigan MT, Martinko JM, Bender KS, Buckley DH, Stahl DA. Microbiologia de Brock. 14a ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.
4. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med* 2014 mai; 6(237): 237-22.
5. Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri R, Salminen S. Human gut colonisation may be initiated in útero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep.* 2016 mar. 6(23129). 13.
6. Durack J, Kimes NE, Lin DL, Rauch M, McKean M, McCauley K, Panzer AR, Mar JS, Cabana MD, Lynch SV. Delayed gut microbiota development in high-risk for asthma infants is temporarily modifiable by *Lactobacillus* supplementation. *Mat. Commun* 2018 fev. 9(707). 9.
7. Fujimura KE, Sitarik AR, Havstad S, Lin DL, LEvan S, Fadrosch D, Panzer AR, LaMere B, Rackaityte E, Lukacs NW, et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat. Med.* 2016 Out. 22(1187). 1187 - 1191.
8. Stokholm J, Blaser MJ, Thorsen J, Rasmussen MA, Waage J, Vinding RK, Schoos AMM, Kunøe A, Fink NR, Chawes BL, et al. Maturation of the gut microbiome and risk os asthma in childhood. *Nat. Commun.* 2018 jan. 9(141). 10.
9. Subramanian S, Huq S, Yatsunencko T, Haque R, Mahfuz M, Alam MA, Benezra A, DeStefano J, Meier MF, Muegge BD, et al. Persisten gut microbiota immaturity in malnourished Bangladeshi children. *Nature* 2014 jun. 510 (7505). 417 - 421.
10. Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *J exp Med* 2019 jan. 216(1). 20 - 40.

11. Zhu X, Li B, Lou P, Dai T, Chen Y, Zhuge A, Yuan Y, Li L. The relationship between the gut microbiome and neurodegenerative diseases. *Neurosci Bull* 2021 out. 37(10). 1510 - 1522.
12. Sacramento MJS. A Influência da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas. Coimbra. Monografia [Especialização em ciências farmacêuticas] – Universidade de Coimbra; 2020.
13. Zorzo RA. Impacto do microbioma intestinal no eixo cérebro-intestino. *International Journal of Nutrology*. 2017. 10(S 01), S298-S305.
14. Silvestre CMRF. O diálogo entre o cérebro e o intestino: qual o papel dos probióticos?: revisão de literatura (Doctoral dissertation). 2016.
15. Conrado Á, de Souza SA, Mallet ACT, de Souza EB, dos Santos Neves A, & Saron MLG. Disbiose Intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos. 2018. *Cadernos UniFOA*, 13(36), 71-78.
16. Cryan JF, O'Mahony SM. The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil*. 2011 Mar 23(3):187-92. doi: 10.1111/j.1365-2982.2010.01664.x. PMID: 21303428.
17. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cussotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggard M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019 Oct 1;99(4):1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018. PMID: 31460832.
18. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. *Sci China Life Sci*. 2016 Oct;59(10):1006-1023. doi: 10.1007/s11427-016-5083-9. Epub 2016 Aug 26. PMID: 27566465.
19. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019; 16 (1): 108. Publicado em 22 de maio de 2019. doi: 10.1186 / s12974-019-1494-4
20. Pluta R, Ułamek-Kozioł M, Januszewski S, Czuczwar SJ. Microbiota intestinal e pró / prebióticos na doença de Alzheimer. *Envelhecimento (Albany NY)*. 2020; 12 (6): 5539-5550. doi: 10.18632 / envelhecimento.102930.
21. Sacramento MJS. A Influência da Microbiota Intestinal nas Doenças Neurodegenerativas. Coimbra. Monografia [Especialização em ciências farmacêuticas] – Universidade de Coimbra; 2020.
22. Silvestre, CMRF. O diálogo entre o cérebro e o intestino: qual o papel dos probióticos?: revisão de literatura. Lisboa. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina). - Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, 2016.
23. Nesi, GA., franco, MR, capel, LMM. A disbiose da microbiota intestinal, sua associação no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas e seus possíveis tratamentos. *Braz. J. of Develop.*, Curitiba, v. 6, n. 8, p. 63306-63326 aug. 2020.

24. Pu F, Guo Y, Li M, Zhu H, Wang S, Shen X, et al. Yogurt supplemented with probiotics can protect the healthy elderly from respiratory infections: A randomized controlled open-label trial. *Clin Interv Aging*. 2017;12:1223-31
25. Lombardi, V. C., De Meirleir, K. L., Subramanian, K., Nourani, S. M., Dagda, R. K., Delaney, S. L., & Palotás, A. (2018). Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *The Journal of nutritional biochemistry*, 61, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.04.004>
26. Yang B, Wei J, Ju P, Chen J. Effects of regulating intestinal microbiota on anxiety symptoms: A systematic review. *Gen Psychiatr*. 2019 May 17;32(2):e100056. doi: 10.1136/gpsych-2019-100056.
27. Tamtaji OR, Heidari-Soureshjani R, Mirhosseini N, Kouchaki E, Bahmani F, Aghadavod E, Tajabadi-Ebrahimi M, Asemi Z. Probiotic and selenium co-supplementation, and the effects on clinical, metabolic and genetic status in Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, controlled trial. *Clin Nutr*. 2019 Dec;38(6):2569-2575. doi: 10.1016/j.clnu.2018.11.034.
28. Zhu G, Zhao J, Zhang H, Chen W, Wang G. Probiotics for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Foods*. 2021 Jul 20;10(7):1672. doi: 10.3390/foods10071672. PMID: 34359543; PMCID: PMC8303183.
29. Barbuti, Ricardo Correa et al. Gut microbiota, prebiotics, probiotics, and synbiotics in gastrointestinal and liver diseases: Proceedings of a joint meeting of the brazilian society of hepatology (sbh), brazilian nucleus for the study of helicobacter pylori and microbiota (nbehpm), and brazilian federation of gastroenterology (fbg). *Arquivos de Gastroenterologia* [online]. 2020, v. 57, n. 04 72.



# Entendendo a Relação da Microbiota e Sistema Imune na COVID-19

# Entendendo a Relação da Microbiota e Sistema Imune na COVID-19

Fabiana Ferreira Veloso

João Pedro Salati Nani Rinaldi

Luciana Kanno

Matheus Mendes Resende Ribeiro

## Introdução

A pandemia da COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*) é uma nova crise de saúde pública enfrentada pela humanidade. Possui como agente etiológico o vírus SARS-Cov-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), originado em Wuhan, capital da província de Hubei, na China ao final do ano de 2019, mas atualmente já se encontra disseminado para a grande maioria dos países do mundo.<sup>1</sup> A doença é caracterizada por altos níveis de transmissão, manifestações clínicas leves, moderadas e graves, com anormalidades radiológicas e quadro sistêmico, mais prevalente na população idosa.<sup>2,3</sup>

Morfologicamente, o coronavírus possui uma proteína *Spike* (S) formando projeções em sua superfície, o que caracteriza sua aparência de coroa, e, conseqüentemente, dá origem ao nome da doença.<sup>4</sup> Ao adentrar o corpo humano, a proteína S se liga ao receptor da Enzima Conversora de Angiotensinogênio 2 (ECA2), em ampla densidade nas células epiteliais do sistema respiratório, iniciando uma reação inflamatória. Essa mesma enzima também foi encontrada no fígado e no trato gastrointestinal, tecidos conhecidos por abrigar o SARS-CoV-2.<sup>5</sup> A intensidade da expressão dessa molécula na superfície das células dos indivíduos infectados pode aumentar a chance de infecção e, até mesmo, influenciar na gravidade da doença.

Evidências recentes demonstraram o RNA (*Ribonucleic acid*) viral do coronavírus em secreções respiratórias e em fezes de determinados pacientes, no período compreendido entre o início da doença até mais de um mês da infecção. No entanto, o vírus vivo não pôde ser encontrado na análise da cultura após três semanas.<sup>1</sup> Aliado a isso, deve-se considerar o fato de que alguns pacientes desenvolvem diarreia ao longo do curso da doença, o que, na prática, indica a possibilidade de envolvimento do eixo intestino-pulmão na patogênese da doença, demonstrando um papel da microbiota intestinal e sua relação com o sistema imune.<sup>6</sup>

## O Eixo Intestino-Pulmão

A microbiota intestinal humana, constituída por trilhões de microrganismos residentes, possui papel fundamental na saúde do indivíduo, com ações protetoras, tróficas e metabólicas. Bactérias, arqueobactérias, vírus e fungos são representantes da microbiota, sendo que as bactérias, indiscutivelmente, são os microrganismos mais abundantes e com maior diversidade. O indivíduo saudável possui, principalmente, quatro filos de bactérias intestinais (Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria e Bacteroidetes), que auxiliam na regulação de várias funções fisiológicas do hospedeiro, incluindo digestão, e oferecem proteção imunológica contra diversos patógenos.<sup>1</sup>

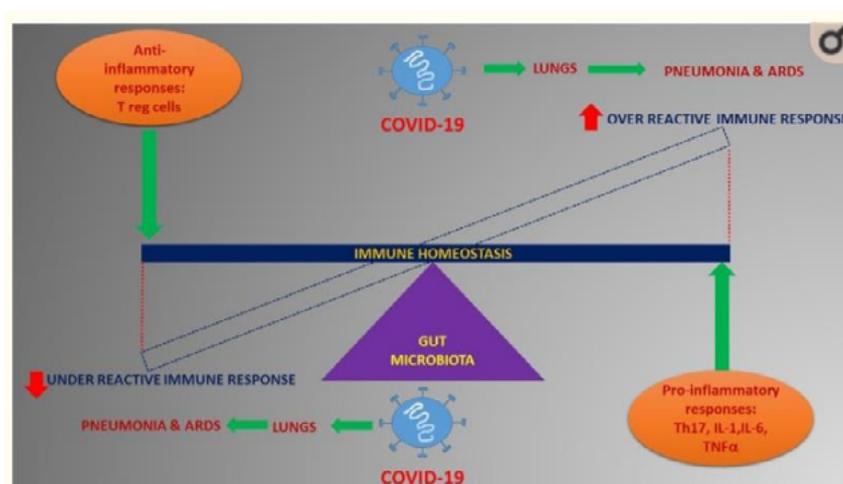
Alterações na microbiota intestinal, conhecidas como disbiose, estão associadas com diversas patologias e distúrbios, tais como Doença Inflamatória Intestinal (DII), Diabetes mellitus tipo II, depressão e doenças do aparelho cardiovascular.<sup>1,7</sup>

No intestino, predominam bactérias dos filos Bacteroidetes e Firmicutes, enquanto no pulmão, Bacteroidetes, Firmicutes e Proteobactéria. Através do eixo intestino-pulmão, e sua relação bidirecional, ocorre uma comunicação cruzada essencial entre a microbiota intestinal e os pulmões, possibilitando que as endotoxinas e metabólitos microbianos contribuam para a homeostase do órgão. Quando o tecido pulmonar perde o equilíbrio, em decorrência de um processo inflamatório infeccioso, por exemplo, a microbiota intestinal também é afetada. Sendo assim, é muito provável que no quadro inflamatório induzido pela infecção com o coronavírus, ocorra uma disbiose na microbiota intestinal.<sup>8</sup>

Em pacientes idosos e imunocomprometidos, as manifestações clínicas da COVID-19 possuem natureza mais grave, dentre elas a pneumonia e a sua progressão para síndrome respiratória aguda grave. Estudos recentes têm fornecido evidências de que, nesses pacientes, o agravamento da doença é influenciado pelo eixo intestino-pulmão, pois observou-se uma relação direta da evolução do quadro clínico com o progressivo comprometimento da abundância bacteriana intestinal.<sup>1</sup>

## Microbiota e Imunidade

Já é consenso na literatura científica que a microbiota intestinal atua significativamente no desenvolvimento e funções da imunidade inata e adaptativa. Os estímulos microbianos são reconhecidamente importantes na sinalização imune para a indução de respostas pró e anti-inflamatórias, afetando a suscetibilidade a várias doenças.<sup>9</sup> Bactérias intestinais comensais atuam através da secreção de peptídeos antimicrobianos e da competição pelos nutrientes e pelo habitat, auxiliando, assim, no estado de homeostase. A **Figura 1** demonstra a regulação da homeostase por meio do equilíbrio entre respostas pró-inflamatórias (mediadas por Th17, IL-1, IL-6 e TNF- $\alpha$ ) e anti-inflamatórias (mediadas por células T reguladoras).<sup>9</sup>



**Figura 1** - Atuação da microbiota intestinal na modulação da resposta imunológica frente à Covid-19. Fonte: Dhar D, Mohanty A; 2020.1

A manutenção de um microbioma saudável pode ser fundamental na estabilidade das respostas imunológicas frente a infecções patogênicas, como o coronavírus, prevenindo reações inflamatórias excessivas que podem deteriorar os pulmões e órgãos vitais.<sup>1</sup> Nessas circunstâncias, uma resposta imune balanceada é imprescindível para evitar uma reação exacerbada ou uma insuficiente, ambas potencialmente agravantes do quadro clínico de cada indivíduo.

## Nutrição e Microbiota Intestinal

A dieta regulada possui um importante papel em modular a composição da microbiota intestinal e, conseqüentemente, influenciar o estado de saúde do hospedeiro.<sup>1</sup> Por exemplo, animais alimentados com alto teor de gordura e açúcar, apresentam alterações na diversidade microbiana intestinal e estão mais propensos a alterações no ritmo circadiano,

em comparação com animais alimentados com dietas baseadas em vegetais.<sup>10</sup> Por outro lado, estresse sistêmico, injúria tecidual e inflamação sustentada também podem produzir mudanças agudas na microbiota, demonstrando que fatores ambientais em conjunto com a dieta podem modular a composição do microbioma intestinal.<sup>10</sup>

No geral, a modulação da microbiota intestinal, e parte da pulmonar, produzida pela dieta equilibrada pode influenciar a imunidade. Portanto, dietas personalizadas (comida funcional, prebióticos, probióticos e simbióticos) podem melhorar o estado de saúde dos pacientes.<sup>11</sup>

Ademais, a disbiose da microbiota intestinal pode, proeminentemente influenciar na vulnerabilidade frente a COVID-19 em pacientes com idade avançada, imunidade comprometida e com comorbidades. Ou seja, uma dieta personalizada pode trazer benefícios de duas maneiras: (1) diminuindo a influência da vulnerabilidade e promovendo níveis de recuperação mais eficazes; e (2) oferecendo suplementação na profilaxia à doença, elevando a imunidade e a resistência às infecções.<sup>1</sup>

## A Variabilidade da Resposta Imune na COVID-19

A homeostase da microbiota intestinal atua de maneira significativa, mas ainda não totalmente compreendida, na fisiopatologia e no curso da infecção por SARS-CoV-2, podendo determinar a suscetibilidade ou resistência individual à COVID-19.<sup>12</sup>

Na grande maioria das doenças, casos graves e fatalidades se desenvolvem através de fatores de risco específicos, tais como o envelhecimento e a presença de uma ou mais comorbidades, o que se correlaciona também a uma condição não saudável de microbiota.<sup>12</sup>

Na prática, as comorbidades requerem um regime farmacológico conhecido como polifarmácia.<sup>12</sup> Esse termo é utilizado para descrever a situação em que vários medicamentos são prescritos de maneira simultânea e, eventualmente, podem afetar a homeostase da microbiota intestinal, agravando a resistência a infecções virais. Quando isso acontece, acaba-se gerando riscos adicionais e subestimados em relação as manifestações clínicas da COVID-19 para pessoas idosas e com comorbidades.<sup>12</sup>

Sabe-se que, na COVID-19, o agravamento do quadro clínico tem fundamentação imunológica, com um desequilíbrio entre atividades exacerbadas da imunidade inata e exatão funcional de algumas células da imunidade adaptativa, como os linfócitos T CD8. A primeira linha de defesa contra o SARS-CoV-2 é o sistema imune inato, cuja

resposta é ativada dentro de algumas horas após a infecção, ao contrário da resposta adaptativa.<sup>12</sup> A história natural da doença é determinada pela primeira interação entre a imunidade inata do hospedeiro e o vírus, e pela relação entre eles nas próximas duas semanas. Após esse período, existem diferentes desfechos: a infecção pode ser eficientemente bloqueada nas vias aéreas superiores ou pode atingir os pulmões e outros órgãos distais, incluindo o intestino e sua microbiota.<sup>13</sup>

O desenvolvimento da resposta imune inata e adaptativa e a manutenção da imunotolerância estão relacionados com a aquisição e manutenção de uma complexa microbiota intestinal. Essa comunidade complexa de microrganismos fornece uma importante capacidade genômica e enzimática que possui papel fundamental na indução, desenvolvimento e função do sistema imune que, em contrapartida, protege contra patógenos e sustenta a tolerância a antígenos inócuos, preservando a ecologia da microbiota.<sup>12,14</sup>

A destruição de células pulmonares induzidas pelo SARS-CoV-2 estimula o estabelecimento de uma resposta imune local, com o recrutamento de macrófagos e monócitos, liberação de citocinas pró-inflamatórias e, alguns dias depois, participação de linfócitos T e B.<sup>12</sup> Essa resposta geralmente é decisiva, mas algumas vezes pode ser disfuncional, levando a inflamação severa do pulmão

e tempestade de citocinas.<sup>15</sup> A variação de suscetibilidade entre os indivíduos acometidos sugere um mecanismo biológico adicional atuando na resposta do organismo à infecção viral. Fatores da microbiota intestinal foram altamente correlacionados com a resposta pró-inflamatória das citocinas.<sup>12,15</sup>

A inflamação crônica pode causar disbiose, alterando a função epitelial e influenciando negativamente no desenvolvimento da infecção. Isso porque a disbiose pode afetar a permeabilidade intestinal, causando aumento nos níveis sistêmicos de produtos bacterianos, como os lipopolissacarídeos (LPS), que são capazes de cruzar a mucosa gastrointestinal através das junções intestinais.<sup>16</sup>

Para impedir a inflamação induzida por LPS, a microbiota pode metabolizar amidos resistentes e fibras da dieta através da fermentação, fornecendo ácidos graxos de cadeia curta (principalmente acetato, propionato e butirato) que são utilizados como fonte de energia pelas células do epitélio intestinal, fortalecendo a integridade da barreira intestinal.<sup>16</sup>

Em síntese, a microbiota intestinal influencia na resposta imune à patógenos através do eixo intestino-pulmão, afetando diretamente na progressão de doenças. Na fisiopatologia da COVID-19, evidenciou-se que a resposta imune, exacerbada ou diminuída, está associada ao *status* da microbiota intestinal, podendo ocasionar complicações clínicas graves da doença.

Por outro lado, foi possível perceber que a disbiose pode contribuir como fator de risco, influenciando no curso clínico da infecção pelo coronavírus, mas ainda não existem estudos suficientes para elucidarem esses mecanismos.

## Referências

1. Dhar D, Mohanty A. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications. PMC. 2020; 285(198018).
2. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. PMC. 2020; 395: 470-473.
3. Yuen KS, Ye ZW, Fung SY, Chan CP, Jin DY. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. PMC. 2020; 10(40).
4. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). PMC. 2020; 87: 281- 286.
5. Zhou P et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. PMC. 2020; 579: 270-273.
6. Chan JF et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. PMC. 2020; 395: 514-523.
7. Khan I et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. PMC. 2019; 8(126).
8. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. PMC. 2020; 20: 124-127.
9. Negi S, Das DK, Pahari S, Nadeem S, Agrewala JN. Potential Role of Gut Microbiota in Induction and Regulation of Innate Immune Memory. PMC. 2019; 10(2441).
10. De Filippis F et al. High-level adherence to a Mediterranean diet beneficially impacts the gut microbiota and associated metabolome. NIH. 2016; 65: 1812-1821.
11. West CE, Dzidic M, Prescott SL, Jenmalm MC. Bugging allergy; role of pre-, pro- and synbiotics in allergy prevention. NIH. 2017; 66: 529-538.
12. Zeppa SD, Agostini D, Piccoli G, Stocchi V, Sestili P. Gut Microbiota Status in COVID- 19: An Unrecognized Player? PMC. 2020; 10(576551).
13. Raoult D, Hsueh PR, Stefani S, Rolain JM. COVID-19 Therapeutic and Prevention. Int J Antimicrob Agents. NIH. 2020; 55(105937).
14. Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. NIH. 2017; 46: 562-576.
15. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. NIH. 2020; 395: 497-506.

16. Corrêa-Oliveira R, Fachi JL, Vieira A, Sato FT, Vinolo MA. Regulation of immune cell function by short-chain fatty acids. *Clin Transl Immunology*. NIH. 2016; 5(73).



## Papel da Microbiota Intestinal na Diabetes

# Papel da Microbiota Intestinal na Diabetes

Arthur Yudi Pavanelli Takayama

Enzo Barreto Viana

João Pedro Ansorge Lambert

## Introdução

A microbiota é composta por trilhões de bactérias e exerce importante função no organismo humano. Esses microrganismos apresentam forte vínculo com o hospedeiro devido a ação simbiótica em múltiplas áreas corpóreas.<sup>1,2</sup>

No intestino, possui um importante papel para a homeostasia do organismo, auxiliando na formação de vitaminas, proteção contra patógenos e sintetizando substâncias antibacterianas.<sup>1</sup> A ingesta alimentar é considerada o elemento mais importante para a regulação da microbiota intestinal.<sup>2</sup> Uma dieta rica em gorduras, sejam elas saturadas e insaturadas, contribui para a modificação do metabolismo e da atividade bacteriana, a exemplo da redução do número de *Eubacterium rectale* e *Blautia coccooides*.<sup>1</sup> Desse modo, é evidente que o tipo de alimentação, seja ela rica em fibras, proteínas ou gorduras, define a existência de diferenças no microbioma.

O Diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico definido por hiperglicemia, resultante da deficiência na produção da insulina, bem como na ineficiência desta de exercer seus efeitos de forma eficaz, resultando na resistência insulínica, gerando consequências a longo prazo.<sup>3,4</sup> É uma condição que afeta cerca de 7,6% da população adulta, sendo que cerca de 50% dos portadores da diabetes desconhecem o diagnóstico, representando um importante problema de saúde pública e gerando complicações graves na população.<sup>4,5</sup>

O diabetes possui dois tipos: Diabetes mellitus do tipo 1 (DM1) e Diabetes mellitus do tipo 2 (DM2).<sup>5,6</sup> A DM1 é uma doença autoimune na qual ocorre a destruição das ilhotas

pancreáticas, sendo provocada primariamente por fatores genéticos e ambientais, e nessa condição, a insuficiência insulínica é absoluta. Já no DM2, não ocorre essa destruição autoimune, é causada por fatores genéticos e ambientais, e como na obesidade e na síndrome metabólica, a deficiência não é absoluta.<sup>6,7</sup>

Estudos recentes sugerem ainda que a microbiota intestinal exerce um papel crucial no desenvolvimento de massa gorda, na regulação da resistência à insulina, no aparecimento da Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e na manutenção do baixo grau de inflamação. Em condições patológicas, tais como a obesidade e a DM2, pode encontrar-se alterada, contribuindo para o desenvolvimento de inflamação de baixo grau.<sup>8</sup>

Adequada alimentação, uso de prebióticos e/ou probióticos, controle glicêmico e a prática de atividades físicas diárias, acarretam benefícios para a saúde do indivíduo diabético, auxiliando na prevenção da endotoxemia metabólica, altamente prevalente nessa população, e está associada a mediadores inflamatórios extremamente prejudiciais no que se diz respeito à homeostasia da glicemia.<sup>9</sup>

## Microbiota Intestinal e Diabetes mellitus tipo 1

Há evidências de que alterações na microbiota intestinal, em alguns indivíduos, podem se associar ao surgimento de Diabetes mellitus do tipo 1. Alterações orgânicas que afetam as bactérias da microbiota intestinal podem desencadear Diabetes mellitus tipo 1 pela destruição das células  $\beta$  do pâncreas produtoras de insulina.<sup>10</sup>

Substâncias antimicrobianas e anticorpos que protegem a mucosa intestinal podem estar deficientes em alguns indivíduos. Alterações nessas barreiras contribuem para que bactérias e suas toxinas atravessem a mucosa intestinal e se instalem nos linfonodos, que conectam o pâncreas com o intestino proximal. Dentro dos linfonodos, essas bactérias, juntamente com suas toxinas podem ativar respostas imunes mediadas pelos linfócitos T. Esse deslocamento das bactérias precipita um processo inflamatório nos linfonodos afetados. Dessa maneira, os linfócitos T ativados se deslocam para o pâncreas, e não são capazes de diferenciar o agente causador da inflamação de estruturas do próprio organismo, causando assim a destruição das células  $\beta$  pancreáticas, produtoras de insulina. Diante disso, é instalado um quadro de Diabetes mellitus tipo 1, em que não há produção de insulina pelo organismo.<sup>10,11</sup>

Mesmo indivíduos que apresentem células T específicas para células beta pancreáticas, não se tornam diabéticos, a menos que um evento que proporcione a perda da barreira intestinal dispare a autoimunidade das células.<sup>11</sup>

A interleucina 10 (IL-10) é uma citocina anti-inflamatória e está presente na regulação do sistema de defesa da mucosa do intestino. A falta dessa citocina contribui para o processo inflamatório e translocação de bactérias para a mucosa intestinal. Essa mudança no perfil da microbiota intestinal permite que bactérias não patogênicas com potencial probiótico – como *Lactobacillus* – sejam substituídas por bactérias patogênicas e pró-inflamatórias – como a *Escherichia coli* – consistindo na primeira etapa do desenvolvimento da Diabetes mellitus do tipo 1.<sup>9,11</sup>

A colite, inflamação que ocorre no intestino grosso, altera a camada mucosa e pode também enfraquecer a barreira intestinal, o que também pode desencadear o surgimento da Diabetes mellitus tipo 1. Quaisquer fatores que provoquem uma maior permeabilidade da mucosa intestinal podem se tornar responsáveis pela destruição das células  $\beta$  pancreáticas, ocasionando assim um quadro de Diabetes mellitus tipo 1.<sup>10</sup>

Portanto, é válido que se evite dietas ricas em carboidratos refinados e gorduras, que são fatores que contribuem para a degradação da barreira intestinal. Optar por dietas à base de fibras e probióticos ajudam a manter a homeostase da microbiota intestinal.

## Microbiota Intestinal e Diabetes mellitus tipo 2

É comprovado que a microflora intestinal sofre alterações em indivíduos portadores de Diabetes mellitus do tipo 2. Em indivíduos obesos e portadores dessa doença, há um aumento de Firmicutes e uma diminuição de Bacteroides, dois filos de bactérias mais prevalentes na microbiota intestinal.<sup>4</sup>

De outro modo, também foi constatada uma relação do desenvolvimento do Diabetes mellitus do tipo 2 e o aumento do Lipossacarídeo bacteriano (LPS), uma potente molécula pró-inflamatória presente na parede celular de bactérias Gram-negativas. Sua administração endovenosa provoca uma inflamação aguda, que promove a endotoxemia metabólica e a resistência insulínica.<sup>6,7</sup> Nesse sentido, o aumento da produção de LPS e sua translocação para a circulação sanguínea estão comprovadamente associados a alterações específicas da microbiota, pela dieta rica em gorduras, que condiciona a ativação do TLR4 (*Toll-Like Receptors*), elevando as concentrações de citocinas pró-inflamatórias em diversos tecidos, ou seja, gerando uma resposta imune inata.<sup>4</sup> Esse complexo LPS-TLR4 formado inibe o sinal de transdução da insulina, que, posteriormente, ocasiona uma insulinoresistência, principalmente nos tecidos adiposo, muscular e hepático.<sup>7</sup>

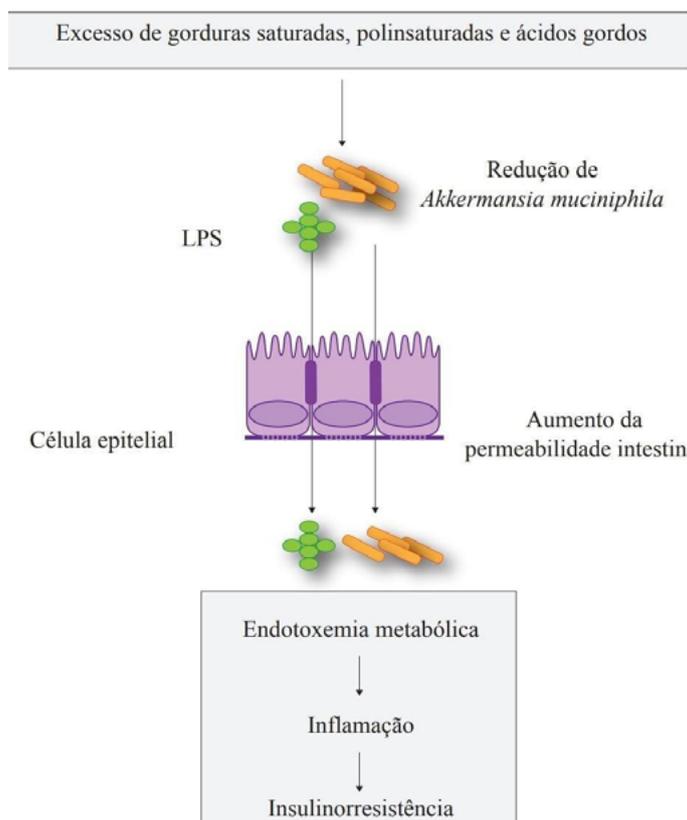
Dessa maneira, os lipossacarídeos auxiliam numa indução, no indivíduo diabético e até mesmo no saudável, de atenuação

da sensibilidade à insulina, como uma medida compensatória da diminuição do poder de absorção da glicose. Os níveis de inflamação provocados por essas endotoxinas corroboram na captação de glicose, seja por mecanismos mediados por insulina, seja por mecanismos independentes dela.<sup>5,7</sup>

## Microbiota e Metformina

A metformina, um antidiabético oral das classes das biguanidas, tem por função o aumento da sensibilidade à insulina e supressão da neogliconeogênese hepática; desempenhando um papel importante no metabolismo e equilíbrio da glicose, melhorando a hiperglicemia. Um de seus mecanismos é o efeito sobre o crescimento de *Akkermansia muciniphila*, uma das bactérias dominantes da mucosa intestinal, que possui capacidade de aumentar a produção do muco que reveste o epitélio intestinal, contribuindo na redução da endotoxemia. Em indivíduos que possuem uma dieta rica em gorduras, existe uma redução na quantidade de *A. muciniphila*, (figura 1), assim como em indivíduos portadores de Diabetes mellitus do tipo 2 e obesos.<sup>4,8</sup>

O tratamento por meio de *A. muciniphila* permitiu a diminuição da hiperglicemia em jejum, por meio de redução do nível da gluconeogênese, tendo uma melhoria no nível de resistência à insulina após seu tratamento. Ademais, o tratamento contribuiu para reversão das alterações metabólicas causadas pela dieta gordurosa, incluindo aumento da massa gorda, a endotoxemia a insulinoresistência.<sup>7,8</sup>



**Figura 1** - Alterações da microbiota intestinal como indutoras de endotoxemia metabólica e resistência à insulina. (adaptado de Everard A et al., 2013).<sup>12</sup>

Conclui-se que a microbiota tem um importante papel regulador em nosso organismo, tendo influência no metabolismo da glicose, na obesidade, na síndrome metabólica e no desenvolvimento do diabetes do tipo I e do tipo II. Destaca-se que há uma grande disbiose intestinal em indivíduos portadores de Diabetes mellitus. Em pacientes portadores de diabetes é importante que haja a modulação da microbiota intestinal, através de uma alimentação adequada, uso de probióticos, além do controle glicêmico e a prática de exercícios físicos. Esses são fatores que além de serem benéficos para a saúde, previnem que ocorra a endotoxemia, liberação da endotoxina presente em algumas bactérias, prevalente em pacientes com Diabetes mellitus, além de estar associada a mediadores inflamatórios que são prejudiciais a barreira protetora do endotélio intestinal.

## Referências:

1. Araújo MLX, Calheiros JVO. Microbiota intestinal e sua relação com a diabetes: uma revisão integrativa. Centro Universitario Tiradentes, 2019.
2. Mimica JM. Microbioma humano: conceito, principais características, e potenciais implicações patológicas e terapêuticas. Arquivos Médicos: dos hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. São Paulo, p. 42- 45. jan. 2017.

3. OH Susan; KALYANI Rita; DOBS Adrian. Manejo nutricional do diabetes melito. *Nutrição Moderna de Shils: na Saúde e na Doença*. Barueri, Sp: Manole, 2016. p. 813-831.
4. Martins DC, Baptista C, Carrilho F. Microbiota Intestinal e Diabetes Mellitus: Associações Intrínsecas. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 2019. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.0XXX>
5. Gomes AC, Bueno AA, Souza RG, Mota JF. Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition J*. 2014;13:60. doi: 10.1186/1475-2891-13-60.
6. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:13780–5.
7. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57:1470–81.
8. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci*. 2010; 107:14691-6. doi: 10.1073/pnas.1005963107.
9. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diagnóstico e classificação do diabete melito e tratamento do diabete melito tipo 2. Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44(4suppl.1):S8-S35
10. MIRANDA, M. C. G. et al. Abnormalities in the gut mucosa of non-obese diabetic mice precede the onset of type 1 diabetes. *Journal of Leukocyte Biology*. v. 106, n. 3, p. 513-29. 16 jul. 2019.
11. SORINI, C. et al. Loss of gut barrier integrity triggers activation of islet-reactive T cells and autoimmune diabetes. *PNAS*. v. 116, n. 30, p. 15140-9. 23 jul. 2019.
12. Everard A, Cani PD. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27:73–83. doi: 10.1016/j.bpg.2013.03.007.



# Terapia de Reposição Microbiana

# Terapia de Reposição Microbiana

Ana Caroline Favacho do Valle Garcia

Bianca Zucareli de Souza

João Vitor Guedes Neto de Moraes

Maria Eduarda De Paula e Silva

A microbiota pode ser definida como microrganismos que habitam o corpo humano, desempenhando uma relação na qual ambos se beneficiam. No intestino, por exemplo, essa microbiota, quando em disbiose, influencia diretamente nas doenças gastrointestinais, assim como em condições com envolvimento imunológico, tais como o diabetes mellitus tipo 1, doenças cardiovasculares, doenças neurológicas, alergias, asma e obesidade.<sup>1</sup>

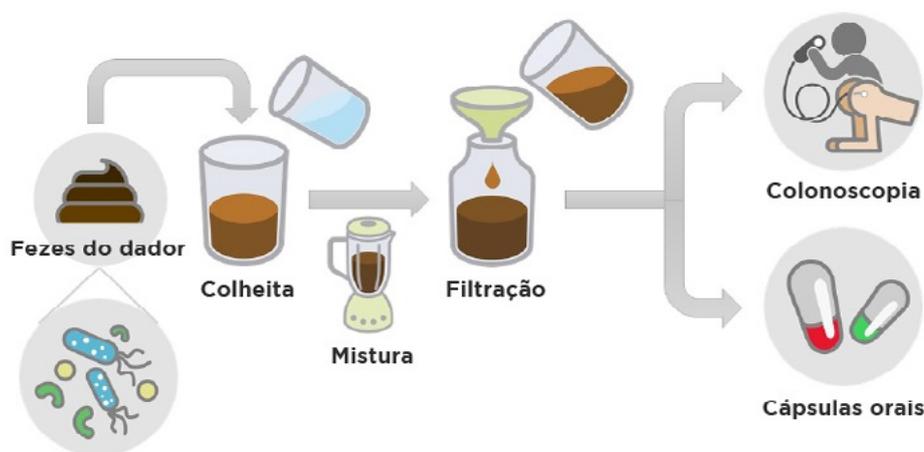
A microbiota intestinal possui importante função no que tange à absorção de nutrientes, proteção contra patógenos e manutenção do sistema imune, sendo adquirida no período pré e pós-natal.<sup>2</sup> Posto isto, vale ressaltar que o tipo de parto, seja vaginal ou cesariano, tem fundamental influência na constituição da microbiota intestinal do neonato.<sup>3</sup>

Ao que se sabe, a composição microbiana é influenciada por fatores internos e externos, que modulam sua manutenção e função. Dessa maneira, apesar de possuímos naturalmente uma microbiota diversificada, ela nem sempre se encontra em seus níveis ideais e, nessas condições, pode gerar um desequilíbrio que torna propenso o desenvolvimento de bactérias prejudiciais ao corpo. Para isso, se faz necessária a terapia de reposição microbiana, que tem como propósito a reposição dos níveis bacterianos - probióticos - e a manutenção do corpo saudável.<sup>3</sup>

Dentre os principais tipos de reposição microbiana está o transplante de microbiota fecal (TMF), uma prática antiga chinesa, relatada pela primeira vez na década de 50, quando foi utilizada no tratamento de pacientes com colite pseudomembranosa, obtendo-se êxito. O TMF consiste em terapia bacteriana baseada na transferência de microrganismos presentes nas fezes de um indivíduo saudável para outro indivíduo que possui necessidade de tal intervenção (**Figura 1**). Esse tratamento tem como objetivo regular a microbiota intestinal, mantida através de alimentação rica em fibras e uso controlado de antibióticos.<sup>3</sup>

Uma pesquisa, que analisou a microbiota intestinal de doadores e receptores do transplante fecal, mostrou que todos os indivíduos que realizaram esse tratamento foram curados da infecção por *C. difficile*. Constatou-se, também, o aumento da microbiota após o tratamento, que se manteve estável durante o primeiro ano após o procedimento.<sup>4</sup>

Como não há um consenso sobre a melhor forma de preparação das fezes, as vias de administração são bem variadas e incluem o trato gastrointestinal superior (por endoscopia, cateter nasogástrico ou nasojejunal ou por ingestão de pílulas) e o trato gastrointestinal inferior (por colonoscopia no cólon proximal, por enema e retossigmoidoscopia no cólon distal, ou abordagem combinada).



**Figura 1** - Mecanismo de transplante de fezes

Fonte: <https://www.facebook.com/178732468993356/posts/1200515023481757/>

Existem diversas condições em que se é necessário fazer a terapia de reposição microbiana, como o uso abusivo de antibióticos, que acaba por causar disbiose intestinal. A infecção por *Clostridium difficile*, por exemplo, é uma complicação resultante do uso incorreto e recorrente de antibiótico, que causa um crescimento exacerbado desses microrganismos no corpo humano, aumentando as chances de o paciente adquirir essa condição de maneira exógena.<sup>4</sup>

Estudos mostram que nos últimos anos houve uma mudança na epidemiologia da infecção causada pelo *Clostridium difficile* (ICD). No início do ano 2000, foi reportado um aumento nos casos de infecção severa com alta taxa de mortalidade. Esse resultado se deve ao acometimento principalmente da população idosa, e ao aumento do uso de antibióticos da classe das fluoroquinolonas. A epidemia foi ocasionada pelo surgimento de uma cepa hipervirulenta (NAP1/BI/027), que é altamente resistente aos antibióticos mais comumente utilizados no ambiente hospitalar.<sup>4</sup>

Outras patologias associadas à terapia de reposição são a Doença de Crohn e colite pseudomembranosa, condições crônicas nas quais se desenvolve um processo inflamatório no trato gastrointestinal e deve ser tratada com medidas probióticas, como por exemplo bactérias do gênero *Lactobacillus* suplementados em alimentos.<sup>5</sup>

Além de doenças restritas ao intestino, há estudos que mostram a relação de distúrbios neurológicos com a disbiose da microbiota intestinal, por exemplo em doenças como autismo, Parkinson e depressão. Segundo um estudo chinês realizado em modelo animal, por meio do uso de neurotoxinas causadoras da degeneração dos neurônios dopaminérgicos, simulando doenças neurológicas humanas, apresentaram melhora em sua evolução quando associados à terapia fecal microbiana, com melhora na função motora, força muscular, equilíbrio, além de elevação dos níveis de dopamina e serotonina.<sup>6,7</sup>

Outrossim, já está bem fundamentada a relação da obesidade com alteração da microbiota intestinal, uma vez que indivíduos obesos apresentam um desequilíbrio das bactérias dos filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, que acarretam alterações metabólicas, como a resistência à insulina e também a maior absorção de polissacarídeos não digeríveis, e um estado de inflamação crônica de baixo grau.<sup>8</sup>

O quadro clínico da doença é caracterizado por diarreia aquosa frequente, ocorrendo mais de 3 evacuações ao dia, surgimento de dores abdominais que aliviam pós-evacuação e febre geralmente baixa. Em casos mais graves, pode-se apresentar megacólon tóxico, perfuração intestinal, e até mesmo evoluir para óbito. Outras complicações presentes são: desnutrição, desidratação e hipoalbuminemia. O diagnóstico é feito por meio de correlação dos sinais e sintomas clínicos, juntamente com exames laboratoriais que apresentam detecção microbiológica de *C. difficile* em fezes e leucocitose. Quanto ao tratamento, é necessário classificar o grau da doença.<sup>4</sup>

Outra forma de reposição microbiana é o uso de probióticos, que são microrganismos vivos, administrados em quantidades adequadas, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro. A influência benéfica inclui efeitos antagônicos, competição e efeitos imunológicos, resultando em um aumento da resistência contra patógenos. Assim, culturas bacterianas probióticas têm capacidade de estimular multiplicação de bactérias benéficas, em detrimento à proliferação de bactérias prejudiciais, reforçando mecanismos naturais de defesa do hospedeiro.<sup>8</sup>

Bactérias dos gêneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* são comumente usadas como probióticos suplementares para alimentos, já que têm sido isoladas de todas as porções do trato gastrointestinal de pacientes saudáveis. O íleo terminal e o cólon, aparentemente, são locais de

preferência para as colonizações intestinais de lactobacilos e bifidobactérias. Porém, é importante ressaltar que o efeito bacteriano é específico e possui identidade para cada cepa, não podendo ser ultrapassado, inclusive para outras cepas de mesma classe ou espécie.<sup>8</sup>

Os benefícios de culturas bacterianas probióticas que mais se destacam são: controle da microbiota no trato gastrointestinal; fortificação da microbiota intestinal após o uso de antibiótico; promoção de resistência intestinal à colonização de patógenos; diminuição da presença dos patógenos pela produção dos ácidos acético e lático, bacteriocinas e outros componentes com atuação antimicrobiana; facilitação da digestão de lactose em pacientes intolerantes; promoção das defesas do sistema imune; melhora da constipação resultante da disbiose; maior absorção de minerais e produção de vitaminas.<sup>8</sup>

Embora ainda não estudados, dentre outros efeitos atribuídos a essas culturas, estão a diminuição do risco de câncer de cólon e doenças cardiovasculares. Sugere-se também a diminuição das concentrações de colesterol plasmático, aumento de efeitos anti-hipertensivos, redução de capacidade ulcerativa por *H. pylori*, controle da colite induzida por rotavírus e *C. difficile*, prevenção e profilaxia de infecções urogenitais e efeitos inibitórios relacionados a mutagenicidade.<sup>8</sup>

Nesse sentido, é notório que a microbiota intestinal é reconhecida por muitos estudiosos como um órgão funcional à parte. É inevitável ressaltar a importância do equilíbrio microbiano para a saúde do organismo, uma vez que a disbiose é um fator primordial no desenvolvimento de infecções e baixa imunidade. Estudos recentes constataram que o uso inadequado e contínuo de antibióticos corrobora para o desequilíbrio microbiano, que se mostra um risco iminente para a saúde, sendo, portanto, necessária reposição exógena, como o transplante de fezes e o uso de probióticos.

## Referências

1. Ramirez A. A importância da microbiota no organismo humano e sua relação com a obesidade. International Journal of Nutrology [revista em Internet] 17 de fevereiro de 2020; acesso em 7 de setembro de 2021. Disponível em: <s-0040-1705647.pdf (thieme-connect.com)>.
2. Moraes A, Silva I, Pititto B, Ferreira S. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. Revista SciELO Brasil [revista em Internet] junho de 2014; acesso em 7 de setembro de 2021. Disponível em: SciELO - Brasil - Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética.

3. Coelho G. et al. Acquisition of microbiota according to the type of birth: an integrative review. *Revista Latino-Americana de Enfermagem* [online]. 2021, v. 29 [Acesso em 12 de Setembro de 2021], e3446. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/1518.8345.4466.3446>>.
4. Messias B. et al. Fecal microbiota transplantation in the treatment of *Clostridium difficile* infection: state of the art and literature review. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* [online]. 2018, v. 45, n. 02 [Acessado 7 Setembro 2021], e1609. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/0100-6991e-20181609>>.
5. Luz, Maurício Roberto Motta Pinto da e Waizbort, Ricardo Francisco Transplantes de microbiota fecal para tratamento da colite pseudomembranosa (1958-2013): prioridade de descoberta e estilos de pensamento na literatura acadêmica. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* [online]. 2020, v. 27, n. 3 [Acessado 7 Setembro 2021], pp. 859-878. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0104-59702020000400009>>.
6. Oliveira M. *Microbiota Intestinal e o Autismo*. UNESP, Rio Claro, SP, Brasil. 2013. acesso em 7 de setembro de 2021. Disponível em: <<http://www.rc.unesp.br/ib/ceis/mundoleveduras/2013/MicrobiotaIntestinalAutismo.pdf>>
7. M.-F. Sun et al. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- $\alpha$  signaling pathway. *Brain Behav. Immun.*, févr. 2018.
8. Saad S. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* [online]. 2006, v. 42, n. 1 [Acessado 7 Setembro 2021], pp. 1-16. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000100002>>.



# Bacterioterapia Fecal

# Bacterioterapia Fecal

Isabela de Fátima Prado Ferreira

Marina Resende Diniz

Mayara de Castro Mohallem

## Considerações Gerais sobre a Microbiota Intestinal

A microbiota intestinal humana é formada por uma densa quantidade e diversidade de microrganismos fundamentais para a saúde, participa de funções como digestão, maturação e manutenção da imunidade, síntese de vitaminas, fermentação de carboidratos, metabolismo biliar, entre outros. Ainda, possui papel fundamental para a saúde por suas importantes funções no fortalecimento da barreira intestinal e na proteção contra a colonização dominante de bactérias potencialmente patogênicas. É considerada um órgão metabolicamente ativo, composta por trilhões de representantes microbianos, e capaz de exercer sua função nos sistemas intestinal e também extraintestinal.<sup>1</sup>

A microbiota intestinal se estabelece no organismo humano desde a vida intrauterina, mas é a partir do nascimento e durante toda a vida do indivíduo que esse dinâmico processo irá ocorrer e sofrerá várias influências, genéticas e ambientais, citando a forma de parto, amamentação, medicamentos, localização geográfica e estilo de vida, etc. À partir dos três anos de idade a microbiota torna-se mais estável, com menor variação entre os indivíduos e continua dessa forma durante a vida adulta. No entanto, há vários estímulos exógenos e endógenos que influenciam no dinâmico estabelecimento dessa relação entre a microbiota e o organismo.<sup>1</sup>

Algumas intervenções podem degradar esse delicado ecossistema, por exemplo, de doenças e uso prolongado de antibióticos. É possível haver uma recuperação espontânea, mas sem garantias do efetivo restabelecimento. Disbiose, perda da homeostase bacteriana no organismo, normalmente ocorre como consequência de estímulos alterados nesse microambiente e pode provocar o agravamento de um quadro clínico ou mesmo contribuir para sua etiologia, como no caso da infecção por *Clostridium difficile*.<sup>1</sup>

Nesse sentido, pesquisas baseiam-se na busca de estratégias para a apropriada recuperação do microbioma intestinal, e opções terapêuticas como o uso de probióticos, ou mesmo o transplante fecal, passam a ter importância pelos seus benefícios.<sup>1,2</sup>

## Infecções por *Clostridium difficile*

O *C. difficile* é um bacilo formador de esporos, Gram-positivo, cujas toxinas causam doenças gastrointestinais de alta gravidade.<sup>2,3</sup> Suas manifestações clínicas podem variar de diarreia leve, colite pseudomembranosa a megacólon tóxico, que pode levar a morte.<sup>2,3</sup>

Em uma reexposição ou reativação de esporos de *C. difficile*, os pacientes possuem uma resposta imune deficiente que, por sua vez, está relacionada a um defeito na função de barreira epitelial do cólon e à disbiose da microbiota intestinal.<sup>2,3</sup> Já foi demonstrado que nesse grupo de pacientes há uma diversidade reduzida da microbiota, e a antibioticoterapia tradicional pode gerar um ciclo de disbiose, favorecendo a proliferação de *C. difficile*.<sup>2,3</sup> Dentre as terapias disponíveis para a modulação da microbiota em disbiose, destaca-se o uso de prebióticos, simbióticos, probióticos e o transplante de microbiota fecal (TMF).<sup>3</sup> Como perspectiva, o transplante de microbiota fecal (TMF) é capaz de restabelecer a microbiota saudável e

favorecer o novo equilíbrio em quantidade e em diversidade.<sup>2,3</sup>

No Brasil, infecções por *C. difficile* representam a principal causa de diarreia nosocomial relacionada ao uso de antibióticos.<sup>1,3</sup> No entanto, até o momento, o TMF não é muito utilizado no país, poucos casos isolados foram relatados, e não houve a implantação de um Centro de Transplante de Microbiota Fecal (CTMF).<sup>1</sup> A implantação de um CTMF no país permitiria o acesso de pacientes com infecção recorrente ou refratária por *C. difficile* a um tratamento inovador, seguro, com alto índice de sucesso e pouco disponível no Brasil.<sup>1</sup>

## Transplante de Microbiota Fecal

Ben Eiseman, médico da Universidade do Colorado, em Denver, Estados Unidos, em 1958 foi o primeiro a realizar o transplante fecal em paciente com infecção causada por *Clostridium difficile*.<sup>2</sup> Esse método é também recorrente em pacientes com doenças inflamatórias intestinais como Doença de Crohn e Colite Ulcerativa.<sup>2</sup>

Interessantemente, o TMF tem se destacado como uma terapia extremamente eficaz em pacientes com quadros recorrentes de infecções por *C. difficile* ou mesmo uma infecção primária refratária à antibioticoterapia.<sup>1,3</sup> Apesar de sua eficácia, contudo, para outras condições clínicas, o TMF deve ser

considerado experimental e realizado apenas como parte de um estudo de pesquisa, com segurança intensamente monitorada.<sup>1,3</sup>

Trata-se de um procedimento em que a microbiota de doadores saudáveis é transferida para o trato gastrointestinal de um receptor, a fim de repovoar seu trato digestório, corrigindo a disbiose e contribuindo para a recuperação do paciente.<sup>1-3</sup> Estudos pré-clínicos mostram seu potencial no tratamento da constipação, doença do cólon irritável, doença hepática, doenças hematológicas, autismo e epilepsia.<sup>2</sup>

## Quanto aos Doadores

Os doadores não podem:<sup>4</sup>

- Ter tido alguma exposição a antibióticos nos últimos seis meses;
- Ser imunocomprometido;
- Ter realizado alguma tatuagem ou *piercing* nos últimos seis meses;
- Ter algum histórico de uso de drogas;
- Ter algum histórico de comportamento sexual de alto risco;
- Ter algum histórico de encarceramento;
- Ter viajado recentemente para áreas endêmicas para doenças tropicais;
- Ter qualquer distúrbio gastrointestinal crônico, como doença inflamatória intestinal.
- Testes realizados antes da doação:<sup>4</sup>
- Exames de sangue: sorologias para hepatite A, B e C, HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), teste de RPR (Reaginina Plasmática Rápida);
- Testes de fezes: Detecção de ovos e/ou parasitos viáveis, PCR (*Polymerase Chain Reaction*) de *C. difficile*, entre outros.

## Cuidados antes do transplante:<sup>4</sup>

- Interromper qualquer antibioticoterapia dois dias antes do procedimento;
- Estar em uma dieta líquida seguida de um enema, ou preparação laxante, na noite anterior ao procedimento agendado;
- Informar ao médico caso apresente alergia, principalmente alimentar.

É necessário acompanhante para o procedimento e o paciente pode ir para casa no mesmo dia, permanecendo em repouso.

### **Como é realizado o procedimento:**

A microbiota pode ser usada pode ser duas formas, em suspensão ou em pó. No caso de suspensão, esta é infundida no intestino delgado além do segundo segmento duodenal por meio de endoscopia, sonda nasojejunal, tubo enteral transendoscópico intermediário (TET), estoma do intestino delgado ou gastro-jejunostomia endoscópica percutânea (PEG-J). Também pode ser encaminhada para o intestino inferior através de colonoscopia, enema, estoma do íleo distal, colostomia e TET colônica. O material introduzido é composto por toda a diversidade de espécies presentes nas fezes do doador, e pode exercer suas funções por um período prolongado. A via nasogástrica é eficaz e segura para pacientes com contraindicações para a via colonoscópica, e possui boa aceitação apesar dos pacientes com idade avançada apresentarem certa repugnância. A maior preocupação durante a realização do procedimento é o vômito e a aspiração do conteúdo infundido.<sup>4</sup>

## **Efeitos Adversos do TMF**

Os efeitos adversos relacionados ao TMF devem ser rigorosamente monitorados, principalmente em casos de fragilidade do sistema imune do paciente.<sup>1,4</sup> Ainda, algumas técnicas inadequadas de infusão da microbiota no intestino delgado podem causar eventos adversos, como por exemplo náuseas, vômitos, aspiração, diarreia e febre três horas após o TMF.<sup>1,4</sup>

## **Referências**

1. Estruturando um centro de transplante de microbiota fecal em um hospital universitário no Brasil. 2020 [online] Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/ag/a/Rm6nW4JMwJhgHy5RCMCLV5K/?lang=en>> [Acessado em 26 de setembro de 2021].
2. 2020. Transplantes de microbiota fecal no tratamento da colite pseudomembranosa (1958-2013): prioridade de descoberta e estilos de pensamento na literatura acadêmica . [online] Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/hcsm/a/NX4cVvSyWP7xgqrVfvcs8PK/?lang=pt>> [Acessado em 25 de setembro de 2021].
3. 2018. Transplante de microbiota fecal sem tratamento da infecção por Clostridium difficile: estado da arte e revisão da literatura . [online] Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rcbc/a/tT7LzGsGXD5t3xq6GptHSfd/?lang=pt#:~:text=O%20transplante%20de%20microbiota%20fecal,um%20paciente%20portador%20desta%20infec%C3%A7%C3%A3o.>> [Acessado em 25 de setembro de 2021].

4. Day, J., 2021. Transplante Fecal (Bacterioterapia) | Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia da Johns Hopkins. [online] Hopkinsmedicine.org. Disponível em: <[https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology\\_hepatology/clinical\\_services/advanced\\_endoscopy/fecal\\_transplantation.html](https://www.hopkinsmedicine.org/gastroenterology_hepatology/clinical_services/advanced_endoscopy/fecal_transplantation.html)> [Acessado em 25 de setembro de 2021].

# Microbiota intestinal e sistema imune

*uma simbiótica relação*

---

ORGANIZAÇÃO  
**Marileia Chaves Andrade**