

Interações entre Microbiota, Sistema Imune e Estilo de Vida



Interações entre Microbiota, Sistema Imune e Estilo de Vida

ORGANIZAÇÃO
Mariléia Chaves Andrade

I61	Interações entre microbiota, sistema imune e estilo de vida [livro eletrônico] / organização de Mariléia Chaves Andrade. – 1. ed. – Belo Horizonte, MG : Tradição Planalto, 2025. Formato: PDF Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader Modo de acesso: World Wide Web ISBN 978-65-86268-65-2 (PDF) 1. Microbiota. 2. Sistema imune. 3. Estilo de vida – Influência na saúde. 4. Medicina – Ensino universitário. 5. Saúde humana – Fatores ambientais. I. Andrade, Mariléia Chaves. CDD: 616.079
-----	---

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

Copyright © 2025

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

Editores e Organizadores

Marileia Chaves Andrade

Projeto Gráfico

Tradição Planalto Produções Visuais e Editoriais

Capa e ilustrações

**Capa criada com a inteligência artificial Gemini através da
plataforma Firefly, 2025**

Produção

Tradição Planalto Produções Visuais e Editoriais

www.tradicaoplanalto.com.br

Tel.: +55 (31) 3226-2829

SUMÁRIO

5

Apresentação

CAPÍTULO 01

8

Meio Ambiente e Microbiota: Como o Ambiente Influencia o Nosso Ecossistema Interno

André Luiz Grillo Romano Bernardes
João Pedro do Prado Camilo
Marcelo Corrêa Rennó Carvalho
Matheus Marino Faustino

CAPÍTULO 02

14

Microbiota, Sono e Ritmo Circadiano: Uma Conexão Intestinal com o Relógio Biológico

Elisa Ribeiro Camargo
Gabriel Fonseca da Silva
Maria Rita Renó Gonzaga
Paola Maciel Piva

CAPÍTULO 03

22

Microbiota Oral e Saúde Sistêmica: O Corpo Reflete o que começa na Boca

Luana Cochlar Bento Bastos
Maria Júlia Lemes de Oliveira

CAPÍTULO 04

33

Exercício Físico, Microbiota Intestinal e Saúde Metabólica

Luciano de Vasconcelos
Heloísa Rodrigues Ferreira
João Guilherme de Castro Marton Ribeiro
João Pedro Miyake
Talyson Jardim Muniz

44

CAPÍTULO 05

**Exercício Físico, Microbiota e Inflamação:
Inter-relação e Equilíbrio entre
Benefício e Excesso**

João Antonio Salomão Gonçalves
João Pedro Alves Consoli
Luiz Felipe Mendes Santos
Matheus Baakilini Negreiros Velloso

51

CAPÍTULO 06

**Estresse Crônico e o Eixo Cérebro-Intestino:
Implicações Psiconeuroimunológicas
de Disfunção Sistêmica**

Felipe Machado
Maria Fernanda Silva Ferreira
Maria Júlia França Goulart
Paula Pereira Marques Toledo

63

CAPÍTULO 07

**O Elo Escondido: A Microbiota e o
Envelhecimento do Sistema Imunológico**

Alícia Cosendey Barbosa
Cecília Pedroso Borges
Mariana Mendonça Honório
Vitória Celestino dos Santos

Apresentação

A compreensão da saúde humana, na atualidade, ultrapassa a visão centrada exclusivamente nos órgãos e sistemas, incorporando uma abordagem integrada que reconhece o papel fundamental da microbiota e do sistema imune na manutenção do equilíbrio biológico. Na proposta de aprofundamento teórico sobre o tema, surge o E-book **“Interações entre Microbiota, Sistema Imune e Estilo de Vida”**, uma produção acadêmica elaborada pelos alunos da turma 62 que cursaram a disciplina eletiva **Microbiota e Sistema Imune**, do curso de Medicina da **Faculdade de Medicina de Itajubá**, com o objetivo de integrar ciência, ensino e reflexão crítica.

De forma despretensiosa, mas com critério científico, foram elaborados, pelos acadêmicos, capítulos no formato de pequena revisão narrativa sobre um tema de interesse na área, proporcionando uma visão sistêmica da saúde, e explorando como diferentes componentes do estilo de vida influenciam a composição da microbiota e as respostas do sistema imune. Os temas abordados — exercício físico, meio ambiente, saúde oral, estresse crônico, envelhecimento e ritmo biológico — refletem fatores cotidianos, porém profundamente determinantes no processo saúde-doença.

Ao longo dos capítulos, o leitor encontrará discussões atualizadas sobre como essas variáveis interagem de forma dinâmica com os microrganismos que habitam o organismo humano e com os mecanismos imunológicos, impactando inflamação, imunorregulação e suscetibilidade a doenças. Portanto, há

importantes conceitos da imunologia e da microbiologia interagindo com o conhecimento promoção da saúde.

Entendo que este E-book representa um importante exercício de iniciação à produção acadêmica, estimulando o protagonismo discente, a pesquisa e escrita científicas e o compromisso com a disseminação do conhecimento. Trata-se de um material destinado a estudantes da área da saúde, docentes e profissionais interessados nas interfaces entre microbiota, imunidade e estilo de vida.

Esperamos que este material contribua para ampliar horizontes, fomentar reflexões e fortalecer a compreensão de que a saúde é resultado de um complexo e contínuo diálogo entre o organismo, seus microrganismos e o ambiente em que vivemos.

Boa leitura!

Marileia Chaves Andrade

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

CAPÍTULO 01

MEIO AMBIENTE E MICROBIOTA: COMO O AMBIENTE INFLUENCIA O NOSSO ECOSSISTEMA INTERNO



Meio Ambiente e Microbiota: Como o Ambiente Influencia o Nosso Ecossistema Interno

André Luiz Grillo Romano Bernardes

João Pedro do Prado Camilo

Marcelo Corrêa Rennó Carvalho

Matheus Marino Faustino

Resumo

A microbiota humana constitui um ecossistema dinâmico formado por microrganismos que exercem funções essenciais na manutenção da homeostase do organismo, como por exemplo, do epitélio intestinal. Estudos comprovam que sua composição e atividade são profundamente influenciadas por fatores ambientais, como alimentação, ciclos circadianos, exposição a poluentes, uso de medicamentos, contato com ambientes naturais, dentre outros. Ambientes urbanos, marcados por maior exposição a agentes químicos, estão associados à redução da diversidade microbiana e ao aumento do risco de doenças inflamatórias, metabólicas, imunológicas e neurológicas. Em contrapartida, a interação com ambientes naturais tem propriedades importantes para restaurar parcialmente essa diversidade e promover respostas imunológicas mais equilibradas. Este capítulo reforça a compreensão da microbiota como uma interface entre o organismo e o ambiente, destacando que a promoção de ambientes saudáveis é uma estratégia fundamental para a prevenção da disbiose e para a manutenção da saúde humana de maneira integrada.

Introdução

A microbiota humana constitui um complexo ecossistema composto predominantemente por bactérias, vírus, fungos e archaea.¹ Esses microrganismos sobrevivem em equilíbrio funcional e participam de processos fisiológicos fundamentais, incluindo a preservação da integridade das barreiras epiteliais.²

Nas últimas décadas, a investigação científica ampliou a compreensão desse sistema, incorporando de forma mais clara a influência de fatores ambientais na sua composição e atividade metabólica.³ Elementos como hábitos alimentares, padrões de sono, estilo de vida, exposição a poluentes, uso de medicamentos, interação com animais, contato com ambientes naturais e características geográficas têm se mostrado determinantes na modulação da microbiota.⁴ Dessa maneira, a microbiota passou a ser entendida não como um compartimento isolado, mas como uma interface dinâmica entre o organismo e o ambiente externo.⁵

A relevância dessa interação torna-se evidente diante das consequências associadas ao desequilíbrio microbiano, denominado disbiose.² Alterações na composição ou na função da microbiota têm sido implicadas no desenvolvimento de doenças metabólicas, inflamatórias, imunológicas e neurológicas.¹ Assim, compreender de que maneira fatores ambientais influenciam esse ecossistema interno é fundamental para o delineamento de estratégias preventivas e terapêuticas mais precisas e eficazes.³

Desenvolvimento

A influência do ambiente sobre a microbiota torna-se especialmente evidente quando se observa como diferentes contextos de exposição moldam a diversidade microbiana que cada indivíduo abriga.⁶⁻⁸ Pessoas que crescem e vivem em centros urbanos, com pouco contato com espaços naturais, costumam apresentar menor diversidade microbiana do que aquelas que convivem mais frequentemente com solo, plantas e animais.⁹ Essa redução na variedade de espécies, observada em diversos estudos, parece limitar o amadurecimento adequado do sistema imune e favorecer o surgimento de doenças alérgicas e autoimunes.¹⁰ Mesmo dentro do ambiente doméstico, fatores como ventilação, presença de animais de estimação, qualidade do ar e práticas de higiene influenciam diretamente a aquisição microbiana, sobretudo nos primeiros anos de vida.³

A alimentação, por sua vez, representa outro elo importante entre o indivíduo e o ambiente. Além da qualidade dos alimentos, o momento em que eles são

consumidos interfere significativamente no comportamento da microbiota, especialmente pela relação com o ciclo claro-escuro.⁷ A sincronização das refeições com o ciclo claro-escuro (princípio central da cronobiologia) modula ritmos metabólicos tanto do hospedeiro quanto das bactérias. Como já discutido no texto anterior, a microbiota acompanha oscilações diárias, e alterações nesses ritmos, seja por alimentação irregular, trabalho noturno ou exposição inadequada à luz artificial, podem provocar mudanças na produção de metabólitos, favorecer processos inflamatórios e contribuir para a disbiose.⁷

Outro aspecto relevante é a exposição a poluentes e agentes químicos presentes no ambiente. Compostos atmosféricos como partículas finas, óxidos de nitrogênio, pesticidas e metais pesados são capazes de alterar profundamente a composição da microbiota intestinal e respiratória. Esses contaminantes reduzem espécies consideradas benéficas e estimulam microrganismos associados a inflamação, aumentando o risco de doenças cardiovasculares, metabólicas e respiratórias.¹⁰

Além disso, fatores ambientais indiretos, como o uso frequente de medicamentos amplamente consumidos em contextos urbanos, também modulam a microbiota. Antibióticos, inibidores de bomba de prótons, anti-inflamatórios e até adoçantes artificiais podem reduzir a diversidade microbiana e facilitar a colonização por espécies oportunistas.¹¹

Por outro lado, a aproximação com ambientes naturais tem sido apontada como uma forma de restaurar parte dessa diversidade perdida. Florestas, parques e áreas verdes concentram uma grande variedade de microrganismos, e evidências mostram que o contato regular com esses ambientes aumenta a diversidade cutânea e intestinal, reduz marcadores inflamatórios e contribui para respostas imunológicas mais equilibradas. Essa observação reforça a ideia, defendida pela teoria da biodiversidade, de que a saúde humana depende não apenas de fatores internos, mas também da riqueza microbiana presente no ambiente onde vivemos.⁸

Considerações finais

A análise da relação entre o meio ambiente e a microbiota reforça a ideia de que o organismo humano funciona em permanente interação com os estímulos externos. Todo esse conjunto de influências (inclui padrões alimentares, ritmos circadianos, níveis de poluição, características do ambiente urbano e até o grau de contato com a natureza) participa ativamente da modulação da diversidade microbiana. Como discutido ao longo do trabalho, mudanças nesse equilíbrio podem repercutir de maneira direta sobre processos metabólicos, imunológicos e até neurológicos.

A redução da diversidade microbiana, geralmente observada em ambientes mais artificializados ou com menor exposição à biodiversidade, está associada a maior risco de doenças crônicas, enquanto contextos ambientais mais equilibrados favorecem uma microbiota estável e funcional.

Diante dessas evidências, torna-se claro que pensar em saúde envolve, necessariamente, considerar o ambiente em que o indivíduo está inserido. A promoção de ambientes mais saudáveis (tanto no nível coletivo quanto no cotidiano de cada pessoa) surgindo como uma estratégia importante para prevenir disbiose e apoiar o equilíbrio fisiológico. Além disso, espera-se que pesquisas futuras nessa interface entre ambiente, microbiota e organismo possam orientar o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e políticas públicas voltadas para a proteção de ecossistemas e, por consequência, para a promoção da saúde humana de forma mais integrada.

Referências

1. Naufel MF, Truzzi GM, Ferreira CM, et al. The brain-gut-microbiota axis in the treatment of neurologic and psychiatric disorders. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023 Jul;81(7):670-684. doi: <https://10.1055/s-0043-1767818>.
2. Coelho NAR, Figueirôa AG, Morais-Rodrigues F. The impact of gut microbiota on human health and disease prevention: a literature review on dysbiosis and associated diseases. *Revista FT, Ciências da Saúde*. 2025; 29(147). doi: <https://doi.org/10.69849/revistaft/ch10202506182017>.
3. Nathan, A. Microbioma Pulmonar: um caminho para medicina de precisão. *Rev Med (São Paulo)*. *Rev Med*. 2023 jul-ago;102(4):e-216239. doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v102i4e-216239>
4. Draelos ZD, Perez-Sanchez A, Wolter KP. Environmental exposures and their impact on the human microbiome. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(6):1541–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.084>
5. Wang Y, Kasper LH. The microbiome and host interactions in health and disease. *Cell Res*. 2021;31(3):246–58. doi: <https://doi.org/10.1038/s41422-021-00487-9>
6. Fiorucci S, Baldoni M, Zampella A. Intestinal microbiota and circadian rhythm as therapeutic targets in metabolic disease. *Pharmacol Ther*. 2022;239:108202. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108202>
7. Redondo-Useros N, Nova E, González-Zancada N, et al. Microbiota and lifestyle: a special focus on diet. *Nutrients*. 2020; 12(6):1776. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061776>
8. Vinogradova E, Mukhanbetzhanov N, Nurgazyev M, et al. Impact of urbanization on gut microbiome mosaics across geographic and dietary contexts. *mSystems*. 2024;9(10):e0058524. doi: 10.1128/msystems.00585-24.
9. Chen L, Zhang W, Hua J, et al. Dysregulation of intestinal health by environmental pollutants: involvement of the estrogen receptor and aryl hydrocarbon receptor. *Environ Sci Technol*. 2018;52(4):2323-2330. doi: 10.1021/acs.est.7b06322.
10. Jiang Z, Zhu J, Shen Z, et al. The microecological-immune axis in pediatric allergic diseases: imbalance mechanisms and regulatory interventions. *Nutrients*. 2025;17(18):2925. doi: 10.3390/nu17182925.
11. Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, et al. Antibiotics as major disruptors of gut microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572912. doi: 10.3389/fcimb.2020.572912.

CAPÍTULO 02

MICROBIOTA, SONO E RITMO CIRCADIANO: UMA CONEXÃO INTESTINAL COM O RELÓGIO BIOLÓGICO



Microbiota, Sono e Ritmo Circadiano: Uma Conexão Intestinal com o Relógio Biológico

Elisa Ribeiro Camargo

Gabriel Fonseca da Silva

Maria Rita Renó Gonzaga

Paola Maciel Piva

Resumo

O sono e os ritmos circadianos constituem processos biológicos essenciais para a estabilidade das funções metabólicas, imunológicas e neurológicas do organismo. Regulados por um marcapassocircadiano fotossensível, esses ritmos controlam a alternância entre vigília e sono e influenciam a secreção hormonal, a temperatura corporal e o estado de alerta. Estudos demonstram que alterações nesse sistema estão associadas a distúrbios do sono e ao desenvolvimento de diversas doenças. A microbiota intestinal exerce papel fundamental na manutenção da homeostase, apresentando oscilações rítmicas sincronizadas com o relógio biológico do hospedeiro. Nesse sentido, a disbiose compromete essa sincronia, favorecendo aumento da permeabilidade intestinal, inflamação crônica e maior risco de doenças metabólicas, cardiovasculares e neurológicas. Este capítulo aborda a interação entre sono, ritmos circadianos e microbiota intestinal, destacando seus impactos integrados sobre a homeostase e a saúde humana. A comunicação

bidirecional entre intestino/microbiota e cérebro, ocorre por meio da produção de neurotransmissores, da modulação do sistema imune e da regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, influenciando diretamente os padrões do sono. Nesse cenário, a crononutrição surge como uma estratégia promissora para restaurar o alinhamento entre microbiota e ritmos circadianos, ao regular os horários e a qualidade das refeições. Assim, a compreensão do eixo microbiota-intestino-cérebro aplicada aos ritmos circadianos representa um campo relevante para estratégias preventivas e terapêuticas voltadas à promoção da saúde.

Introdução

O sono é um fenômeno comportamental complexo e continua sendo um dos grandes enigmas da neurociência contemporânea.¹ A descoberta, em 1953, por Aserinsky e Kleitman, da fase do sono caracterizada por movimentos oculares rápidos (REM, *Rapid Eye Movement*), marcou o início da compreensão científica desse estado.² Décadas depois, em 1998, a identificação das hipocretinas — peptídeos produzidos no hipotálamo — e de sua função na regulação do ciclo vigília-sono, bem como na fisiopatologia da narcolepsia-cataplexia, trouxe uma nova perspectiva sobre o papel do hipotálamo nesse processo, antes atribuído predominantemente a regiões do tronco encefálico e do tálamo.³

Os ritmos circadianos correspondem às variações regulares do corpo e da mente que se repetem em um ciclo de aproximadamente 24 horas, equilibrando funções biológicas como sono, temperatura corporal, secreção hormonal e estado de alerta. Esses ritmos influenciam diretamente na adaptação do organismo durante a alternância entre o dia e a noite, mantendo a devida harmonia do funcionamento biológico. Eles são regulados por uma região específica do cérebro, sensível à luz, conhecida como marcapasso circadiano. Quando a luz atinge os olhos, estimula células da retina que enviam sinais nervosos para essa área, levando o cérebro a reduzir a produção de melatonina, o hormônio responsável por induzir o sono.⁴

Cada pessoa possui preferências naturais em relação ao sono. Algumas são matutinas, preferindo dormir e acordar cedo, enquanto outras são noturnas, optando por dormir e levantar mais tarde. Essas diferenças não configuram um transtorno, desde que o indivíduo consiga: (1) acordar no horário necessário para suas atividades matinais e adormecer cedo o bastante para ter um descanso adequado; (2) manter horários regulares para dormir e acordar, se desejar; (3) adaptar-se a novos padrões de sono em poucos dias quando há mudança de rotina.

Por outro lado, pessoas com transtornos do ritmo circadiano apresentam dificuldade em alinhar seus horários de sono com as demandas do dia a dia. Elas tendem a adormecer em momentos inadequados e não conseguem dormir ou despertar nos horários que precisam ou desejam, o que desorganiza seu ciclo vigília-sono.

Distúrbios do sono ligados ao ritmo circadiano, cujas causas podem ser internas ou externas:

- Internas: lesões ou doenças cerebrais (como AVC, Alzheimer, encefalite, traumatismo craniano) e baixa sensibilidade ao ciclo claro-escuro.
- Externas: mudanças de fuso horário, trabalho em turnos irregulares, horários de sono inconsistentes, internações hospitalares, confinamento prolongado, ausência de luz solar, cegueira e uso de certos medicamentos ou drogas.

Principais tipos de distúrbios circadianos

- Descompensação horária (jet lag): causada por viagens rápidas através de fusos horários, principalmente do oeste para o leste.
- Transtorno pelo trabalho em turnos: depende da frequência e extensão das mudanças de horário, duração dos turnos e número de noites consecutivas trabalhadas. Mesmo mantendo rotina fixa, luz e ruídos diurnos prejudicam o sono.
- Síndrome da fase atrasada do sono: indivíduos dormem e acordam tarde (ex.: dormir às 3h e acordar ao meio-dia). Mais comum em adolescentes e jovens.
- Síndrome da fase adiantada do sono: indivíduos dormem e acordam muito cedo, sem conseguir alterar o padrão. Mais comum em idosos.
- Síndrome do sono-vigília não ajustado a 24h: o ciclo de sono se atrasa progressivamente (1-2h por dia), ultrapassando 24h. Mais frequente em pessoas cegas.⁴

Desenvolvimento

O papel da homeostase exercido pela microbiota intestinal é crucial, pois ela regula funções fisiológicas do hospedeiro por meio de várias vias, essas envolvendo a produção e transformação de metabólitos por bactérias. Essa regulação inclui a formação de ácidos graxos que modulam o metabolismo energético, o estímulo ao sistema imunológico e o fortalecimento da barreira intestinal.⁵ Com isso, estudos indicaram que a microbiota intestinal tem papel fundamental no ciclo circadiano, principalmente na regulação do ritmo biológico.⁶ Quando em estado de homeostase, a microbiota do intestino apresenta oscilações rítmicas que acompanham o relógio circadiano do hospedeiro. Essas oscilações envolvem variações na produção de metabólitos e na composição bacteriana, pois se ajustam conforme os ciclos diários de alimentação e jejum. Isso contribui para que a mucosa intestinal, o equilíbrio metabólico e a regulação da resposta imune se mantenham, funcionando como um elo essencial entre o ambiente externo e a fisiologia do organismo.⁷

Entretanto, há perda dessa ritmicidade quando ocorre a disbiose, com impacto negativo na homeostase do hospedeiro.⁸ A disbiose é definida por alterações, tanto na composição quanto na função da microbiota intestinal.⁹

A microbiota é essencial para o desenvolvimento e regulação do sistema imunológico, estimulando a formação de tecidos linfóides, células imunológicas e anticorpos, promovendo tolerância imunológica e evitando inflamação desnecessárias.⁹ Logo, a desorganização desse meio (disbiose) pode resultar em maior permeabilidade intestinal e ativação de processos inflamatórios crônicos, favorecendo o surgimento de doenças metabólicas e cardiovasculares. Evidências também mostram que a quebra do alinhamento entre microbiota e ritmos circadianos está associada a maior vulnerabilidade de placas ateroscleróticas e desequilíbrios em processos fisiológicos regulados pelo relógio biológico.⁹

Nesse cenário, ações alimentares e métodos de crononutrição têm se tornado relevantes devido à sua capacidade de restaurar a sincronia entre microbiota e ritmos circadianos. A crononutrição engloba a regularização das refeições, na qual ajuda a manter o equilíbrio da microbiota, melhorando a função da barreira intestinal e diminuindo risco de doenças crônicas.¹⁰ A qualidade e o momento da ingestão alimentar modulam diretamente a diversidade bacteriana, influenciando a produção de metabólitos que participam da regulação dos ritmos biológicos.¹¹

Estudos recentes reforçam que essa abordagem pode promover estabilidade microbiana e reduzir o impacto da disbiose, representando uma alternativa

promissora para prevenção de doenças relacionadas ao descompasso entre microbiota e relógio circadiano.¹¹

Além disso, os ritmos circadianos também influenciam diretamente no sono/vigília, se houver uma desregulação deste ciclo por uma disbiose, também teremos alterações no sono do indivíduo.¹²

Os mecanismos pelos quais o eixo microbiota-intestino-cérebro desempenha o papel na regulação do sono podem ser tanto diretos quanto indiretos. Eles incluem três aspectos principais:¹³

- Ação direta do neurotransmissor;
- Regulação do sistema imunológico;
- Manutenção do ritmo circadiano e da integridade da barreira intestinal.

Ação direta do neurotransmissor: os produtos metabólitos da microbiota agem diretamente nos padrões do sono através do eixo intestino-cérebro. Neurotransmissores advindos da microbiota afetam diretamente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), regulando o sono do indivíduo. Exemplos destes neurotransmissores são 5-HT e histamina.¹³

Regulação do sistema imunológico: o microbioma intestinal regula respostas imunológicas pela estimulação de células imunes (células T, células B, células dendríticas), tendo ação indireta na modulação dos padrões de sono. Em contrapartida, distúrbios do sono também podem acarretar alterações no sistema imunológico resultando na desregulação da microbiota do intestino (disbiose).¹³

Manutenção do ritmo circadiano e da integridade da barreira intestinal: distúrbios do sono levam a mudanças na expressão de genes associados ao ritmo circadiano, cessando a integridade da barreira do epitélio intestinal, podendo acarretar a disbiose.¹³

Com isso, é possível observar como a microbiota afeta o sono, porém também é possível notar com a fragmentação e distúrbios do sono estão diretamente ligados com a mudança de composição da microbiota.¹¹ Mudanças no eixo HPA, causadas tanto por estresse ou por uma causa fisiológica (como a insônia), acabam deixando a mucosa intestinal mais permeável e ativam a imunidade intestinal.⁶

Considerações finais

Diante do exposto, fica claro que o sono e os ritmos circadianos constituem processos biológicos essenciais para a manutenção da homeostase do organismo, influenciando diretamente as funções metabólicas, imunológicas e neurológicas. A microbiota intestinal, por sua vez, desempenha um papel fundamental nesse contexto, uma vez que suas oscilações rítmicas acompanham o relógio circadiano do hospedeiro, modulando a produção de metabólitos e contribuindo para a integridade da barreira intestinal e o equilíbrio imunometabólico. A disbiose influencia nessa sincronia, favorecendo alterações inflamatórias crônicas, distúrbios do sono e aumento de suscetibilidade a doenças metabólicas e cardiovasculares. Nesse cenário, a crononutrição se mostra ser uma estratégia relevante para restaurar a sincronia entre a microbiota e os ritmos circadianos, gerando estabilidade microbiana e mitigando os impactos adversos da desregulação biológica. Portanto, pesquisas futuras sobre a interação entre o eixo microbiota-intestino-cérebro e os ritmos circadianos representam um campo promissor para o desenvolvimento de abordagens preventivas e terapêuticas voltadas ao equilíbrio geral do corpo.

Referências

1. Rechtschaffen A, Bergmann BM. Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep*. 2002;25(1):18-24.
2. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena during sleep. *Science*. 1953 Sep 4;118(3062):273-4. doi: 10.1126/science.118.3062.273.
3. Hobson JA. *Sleep*. New York: Scientific American Library; 1989.
4. Schwab RJ, Levin MC. Distúrbios do sono ligados ao ritmo circadiano. In: Manual MSD — Versão Saúde para a Família [Internet]. 2024 [citado em 2025 set 23]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-cerebrais-da-medula-espinhal-e-dos-nervos/dist%C3%BArbios-do-sono/dist%C3%BArbios-do-sono-ligados-ao-ritmo-circadiano>.
5. Song H, Zhang H, Qin X, et al. Gut microbiota dysbiosis and disturbed tryptophan metabolism mediate cognitive impairment in mice with circadian rhythm disruption. *Brain Res Bull*. 2025;229:111473. doi: 10.1016/j.brainresbull.2025.111473.
6. Tian Y, Yang W, Chen G, et al. An important link between the gut microbiota and the circadian rhythm: imply for treatments of circadian rhythm sleep disorder. *Food Sci Biotechnol*. 2022;31(2):155-164. doi: 10.1007/s10068-021-01015-6.
7. Tofani GSS, Leigh SJ, Gheorghe CE, et al. Gut microbiota regulates stress responsivity via

the circadian system. *Cell Metab.* 2025;37(1):138-153.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2024.10.003.

8. Zhai T, Zou X, Zhang Z, et al. Circadian rhythms of gut microbiota and plaque vulnerability: mechanisms and chrono-microbiota modulation interventions. *Gut Microbes.* 2025; 17(1): 2532703. doi: 10.1080/19490976.2025.2532703.
9. Passos MCF, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arq. Gastroenterol.* 2017; 54 (3). doi:<https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-31>
10. Bajaj P, Sharma M. Chrononutrition and gut health: exploring the relationship between meal timing and the gut microbiome. *Curr Nutr Rep.* 2025;14(1):79. doi: 10.1007/s13668-025-00670-z.
11. Lotti S, Dinu M, Colombini B, et al. Circadian rhythms, gut microbiota, and diet: Possible implications for health. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023;33(8):1490–500. doi:10.1016/j.nu-mecd.2023.05.009.
12. Pang X, Chen L, Xu G. New awareness of the interplay between the gut microbiota and circadian rhythms. *Pol J Microbiol.* 2023;72(4):355-363. doi: 10.33073/pjm-2023-046.
13. Lin Z, Jiang T, Chen M, et al. Gut microbiota and sleep: Interaction mechanisms and therapeutic prospects. *Open Life Sci.* 2024;19(1):20220910. doi: 10.1515/biol-2022-0910.

CAPÍTULO 03

MICROBIOTA ORAL E SAÚDE SISTÊMICA: O CORPO REFLETE O QUE COMEÇA NA BOCA



Microbiota Oral e Saúde Sistêmica: O Corpo Reflete o que começa na Boca

*Luana Cochlar Bento Bastos
Maria Júlia Lemes de Oliveira*

Resumo

A microbiota oral constitui um dos ecossistemas microbianos mais complexos do organismo humano, abrigando centenas de espécies de bactérias, fungos, vírus, protozoários e arqueas que interagem de forma simbiótica com o hospedeiro. Este capítulo aborda a composição, as funções e as implicações sistêmicas da microbiota oral, destacando seu papel na manutenção da homeostase local e geral. Além de participar da digestão inicial e da biodisponibilidade de nutrientes, a microbiota oral auxilia no controle da proliferação de microrganismos potencialmente patogênicos, por mecanismos de competição e, de forma indireta, pela modulação da atividade imunológica. Alterações nesse equilíbrio, caracterizadas como disbiose, estão associadas ao desenvolvimento de doenças orais, como cárie, periodontite e candidíase, e à sua relação com importantes condições sistêmicas, incluindo endocardite infecciosa, diabetes mellitus, doenças neurodegenerativas e desfechos adversos na gestação. Por fim, são apresentadas neste capítulo, perspectivas futuras voltadas à modulação personalizada da microbiota oral como estratégia promissora para a prevenção de doenças e para a promoção integrada da saúde.

Introdução

A cavidade oral é um dos ambientes microbianos mais complexos do corpo humano, abrigando centenas de espécies, que também trabalham de forma simbiótica com o corpo humano, comunicando-se entre si e com o hospedeiro. Essa variedade, composta por bactérias, fungos, vírus, protozoários e arqueas, cria uma comunidade dinâmica cuja estabilidade é influenciada por fatores locais, sistêmicos e ambientais. Compreender essa composição é crucial para entender como a linha tênue e flutuante entre saúde e doença é construída.¹⁻³

As funções da microbiota oral vão além da mera colonização da mucosa e dos dentes. Ela desempenha um papel na digestão inicial, ajuda a decompor os alimentos, fornece uma barreira contra microrganismos nocivos e medeia centralmente a imunomodulação regional.² Consequentemente, nessa associação simbiótica, a microbiota não apenas protege o hospedeiro, mas também mantém a homeostase, o que reforça ainda mais sua função na regulação positiva das condições de saúde oral e sistêmica, já que mudanças na microbiota oral podem causar inflamação em outros órgãos.^{1,3} Quando essa comunidade está desequilibrada, com uma redução de microrganismos benéficos e um excesso de patogênicos, produzindo disbiose, isso leva ao aparecimento de doenças orais e sistêmicas. Entre as mais reconhecidas está a cárie dentária causada pela acidogênese provocada por *Streptococcus mutans*. Já a doença do periodonto tem como etiologia a atividade conjunta de agentes como *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Treponema denticola*, e suas sequelas. E a candidíase oral, pelo crescimento descontrolado de *Candida albicans*.²⁻⁴

Todas essas circunstâncias exemplificam como a desorganização da simbiose microbiana pode ter consequências clínicas. A disrupção sistêmica é generalizada, pois microrganismos e mediadores pró-inflamatórios secretados na cavidade oral podem ser absorvidos pelo sangue e contribuir para a ocorrência de endocardite bacteriana associada, diabetes mellitus e manifestações neurodegenerativas. Cada vez mais, a endocardite infecciosa está relacionada à bacteremia por *Streptococcus viridans*. A interação bidirecional da periodontite com o diabetes mellitus também é reconhecida, assim como a hipótese de patógenos periodontais estarem envolvidos em doenças neurodegenerativas como o Alzheimer. Além disso, a periodontite durante a gravidez, um fator significativo na saúde periodontal pré-natal, tem sido associada a um aumento do risco de parto prematuro e baixo peso ao nascer.⁵

Em uma sociedade globalizada, as estratégias de promoção da saúde oral são fundamentais para alcançar um equilíbrio na microbiota oral. Estas incluem higiene eficaz, nutrição adequada, uso criterioso de antissépticos e antibióticos, e

o uso de probióticos e prebióticos visando a modulação dos micróbios, bem como o transplante de microbiota oral – um novo tratamento ainda em pesquisa – que são estratégias importantes para controlar a simbiose entre micróbios e prevenir a disbiose. Tanto estratégias comportamentais quanto biotecnológicas confirmam o papel desempenhado por meios comportamentais e biotecnológicos na promoção da homeostase da microbiota oral como um dos fatores mais eficazes para promover a saúde.^{6,7}

Composição da microbiota oral

A cavidade oral é um dos ecossistemas mais complexos do corpo humano, compreendendo até agora mais de 700 espécies microbianas. Essa diversidade é composta principalmente por bactérias dos filos Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Bacteroidetes e Fusobacteria, bem como fungos, vírus, protozoários e arqueas. Alguns dos gêneros mais comuns dessas bactérias em humanos incluem *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* e *Veillonella*, que são normalmente encontrados em humanos saudáveis. Fungos do gênero *Candida* e vírus bacteriófagos também desempenham um papel importante, regulando a dinâmica ecológica do biofilme oral e interagindo com outros microrganismos.⁸

A microlocalização dos microrganismos não leva à colonização da cavidade oral da mesma maneira. Superfícies descamativas, como a mucosa ou membranas mucosas, dificultam a adesão entre as bactérias e seus parceiros de adesão devido ao ciclo celular perpétuo, ao contrário das superfícies não descamativas, como dentes, próteses e restaurações, que promovem o surgimento de biofilmes estabilizados. A saliva e os fluidos do sulco gengival atuam como nutrientes endógenos e controlam o crescimento bacteriano, equilibrando assim as espécies comensais/patogênicas.⁹

Vários fatores modulam a composição da microbiota oral, incluindo parâmetros físico-químicos locais, pH, temperatura e disponibilidade de oxigênio. Modificações nesses parâmetros podem promover o crescimento de microrganismos acidogênicos ou anaeróbicos, alterando o estado de homeostase do ecossistema. Além disso, componentes do sistema imunológico do hospedeiro, como mucinas, imunoglobulinas e peptídeos antimicrobianos encontrados diretamente na saliva, podem regular a colonização microbiana e apoiar a simbiose.¹

Fatores extrínsecos também influenciam na dinâmica composição da microbiota oral. Dietas ricas em carboidratos fermentáveis, má higiene oral, antibióticos, hábitos de fumar e idade, condição sistêmica – todos esses fatores têm um efeito direto na diversidade e estabilidade do ecossistema oral. Assim, a composição da

microbiota oral é determinada por uma interação entre os fatores do hospedeiro, estilo de vida e ambiente local e como esses fatores interagem entre si para definir os parâmetros de saúde e doença.²

Funções da microbiota oral

A composição da microbiota oral e suas relações desempenham um papel crítico no hospedeiro, sendo um deles seu papel no processo digestivo inicial. Membros dos gêneros bacterianos *Streptococcus* e *Actinomyces* produzem enzimas que decompõem carboidratos e proteínas e excretam metabólitos cuja liberação altera o pH local e, quando em equilíbrio, favorecem a biodisponibilidade de nutrientes e auxiliam a fisiologia digestiva desde o primeiro contato com o alimento na boca.^{3,8}

Além disso, os metabólitos microbianos, particularmente os ácidos graxos de cadeia curta, não são produzidos apenas localmente. Eles possuem mecanismos bioativos que podem influenciar o metabolismo sistêmico e as vias de sinalização celular. A saliva, por sua vez, fornece um meio de transporte para a solubilidade desses compostos, ressaltando a relevância da microbiota oral tanto como fator de risco para desequilíbrio, quanto como mecanismo para o equilíbrio digestivo, além da microbiota oral em geral.^{4,6}

Da mesma forma, a microbiota oral atua na proteção do hospedeiro através de sua competição com microrganismos exógenos para manter a segurança do hospedeiro. Espécies comensais ocupam nichos, competem por alimento e bloqueiam receptores celulares que patógenos poderiam usar para colonizar, um processo de exclusão competitiva. Esse contexto ambiental reduz o risco de estabelecimento de microrganismos oportunistas e também pode diminuir o risco de infecções tanto regionais quanto sistêmicas.⁵

Desta forma, a comunicação metabólica entre uma variedade de filos microbianos fortalece essa relação, como a cooperação entre microrganismos pertencentes aos filos Firmicutes e Bacteroidetes, gerando respostas dinâmicas que podem influenciar o crescimento de membros do filo Actinobacteria, potencialmente patogênicos, contribuindo assim para a estabilidade do ecossistema oral. Um sistema de defesa integrado, através do qual a perturbação de um microambiente oral pode causar disbiose e distúrbios orais com repercussão sistêmica, é apresentado nessa teia de interações mutualísticas.^{4,6}

A interação contínua de microrganismos com o hospedeiro estimula a secreção de imunoglobulina A secretora (IgAs), que neutraliza patógenos e inibe sua adesão

às superfícies mucosas. Além disso, essa ativação promove a atividade das células imunológicas, tornando o organismo tolerante às espécies comensais.² Finalmente, compostos bacterianos (lipopolissacarídeos e peptidoglicanos) ligam-se a receptores do tipo Toll (*Toll-Like Receptors*) em células epiteliais e do sistema imunológico regulando respostas inflamatórias e mantendo a relação adequada entre tolerância e defesa.⁷

Relações da microbiota oral com doenças sistêmicas

Endocardite infecciosa (*Streptococcus viridans*)

A exposição a estreptococos orais (particularmente do grupo viridans) durante procedimentos dentários ou mesmo durante eventos rotineiros de bacteremia pode migrar para o endocárdio e, na presença de lesão endotelial/valvular, desencadear a reação em cadeia da endocardite. Estudos populacionais recentes e análises de séries temporais apoiam que procedimentos invasivos colocam os pacientes em maior risco de endocardite devido a estreptococos orais, particularmente pacientes com doença cardíaca estrutural ou próteses valvulares, e destacam a necessidade de profilaxia antibiótica para subgrupos de alto risco em procedimentos com maior bacteremia (em conformidade com as diretrizes europeias e norte-americanas). Essas medidas também levaram à reconsideração de recomendações nacionais cada vez mais rigorosas, considerando o aumento relatado de endocardite infecciosa (EI) devido a estreptococos em contextos de “risco moderado” que resultaram de ajustes nas orientações locais.^{2,8}

A atenção preventiva também se concentrou no controle do biofilme, bem como na saúde periodontal, que aliviam a carga bacteriana e os episódios de bacteremia espontânea, complementados por cuidados dentários cuidadosos naqueles sob ameaça.

Diabetes mellitus (inflamação periodontal como fator de descompensação)

A relação entre periodontite e diabetes é bidirecional: a hiperglicemia crônica leva ao agravamento da inflamação da periodontite mediada pelo aumento da glicação avançada, estresse oxidativo e disfunção dos neutrófilos, o que, por sua vez, contribui para a periodontite ativa e não tratada, aumentando os mediadores inflamatórios sistêmicos (por exemplo, IL-6, TNF- α) que levam à resistência à insulina e ao controle glicêmico deteriorado.²

Isso tem implicações para uma estratégia de abordagem integral: avaliação periodontal (ou seja, avaliação da função periodontal em diabéticos e avaliação dos parâmetros glicêmicos em indivíduos com periodontite moderada a severa, combinada com o manejo periodontal da condição) como uma abordagem complementar integrada ao regime metabólico. Os relatórios mais recentes indicam ainda benefícios extra-glicêmicos (por exemplo, melhoria dos parâmetros cardiometabólicos) da terapia periodontal, enfatizando a necessidade de protocolos comuns entre clínicas periodontais, médicas e endocrinológicas.³

Doença de Alzheimer e doenças neurodegenerativas

Sugere-se a ideia de que patógenos periodontais, particularmente *Porphyromonas gingivalis*, possam migrar para o sistema nervoso central, e que as gingipaínas (proteases associadas à virulência) estejam envolvidas na modulação da inflamação e deposição de amiloide. Indicações sobre esse mecanismo incluem a detecção de componentes de *P. gingivalis* em tecido cerebral e fluido cerebrospinal de pacientes com Alzheimer, e estudos pré-clínicos demonstrando neuroinflamação e modificação patológica em condições associadas à exposição prolongada ao patógeno.^{2,8,9}

No entanto, a natureza causal é questionável: algumas evidências da literatura são observacionais e suscetíveis a fatores de confusão (por exemplo, idade, tabagismo, comorbidades), e ensaios clínicos direcionados estão em fase inicial. A leitura sensata, portanto, seria ver a periodontite como um fator de risco/agravante para desfechos neurodegenerativos, mas sem afirmar causalidade. Como resultado, o controle periodontal pode representar uma intervenção de baixo risco com potencial para neuroproteção, merecendo investigação em futuros estudos intervencionais.^{2,8,9}

Gestação e parto prematuro associados à periodontite

A periodontite materna aparece consistentemente em desfechos adversos na gravidez (parto prematuro, baixo peso ao nascer, pré-eclâmpsia). Meta-análises determinam um risco aumentado de prematuridade e baixo peso ao nascer em mulheres grávidas com doença periodontal, mostrando um gradiente de efeito na gravidade e heterogeneidade, conforme explicado por fatores contextuais (genética, dieta, higiene e acesso à prevenção). O foco periodontal contém lipopolissacarídeos e citocinas pró-inflamatórias sistêmicas que podem desencadear contrações e ruptura de membranas, bem como bacteremia transplacentária em cenários extremos.^{2,6,7}

Perspectivas de saúde pública: o rastreamento periodontal durante o pré-natal e a terapia não cirúrgica durante a gravidez são seguros e provavelmente benéficos e incluem educação em higiene oral, remoção do biofilme/cálculo e monitoramento periódico nas rotinas obstétricas, com coordenação entre o dentista e o obstetra.^{2,6,7}

Estratégias de promoção da saúde bucal e equilíbrio da microbiota

A manutenção de uma higiene oral adequada é a ferramenta básica para manter uma microbiota oral equilibrada. O controle mecânico da placa dental é alcançado através da escovação regular com pasta de dente fluoretada e uso de fio dental, o que reduz a quantidade de microrganismos, evita a formação de biofilme patogênico e favorece a vegetação comensal em algumas áreas. Também é indicado que a higiene oral regular não elimina completamente as bactérias, mas regula seu crescimento e limita a proliferação de espécies disbióticas, ou seja, mantém a diversidade em um ecossistema das duas comunidades microbianas através do mutualismo simbiótico.^{2,3}

Além disso, a manutenção profilática, raspagem e polimento realizados por profissionais podem fazer parte da restauração do equilíbrio microbiano em pacientes afetados. Juntamente com intervenções educacionais que promovem a adesão dos pacientes aos seus regimes de autocuidado, essas recomendações aliviam as taxas de ocorrência não apenas de doenças orais, mas também as chances de impacto sistêmico adverso.²

Outro ponto básico diz respeito a uma dieta ideal, que está intrinsecamente envolvida na estrutura e no metabolismo energético da microbiota oral. Dietas ricas em carboidratos fermentáveis favorecem a multiplicação de microrganismos acidogênicos e acidúricos (por exemplo, *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus*), promovendo assim o desenvolvimento de cáries dentárias. Em contraste, a ingestão de alimentos fibrosos estimula o fluxo salivar, leva à autolimpeza mecânica da cavidade oral e cria um ambiente pobre para o estabelecimento de espécies patogênicas.^{2,3,6}

Isso implica em reduzir a ingestão de açúcares livres tanto quanto possível e focar em alimentos integrais, vegetais, bem como frutas e proteínas magras com menos substratos fermentáveis. Além do impacto local, uma dieta equilibrada é boa para a saúde de todo o corpo e também pode reduzir a inflamação sistêmica crônica de

baixo grau e é uma parte importante da promoção geral da saúde oral através de um sistema de nutrição unificado.^{3,6}

O uso apropriado de antibióticos e antissépticos orais é ainda outra estratégia aplicável para gerenciar o equilíbrio da microbiota. Antibióticos sistêmicos precisam ser usados apenas em situações clínicas (por exemplo, situações infecciosas agudas com potencial de transmissão), pois seu uso indiscriminado pode causar resistência bacteriana e perda de diversidade oral. Da mesma forma, enxaguantes bucais de amplo espectro, usados por intervalos prolongados e sem critérios, podem eliminar microrganismos benignos sem limite e perturbar a homeostase do ecossistema oral.^{2,3,6}

Probióticos e prebióticos surgiram nos últimos anos como abordagens promissoras para controlar a microbiota oral. Probióticos são microrganismos que conferem efeitos positivos ao hospedeiro, no caso da cavidade oral, quando ingeridos em concentrações suficientes, contribuem para a redução da halitose, prevenção de cáries e manejo de doenças periodontais.¹⁰

Os prebióticos (como certas fibras e oligossacarídeos) são substâncias seletivas que estimulam o crescimento das bactérias essencialmente promotoras de saúde. Em combinação com probióticos, eles produzem o que são conhecidos como simbióticos, que podem promover o crescimento de membros protetores e restaurar o equilíbrio da microflora a um nível saudável. Embora o uso clínico ainda esteja em desenvolvimento, essas terapias oferecem uma abordagem inovadora para a prevenção e tratamento da saúde oral.¹⁰

Perspectivas futuras e pesquisas em andamento

Essa recente mudança em direção ao direcionamento de micróbios não patogênicos e patogênicos pode ser atribuída a um foco que está mudando da eliminação para a modulação de alvos de microrganismos e seus papéis dentro da ecologia biológica. Pesquisas sugerem que o microbioma oral é relativamente resistente à invasão e estável, características sustentadas tanto por interações interespecíficas quanto pelo controle da função imunológica dentro do hospedeiro. A dieta e o tabagismo continuam sendo determinantes chave do microbioma oral, e estes são determinantes chave da oportunidade terapêutica e/ou limitação.⁶

Nesse sentido, os probióticos orais tornaram-se uma das principais estratégias para a restauração da homeostase nesse contexto e também entre as estratégias mais importantes para restaurar a homeostase.³

Além disso, o transplante de microbiota oral também representa uma proposta alternativa empolgante. A justificativa para esse procedimento é que ele transfere microrganismos de hospedeiros humanos saudáveis para restaurar funções ecológicas danificadas em pacientes com disbiose. Mas os obstáculos permanecem, uma vez que o microbioma oral resiste à colonização por espécies estrangeiras, e questões de segurança do doador e padronização ainda permanecem sem resposta. E por essas razões, ainda é uma estratégia experimental, que precisa ser avaliada em protocolos de triagem rigorosos e projetada clinicamente, para que possamos ver se será uma intervenção eficaz e segura.⁷

Conclusão

De acordo com as evidências disponíveis, a microbiota oral, como um ecossistema complexo e dinâmico, é necessária para manter um equilíbrio, que é essencial para a saúde oral e sistêmica. O equilíbrio benéfico entre os microrganismos e o hospedeiro influencia não apenas os processos fisiológicos básicos (por exemplo, digestão inicial, modulação imunológica), mas também funciona para controlar patógenos potenciais. Por outro lado, distúrbios nesse equilíbrio, definidos por disbiose, desempenham um papel crucial no desenvolvimento de várias doenças orais, incluindo cáries, doenças periodontais e candidíase, e estão envolvidos em uma série de doenças sistêmicas de importância clínica substancial.

Nesse sentido, é claro que as abordagens para a promoção da saúde oral não devem ser limitadas pela atenção de um indivíduo, mas devem ser consideradas no âmbito da política de saúde pública. Educação, provisão e prevenção em programas comunitários são fundamentais para a redução da prevalência de doenças relacionadas à disbiose oral. Além disso, a integração da odontologia à medicina em uma abordagem interdisciplinar facilita o diagnóstico precoce e o manejo de doenças sistêmicas relacionadas à microbiota oral.

Eventualmente, há uma grande perspectiva no entendimento de terapias personalizadas que podem atuar seletivamente na microbiota. Investir na manutenção da microbiota oral saudável é também uma política de saúde pública. A boca realmente assume o papel de espelho do contexto geral de saúde, e isso destaca a necessidade urgente de políticas públicas e comportamentos clínicos que reconheçam a manutenção da simbiose como a base da prevenção da saúde e promovam a manutenção da simbiose como um eixo primário de saúde do ponto de vista da política pública.

Referências

1. Nascimento M. Oral microbiota transplant: a potential new therapy for oral diseases. *Journal of the California Dental Association*. 2017;45(10):565–568. doi: <https://doi.org/10.1080/19424396.2017.12222506>.
2. Sarafidou K, Alexakou E, Talioti E, et al. The oral microbiome in older adults –a state-of-the-art review. *Archives of Gerontology and Geriatrics Plus*. 2024; 1(4):100061. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aggp.2024.100061>.
3. Rajasekaran JJ, Krishnamurthy HK, Bosco J, et al. Oral microbiome: A review of its impact on oral and systemic health. *Microorganisms*. 2024;12(9):1797. doi: <https://doi.org/10.3390/microorganisms12091797>.
4. Porcari S, Baunwall SMD, Occhionero AS, et al. Key determinants of success in fecal microbiota transplantation: from microbiome to clinic. *Cell Host Microbe*. 2023;31(5):712–733. doi: [10.1016/j.chom.2023.03.020](https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.03.020).
5. Li W, Ma ZS. FBA ecological guild: Trio of Firmicutes-Bacteroidetes alliance against Actinobacteria in human oral microbiome. *Sci Rep*. 2020; 10(287). doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56561-1>.
6. Rajasekaran JJ, Krishnamurthy HK, Bosco J, et al. Oral microbiome: A review of its impact on oral and systemic health. *Microorganisms*. 2024;12(9):1797. doi: [10.3390/microorganisms12091797](https://doi.org/10.3390/microorganisms12091797).
7. Goloshchapov OV, Chukhlov AB, Bug DS, et al. Safety, feasibility, and advantages of oral microbiota transplantation: The first clinical case. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2024;46(6):287–296. doi: [10.1097/MPH.0000000000002896](https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002896).
8. Pruntel SM, Leusenkamp LA, Zaura E, et al. Oral microbiota in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. *Applied Sciences*. 2024; 14(19):8869. doi: <https://doi.org/10.3390/app14198869>.
9. Barbarisi A, Visconti V, Lauritano D, et al. Correlation between periodontitis and onset of alzheimer's disease: A literature review. *Dent J (Basel)*. 2024;12(10):331. doi: [10.3390/dj12100331](https://doi.org/10.3390/dj12100331).
10. Bogdanović M, Mladenović D, Mojović L, et al. Intraoral administration of probiotics and postbiotics: An overview of microorganisms and formulation strategies. *Braz J Pharm Sci*. 2024;60:e23272. doi: [10.1590/s2175-97902024e23272](https://doi.org/10.1590/s2175-97902024e23272).

CAPÍTULO 04

EXERCÍCIO FÍSICO, MICROBIOTA INTESTINAL E SAÚDE METABÓLICA



Exercício Físico, Microbiota Intestinal e Saúde Metabólica

Luciano de Vasconcelos

Heloísa Rodrigues Ferreira

João Guilherme de Castro Marton Ribeiro

João Pedro Miyake

Talyson Jardim Muniz

Resumo

O exercício físico é uma intervenção não farmacológica promissora para modular a microbiota intestinal e influenciar desfechos cardiometabólicos, musculares e neuropsiquiátricos. Com base em dez artigos científicos anexados, este capítulo integra evidências de revisões sistemáticas, meta-análises, estudos experimentais e narrativas para discutir como diferentes modalidades de exercício (aeróbio, resistido e combinado) remodelam a composição microbiana, ampliam a diversidade alfa e favorecem a produção de ácidos graxos de cadeia curta, com impacto em vias como AMPK e receptores GPR41/GPR43/GPR109A. O capítulo sintetiza mecanismos, aplicações clínicas, limitações metodológicas e prioridades de pesquisa, incluindo tópicos específicos como envelhecimento, síndrome do intestino irritável e estresse do retículo endoplasmático induzido pelo exercício.

Introdução

A microbiota intestinal, composta por trilhões de micro-organismos incluindo bactérias, vírus, fungos, arqueias e protozoários, que desempenham funções fundamentais na digestão, absorção de nutrientes, síntese de vitaminas, maturação do sistema imunológico e regulação do metabolismo energético. Alterações na comunidade microbiana (disbiose) associam-se a obesidade, síndrome metabólica, sarcopenia e transtornos do humor. Essas alterações correspondem a desequilíbrios na composição e diversidade dos micro-organismos que habitam o trato gastrointestinal, resultando em impactos sobre processos metabólicos, inflamatórios e imunológicos. A literatura recente indica que o exercício físico, ao lado da nutrição e redução de sedentarismo, é um determinante importante da eubiose intestinal.¹⁻⁶ Este capítulo integra evidências de dez artigos analisados, discutindo: (i) composição e ciclo de vida da microbiota, (ii) efeitos do exercício em obesidade, sarcopenia e depressão, (iii) mecanismos fisiológicos e moleculares, (iv) implicações clínicas e em saúde pública, e (v) prioridades de pesquisa.⁷

Microbiota intestinal: composição, ciclo de vida e determinantes

Em humanos adultos, os filos Firmicutes e Bacteroidetes predominam, seguidos por Actinobacteria, Proteobacteria e Verrucomicrobia. Maior diversidade microbiana relaciona-se a melhor resiliência imune-metabólica. Ao longo da vida, a microbiota varia: parto vaginal e aleitamento materno favorecem colonização inicial com *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*; a transição alimentar aumenta a diversidade; o envelhecimento cursa com perda de riqueza e maior inflamação de baixo grau, predispondo a fragilidade e sarcopenia.^{2,5} Fatores modificáveis incluem dieta, antibióticos, poluição, estresse e sono; o exercício interage com esses determinantes, promovendo eubiose e maior produção de SCFAs (*Short Chain Fatty Acids*), como (acetato, propionato e butirato).^{6,8}

A prática regular de exercício físico modula favoravelmente a microbiota intestinal, promovendo eubiose – um estado de equilíbrio e diversidade microbiana que está intimamente associado a melhores desfechos metabólicos, imunológicos e neurológicos.^{6,8,9} O exercício físico estimula o crescimento de bactérias benéficas, como *Akkermansia muciniphila* e *Faecalibacterium prausnitzii*, além de aumentar a produção dos SCFAs – especialmente acetato, propionato e butirato –, moléculas essenciais para a manutenção da integridade da barreira intestinal, para a

modulação da resposta inflamatória e para a regulação do metabolismo energético sistêmico.^{1,5-8}

As evidências presentes na literatura indicam que a atividade física regular pode, inclusive, reverter quadros de disbiose associados ao envelhecimento, obesidade e transtornos neuropsiquiátricos, contribuindo para o prognóstico de diversas condições clínicas por meio da restauração do equilíbrio bacteriano e da expansão da produção de SCFAs.^{7,8} Dessa forma, o exercício físico consolida-se como uma abordagem não farmacológica eficaz para a prevenção e o manejo de doenças crônicas, bem como para a promoção da saúde global a partir do eixo intestino-microbiota.

Metodologias dos estudos analisados

A produção científica sobre exercício físico e microbiota intestinal abrange revisões narrativas e sistemáticas, meta-análises, estudos experimentais em modelos animais e análises focadas em populações clínicas e atletas.¹⁻¹⁰ Uma meta-análise recente demonstrou que intervenções com exercício resultam em aumento significativo da diversidade alfa bacteriana, medida pelo índice de Shannon, especialmente em mulheres e idosos.⁴ Além disso, estudos indicam que atletas apresentam microbiota mais diversa e maior abundância de bactérias produtoras de SCFAs, importantes para a saúde intestinal e sistêmica; entretanto, cargas excessivas de exercício podem provocar aumento temporário de marcadores inflamatórios e maior permeabilidade intestinal.⁶

Em estudos com roedores, o treinamento de *endurance* — forma de exercício que envolve atividades prolongadas e contínuas, frequentemente utilizada como modelo para investigar adaptações fisiológicas ao exercício — foi associado ao aumento da diversidade microbiana, alterações nas funções metabólicas da microbiota e à ativação da sinalização adaptativa do retículo endoplasmático (RE) no cólon e no fígado.⁷ Esses achados sugerem mecanismos pelos quais o exercício poderia exercer efeitos benéficos sobre a saúde intestinal e sistêmica. Embora o conjunto de evidências apoie uma relação causal entre exercício e modulação da microbiota, as diferenças metodológicas entre os estudos — em modalidade e intensidade do exercício, além dos diversos desfechos microbiológicos e clínicos avaliados — dificultam comparações diretas e indicam a necessidade de mais pesquisas para consolidar essas associações.¹⁻⁸

Exercício físico e obesidade: evidências e síntese crítica

A obesidade associa-se a inflamação crônica de baixo grau, maior razão Firmicutes/Bacteroidetes¹ e menor abundância de produtores de butirato (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.*), além de maior endotoxemia metabólica, que é caracterizada pelo aumento da permeabilidade intestinal e pela passagem de lipopolissacarídeos para a circulação sistêmica, o que desencadeia respostas inflamatórias e resistência à insulina. Revisões e estudos em humanos e animais sugerem que o exercício físico regular pode: (i) aumentar diversidade alfa, que reflete maior variedade e equilíbrio entre os grupos bacterianos, condição associada à eubiose e à melhor resposta imunometabólica; (ii) enriquecimento de microrganismos produtores SCFAs, como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia spp.* e *Eubacterium rectale*, cujos metabólitos exercem efeitos anti-inflamatórios, reforçam a barreira intestinal e melhoram a sensibilidade à insulina; (iii) reduzir lipopolissacarídeos (LPS) circulantes, diminuindo a endotoxemia metabólica e consequentemente, o estado inflamatório sistêmico; e (iv) melhorar sensibilidade à insulina e perfil lipídico.^{1,4,5,6,8} O treinamento combinado (aeróbio+resistido) tende a produzir ganhos mais consistentes que intervenções isoladas, enquanto a aderência e a dieta modulam magnitude do efeito.^{1,4,6} O resumo dos estudos utilizados na realização dessa seção e de todo o capítulo pode ser observado na tabela 1.

Tabela 1. Características essenciais dos 10 artigos analisados.

Ref.	Tipo de estudo	População/Modelo	Eixos/Resultados centrais
[1]	Revisão (Nutrients 2021)	Obesidade	Exercício ↑ diversidade; melhora composição microbiana
[2]	Revisão sistemática (JCSM 2021)	Sarcopenia	Eixo intestino-músculo; probióticos e exercício ↑ função
[3]	Revisão (IJMS 2023)	Depressão	Exercício modula microbiota e ↑ BDNF; efeito antidepressivo
[4]	Meta-análise (Nutrients 2024)	Adultos	Exercício ↑ Shannon; efeitos ↑ em mulheres/idosos

[5]	Revisão (Rev Diabet Stud 2019)	Metabólicas	Exercício ↓ inflamação e endotoxemia; ↑ SCFAs
[6]	Revisão (Front Nutr 2021)	Atletas	Maior diversidade; cuidado com cargas muito altas
[7]	Experimental (IJMS 2024)	Ratos	Endurance: adaptação do RE, ↑ barreira, ↑ diversidade
[8]	Revisão (Nutrients 2024)	Geral	Relação bidirecional exercício–microbiota; probióticos
[9]	Revisão (Nutrients 2024)	SII	Exercício moderado melhora sintomas e microbiota
[10]	Revisão (Gut Microbes 2021)	Anti-aging	Exercício/dieta/fármacos modulam microbiota no envelhecimento

Exercício, sarcopenia e o eixo intestino–músculo

A sarcopenia, altamente prevalente em idosos, decorre de processos interligados (inflamação, disfunção mitocondrial, resistência anabólica) e se relaciona à disbiose.² Evidências pré-clínicas mostram que o transplante de microbiota de animais idosos reproduz fenótipo de perda muscular em receptores jovens, sugerindo papel causal. Intervenções com exercício resistido e probióticos (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*), além de SCFAs, aumentaram massa magra e força em modelos experimentais.^{2,8,10} Em humanos, maior diversidade microbiana correlaciona-se com força de preensão manual e desempenho funcional em testes como marcha e sentar-levantar; programas de exercício resistido, por sua vez, melhoram desfechos funcionais, potencialmente via modulação microbiana e inflamatória.^{2,4-6}

Exercício, microbiota e saúde mental (depressão)

O eixo microbiota–intestino–cérebro conecta disbiose a alterações de neurotransmissores, neuroinflamação e plasticidade sináptica. Pacientes com depressão exibem alterações na composição bacteriana, caracterizadas por redução de bactérias benéficas e aumento de espécies pró-inflamatórias. Esses desequilíbrios

podem comprometer a integridade da barreira intestinal, favorecer a inflamação sistêmica e interferir na sinalização neuronal; exercícios regulares, sobretudo aeróbios, aumentam *Akkermansia muciniphila* e *Lactobacillus*, elevam SCFAs e a expressão de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), e reduzem ativação microglial — efeitos que contribuem ao impacto antidepressivo do exercício.^{3,6,8} Intervenções multidisciplinares (exercício + aconselhamento nutricional) tendem a produzir maior magnitude de efeito clínico.^{3,6}

Síndrome do Intestino Irritável (SII) e exercício

A Síndrome do Intestino Irritável (SII) é altamente prevalente e associada a alterações da microbiota intestinal, incluindo desequilíbrios na diversidade e na abundância bacteriana. O exercício físico de intensidade moderada tem demonstrado melhorar sintomas gastrointestinais típicos da SII, como dor abdominal, distensão e hábito intestinal irregular, além de contribuir para a qualidade de vida dos pacientes. Um dos mecanismos explicativos envolve o aumento da população de bactérias produtoras de SCFAs, que exercem efeitos anti-inflamatórios e fortalecem a barreira intestinal, reduzindo a permeabilidade e o trânsito de componentes pró-inflamatórios para a circulação sistêmica, o que contribui para a redução da inflamação local e melhora dos sintomas.^{1,4,6-9}

Envelhecimento saudável e intervenções antienvelhecimento mediadas por microbiota

Intervenções não genéticas — como dieta, exercício e uso de fármacos — têm demonstrado capacidade de modular a microbiota intestinal, mostrando efeitos anti-envelhecimento relevantes em modelos pré-clínicos, com retardamento da fragilidade, melhora dos marcadores metabólicos e redução da inflamação crônica sistêmica. O exercício físico, especificamente, pode promover a abundância de bactérias produtoras de SCFAs, como *Faecalibacterium prausnitzii* e *Roseburia spp.*, que geram metabólitos benéficos para a saúde intestinal e sistêmica, incluindo a manutenção da integridade da barreira intestinal e a modulação imunológica anti-inflamatória.^{2,4-6} Por fim, embora os mecanismos detalhados ainda estejam sendo investigados, a interação entre exercício, microbiota e envelhecimento envolve uma complexa rede de sinalizações que incluem a modulação do sistema imunológico, do eixo intestino-cérebro e do metabolismo energético, reforçando o papel central da microbiota como mediadora dos benefícios do exercício para a saúde e longevidade.

^{2,4-6,10}

Mecanismos fisiológicos e moleculares

Os SCFAs, especialmente acetato, propionato e butirato, desempenham papel central na comunicação entre a microbiota e o organismo hospedeiro ao se ligarem a receptores acoplados à proteína G, como GPR41, GPR43 e GPR109A, presentes em células epiteliais, imunológicas e musculares.^{1,4-6,8} A ativação desses receptores estimula a liberação de hormônios intestinais como GLP-1 e PYY, reguladores chave da homeostase glicêmica e da saciedade, além de promoverem efeitos anti-inflamatórios e manterem a integridade da barreira epitelial intestinal, protegendo contra a permeabilidade aumentada e a inflamação sistêmica. Nos músculos, os SCFAs sustentam a bioenergética celular e a sinalização anabólica, contribuindo para a função e regeneração muscular.^{1,4-6,8}

O exercício físico contribui adicionalmente para a regulação metabólica ao ativar a proteína quinase ativada por AMP (AMPK), que favorece a oxidação de lipídios, a biogênese mitocondrial e a sensibilidade à insulina. A interação entre a microbiota, seus metabólitos (incluindo SCFAs) e a via AMPK em diversos tecidos evidencia a complexidade da regulação metabólica associada ao estilo de vida ativo.^{1,4-6,8} A ilustração desses mecanismos pode ser encontrada na Tabela 2.

Tabela 2. Mecanismos centrais na interface exercício-microbiota.

Mecanismo	Descrição	Impacto clínico
SCFAs → GPR41/43/109A	Sinalização endócrina intestino-músculo-fígado	Glicemia, apetite, anti-inflamação [1,4-6,8]
AMPK/mitocôndria	Oxidação lipídica; biogênese; sensibilidade insulínica	Risco cardiometabólico [1,5,6,8]

Implicações clínicas

A influência do exercício na composição microbiana e nos processos inflamatórios tem demonstrado benefícios significativos no manejo da obesidade, sarcopenia, depressão e Síndrome do Intestino Irritável (SII). Contudo, a efetividade dessas intervenções depende da aderência ao programa, ajuste individualizado das doses e acompanhamento clínico. A seguir, são apresentadas recomendações específicas

para cada condição, enfatizando as modalidades de exercício mais indicadas e os mecanismos fisiológicos subjacentes, que incluem interações entre microbiota, metabólitos e respostas imunometabólicas. Tais também podem ser observadas na tabela 3.

- Obesidade: inserir exercício regular (combinado quando possível) como coadjuvante para melhorar microbiota e resistência insulínica; o efeito depende de aderência, dieta e controle de comorbidades.^{1,4-6,8}
- Sarcopenia: priorizar treino resistido progressivo, com potencial sinergia de probióticos/prebióticos e suporte proteico adequado.²
- Depressão: utilizar exercício aeróbio como adjuvante, alavancando vias de SCFAs/BDNF e reduzindo neuroinflamação.^{3,6,8}
- SII: optar por volumes e intensidades moderadas, com progressão cuidadosa e atenção a sintomas abdominais.⁹

Tabela 3. Efeitos do exercício por condição clínica (síntese crítica).

Condição	Disbiose típica	Efeito do exercício	Nível de evidência
Obesidade	↑Firmicutes/ Bacteroidetes; ↓ produtores de butirato	↑ diversidade; ↓ LPS; ↑ sensibilidade à insulina	Revisões, meta-análise [1,4–6]
Sarcopenia	↓diversidade; ↑ inflamação	↑ massa magra/força com resistido; papel de probióticos/SCFAs	Revisão sistemática, pré-clínicos [2]
Depressão	Alterações em múltiplos táxons; ↓ Akkermansia	↑ SCFAs; ↑ BDNF; ↓ neuroinflamação	Revisões [3,6,8]
SII	Divergente; sensibilidade a fermentáveis	Exercício moderado melhora sintomas e composição	Revisão [9]

Saúde pública e políticas

O sedentarismo permanece elevado. Políticas de promoção de atividade física, combinadas a educação alimentar, têm potencial para modular a microbiota em larga escala e reduzir a carga de obesidade, fragilidade/sarcopenia e transtornos do humor.^{1,4-6} Intervenções comunitárias de baixo custo (caminhada guiada, grupos de treinamento resistido em UBS) são estratégias plausíveis de implementação, com monitoramento de desfechos funcionais e cardiometabólicos.

Limitações das evidências e prioridades de pesquisa

Persistem lacunas: (i) heterogeneidade de protocolos de exercício e desfechos microbianos; (ii) amostras pequenas e seguimento curto; (iii) escassez de estudos que integrem metagenômica, metabolômica e proteômica; (iv) pouca estratificação por sexo, idade e comorbidades. Prioridades incluem ensaios pragmáticos que comparem modalidades e doses de exercício, com endpoints clínicos e microbiológicos harmonizados, além de investigação de combinações com nutrição, probióticos e intervenções do sono.

Conclusões

O exercício físico modula a microbiota intestinal por meio de múltiplos mecanismos interligados. Primeiramente, a produção de ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), como acetato, propionato e butirato, atua diretamente na regulação do sistema imune e na manutenção da integridade da barreira epitelial intestinal, reduzindo inflamação sistêmica e local. Além disso, o exercício ativa a via da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), favorecendo a oxidação lipídica, biogênese mitocondrial e sensibilidade insulínica, essenciais para a saúde metabólica. As miocinas, citocinas liberadas pelo músculo durante a atividade física, desempenham papel anti-inflamatório e modulador da homeostase imunológica. Por fim, a integridade da barreira intestinal é fortalecida, resultando em menor permeabilidade e redução da translocação de endotoxinas. Esses mecanismos combinados geram benefícios cardiometabólicos, musculares e neuropsiquiátricos significativos. Diante disso, é fundamental que diretrizes clínicas e políticas públicas reconheçam o exercício físico como uma estratégia terapêutica e preventiva transversal, adaptada conforme a fase do curso de vida, sexo e presença de comorbidades. Para avançar nessa área, a agenda científica deve priorizar pesquisas que integrem abordagens mecanísticas e clínicas, consolidando a medicina de precisão mediada pela microbiota intestinal.

Referências

1. Aragón-Vela J, Solis-Urra P, Ruiz-Ojeda FJ, et al. Impact of exercise on gut microbiota in obesity. *Nutrients*. 2021;13(11):3999. doi: 10.3390/nu13113999.
2. Liu C, Cheung WH, Li J, et al. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(6):1393-1407. doi: 10.1002/jcsm.12784.
3. Souza PB, Borba LA, Castro de Jesus L, et al. Major depressive disorder and gut microbiota: role of physical exercise. *Int J Mol Sci*. 2023;24(23):16870. doi: 10.3390/ijms242316870,
4. Min L, Ablitip A, Wang R, et al. Effects of exercise on gut microbiota of adults: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2024;16(7):1070. doi: 10.3390/nu16071070.
5. Sohail MU, Yassine HM, Sohail A, et al. Impact of physical exercise on gut microbiome, inflammation, and the pathobiology of metabolic disorders. *Rev Diabet Stud*. 2019;15:35-48. doi: doi:10.1900/RDS.2019.15.35.
6. Clauss M, Gérard P, Mosca A, et al. Interplay between exercise and gut microbiome in the context of human health and performance. *Front Nutr*. 2021;8:637010.doi: doi: 10.3389/fnut.2021.637010.
7. Yoon EJ, Lee SR, Ortutu BF, et al. Effect of endurance exercise training on gut microbiota and er stress. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10742. doi: 10.3390/ijms251910742.
8. Varghese S, Rao S, Khattak A, et al. Physical exercise and the gut microbiome: A bidirectional relationship influencing health and performance. *Nutrients*. 2024;16(21):3663.doi: <https://doi.org/10.3390/nu16213663>.
9. Li C, Li J, Zhou Q, et al. Effects of physical exercise on the microbiota in irritable bowel syndrome. *Nutrients*. 2024; 16(16):2657. doi:<https://doi.org/10.3390/nu16162657>.
10. Du Y, Gao Y, Zeng B, et al. Effects of anti-aging interventions on intestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2021;13(1):e1994835.doi: 10.1080/19490976.2021.

CAPÍTULO 05

EXERCÍCIO FÍSICO, MICROBIOTA E INFLAMAÇÃO: INTER-RELAÇÃO E EQUILÍBRIO ENTRE BENEFÍCIO E EXCESSO



Exercício Físico, Microbiota e Inflamação: Inter-relação e Equilíbrio entre Benefício e Excesso

João Antonio Salomão Gonçalves

João Pedro Alves Consoli

Luiz Felipe Mendes Santos

Matheus Baakilini Negreiros Velloso

Resumo

Este capítulo aborda a interação entre exercício físico, microbiota intestinal e inflamação, destacando seus impactos sobre a imunidade e o equilíbrio metabólico do organismo. A microbiota intestinal, composta por trilhões de microrganismos, exerce funções essenciais na digestão, síntese de metabólitos, integridade da barreira intestinal e regulação do sistema imunológico. Seu equilíbrio favorece respostas imunológicas moduladoras e a homeostase, enquanto a disbiose está associada a doenças metabólicas, inflamatórias e imunológicas. O exercício físico surge como importante modulador dessa relação. A prática regular e de intensidade moderada promove aumento da diversidade microbiana, estimula a produção de ácidos graxos de cadeia curta com ação anti-inflamatória e fortalece a imunidade. Em contraste, o treinamento excessivo, sem adequada recuperação, caracteriza o *overtraining* e está associado ao aumento da permeabilidade intestinal, à disbiose, à elevação de citocinas pró-inflamatórias e ao maior risco de infecções e distúrbios

gastrointestinais. A nutrição também exerce papel central nesse eixo, uma vez que dietas ricas em fibras e prebióticos potencializam os efeitos benéficos do exercício sobre a microbiota. Assim, o capítulo evidencia que o equilíbrio entre carga de treino, recuperação e alimentação é determinante para a modulação adequada da microbiota, o controle da inflamação sistêmica e a promoção da saúde e do desempenho físico sustentável.

Introdução

O exercício físico desempenha um papel essencial na promoção da saúde e na prevenção de doenças metabólicas, cardiovasculares e inflamatórias. Nos últimos anos, tem-se destacado a influência da microbiota intestinal como mediadora dos efeitos benéficos e adversos do exercício sobre o organismo humano. A interação entre exercício, microbiota e inflamação vem sendo amplamente estudada, revelando que a prática regular de atividade física modula positivamente a composição microbiana intestinal, enquanto o exercício em excesso pode desencadear efeitos inflamatórios e disbiose intestinal.^{1,2}

A microbiota intestinal é composta por trilhões de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal, desempenhando funções vitais para a homeostase do organismo. Esses microrganismos participam da digestão, da síntese de vitaminas e metabólitos, além de contribuírem para a integridade da mucosa intestinal. Alterações em sua composição — conhecidas como disbiose — estão associadas a diversas condições patológicas, incluindo obesidade, diabetes tipo 2, doenças inflamatórias intestinais e até mesmo distúrbios neuropsiquiátricos.^{3,4} Assim, compreender sua dinâmica é fundamental para entender os mecanismos de saúde e doença no corpo humano.

A relação entre a microbiota e o sistema imune é estreita e bidirecional. O equilíbrio microbiano influencia diretamente a maturação e a resposta das células imunes, tanto na mucosa intestinal quanto em nível sistêmico. Microrganismos comensais estimulam a produção de citocinas reguladoras e fortalecem a barreira intestinal, prevenindo a translocação bacteriana e a inflamação crônica.^{5,6} Em contrapartida, a disbiose pode levar à ativação exacerbada do sistema imune, contribuindo para quadros de inflamação sistêmica de baixo grau e comprometimento da imunidade local.

O exercício físico surge, nesse contexto, como um modulador importante dessa relação entre microbiota e imunidade. Práticas regulares e de intensidade moderada promovem o aumento da diversidade microbiana, estimulam a produção de ácidos

graxos de cadeia curta com propriedades anti-inflamatórias e fortalecem o sistema imunológico.^{7,8} Por outro lado, o excesso de treinamento, sem tempo adequado de recuperação, pode gerar estresse fisiológico, disbiose e aumento da permeabilidade intestinal.^{9,10} Assim, torna-se evidente que o tipo, a intensidade e a frequência do exercício exercem papel determinante na resposta inflamatória e na composição da microbiota intestinal.

Apesar de parecer que são três conteúdos independentes, o objetivo deste capítulo é exatamente estabelecer essa interação. Busca-se compreender de que forma a microbiota intestinal, a imunidade e a prática de atividade física se interconectam, influenciando o equilíbrio sistêmico e o estado de saúde. Dessa forma, este trabalho propõe discutir os mecanismos que integram esses eixos, abordando os efeitos benéficos e os riscos do exercício físico sobre a microbiota e a inflamação, destacando a importância do equilíbrio entre carga, recuperação e modulação imunometabólica.

Microbiota Intestinal e sua Influência na Imunidade

A microbiota intestinal participa ativamente do metabolismo energético, da síntese de vitaminas e da proteção contra patógenos. Além disso, regula a função imunológica por meio da liberação de metabólitos como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), que apresentam efeitos anti-inflamatórios e imunorreguladores.^{3,4} Esses compostos promovem o desenvolvimento de linfócitos T reguladores e reduzem a produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e TNF- α .⁵

Um microbioma equilibrado estimula a tolerância imunológica e mantém a integridade da barreira intestinal, prevenindo a translocação bacteriana e o desencadeamento de respostas inflamatórias sistêmicas.^{6,7} A disbiose, por outro lado, favorece a produção de lipopolissacarídeos (LPS) e outras moléculas pró-inflamatórias que aumentam a permeabilidade intestinal, ativam o sistema imune inato e estão relacionadas à fisiopatologia de doenças metabólicas crônicas.^{8,9}

Exercício Físico como Modulador da Microbiota e da Inflamação

Estudos recentes demonstram que o exercício físico moderado exerce efeitos benéficos sobre a microbiota intestinal, promovendo maior diversidade microbiana e aumentando a abundância de espécies produtoras de AGCC.^{10,11} Essa modulação

tem impacto direto na regulação do sistema imunológico e na redução da inflamação crônica de baixo grau.

Por outro lado, o treinamento intenso e prolongado, sem adequada recuperação, pode provocar efeitos opostos. A sobrecarga fisiológica aumenta a permeabilidade intestinal e a translocação de endotoxinas, ativando respostas inflamatórias sistêmicas.^{12,13} Esse quadro de “overtraining” está associado à fadiga, queda de desempenho, distúrbios gastrointestinais e maior suscetibilidade a infecções.¹⁴ Assim, compreender a dose ideal de exercício é fundamental para manter o equilíbrio imunometabólico.

Além disso, a nutrição adequada desempenha papel central nessa relação. Dietas ricas em fibras, prebióticos e polifenóis favorecem a eubiose e potencializam os efeitos positivos do exercício, enquanto padrões alimentares restritivos ou hipercalóricos podem agravar a disbiose e o estresse oxidativo.¹⁵ Estratégias de nutrição personalizada, baseadas no perfil microbiológico individual, têm se mostrado promissoras na otimização da performance e na prevenção de doenças inflamatórias.

Efeitos do Overtraining na Relação entre Microbiota e Inflamação

O *overtraining* caracteriza-se pelo desequilíbrio entre carga de exercício, recuperação e adaptação fisiológica. Quando o corpo não dispõe de tempo suficiente para regeneração, ocorre uma cascata de eventos inflamatórios que comprometem o eixo intestinoimunidade.^{12,13} O aumento de cortisol, citocinas pró-inflamatórias e o estresse oxidativo levam à disbiose, redução da diversidade microbiana e prejuízo da barreira intestinal.¹⁴

Essa condição resulta em maior risco de infecções, distúrbios digestivos e diminuição do desempenho físico. Pesquisas apontam que atletas com regimes de treino excessivo apresentam perfis microbianos distintos de indivíduos fisicamente ativos, com menor presença de bactérias benéficas e aumento de espécies associadas à inflamação sistêmica.^{14,15} Assim, o monitoramento do equilíbrio entre treino e recuperação é essencial para preservar a integridade intestinal e imunológica.

Considerações Finais

O equilíbrio entre o exercício físico e a microbiota intestinal é determinante para o controle da inflamação e o bom funcionamento do organismo. A prática regular e moderada de atividade física estimula a diversidade microbiana, favorece a produção de compostos anti-inflamatórios e melhora a resposta imunológica. Entretanto, o excesso de exercício pode gerar estresse fisiológico, disbiose e aumento da permeabilidade intestinal. Nesse contexto, a integração entre exercício, nutrição personalizada e regulação da microbiota representa uma abordagem promissora para a promoção da saúde e o desempenho físico sustentável.

Referências

1. Boytar AN, Skinner TL, Wallen RE, et al. The effect of exercise prescription on the human gut microbiota and comparison between clinical and apparently healthy populations: A systematic review. *Nutrients*. 2023;15(6):1534. doi: 10.3390/nu15061534.
2. Varghese S, Rao S, Khattak A, et al. Physical exercise and the gut microbiome: A bidirectional relationship influencing health and performance. *Nutrients*. 2024;16(21):3663. doi: 10.3390/nu16213663.
3. Mills S, Stanton C, Lane JA, et al. Precision nutrition and the microbiome, part I: Current state of the science. *Nutrients*. 2019;11(4):923. doi: 10.3390/nu11040923.
4. Zhang P. Influence of foods and nutrition on the gut microbiome and implications for intestinal health. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):9588. doi: 10.3390/ijms23179588.
5. Rouskas K, Guela M, Pantoura M, et al. The influence of an AI-driven personalized nutrition program on the human gut microbiome and its health implications. *Nutrients*. 2025;17(7):1260. doi: 10.3390/nu17071260.
6. Dawson SL, Todd E, Ward AC. The interplay of nutrition, the gut microbiota and immunity and its contribution to human disease. *Biomedicines*. 2025; 13(2):329. doi:https://doi.org/10.3390/biomedicines13020329.
7. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014;63(12):1913-20. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306541.
8. Mailing LJ, Allen JM, Buford TW, et al. Exercise and the gut microbiome: A review of the evidence, potential mechanisms, and implications for human health. *Exerc Sport Sci Rev*. 2019;47(2):75-85. doi: 10.1249/JES.0000000000000183.
9. Barton W, Penney NC, Cronin O, et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2018;67(4):625-633. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313627.
10. Allen JM, Mailing LJ, Niemi GM, et al. Exercise alters gut microbiota composition and func-

tion in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(4):747-757. doi: 10.1249/MSS.0000000000001495.

11. Petersen LM, Bautista EJ, Nguyen H, et al. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome.* 2017;5(1):98. doi: 10.1186/s40168-017-0320-4.
12. Estaki M, Pither J, Baumeister P, et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome.* 2016;4(1):42. doi: 10.1186/s40168-016-0189-7.
13. Clark A, Mach N. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: a systematic review for athletes. *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* 2016; 13(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s12970-016-0155-6>.
14. Howley JÁ, Forster SC, Giles EM. Exercise, the gut microbiome and gastrointestinal diseases: Therapeutic impact and molecular mechanisms. *Reviews in Basic and Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2025;169(1):48-62. <https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085%2825%2900329-4/fulltext>.
15. Cancino Ramírez J, González Rojas L, Magne F, et al. Modulation of gut microbiota through physical activity in individuals with obesity-a systematic review. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2025;50:1-11. doi: 10.1139/apnm-2024-0329.

CAPÍTULO 06

ESTRESSE CRÔNICO E O EIXO CÉREBRO-INTESTINO: IMPLICAÇÕES PSICONEUROIMUNOLÓGICAS DE DISFUNÇÃO SISTÊMICA



Estresse Crônico e o Eixo Cérebro- Intestino: Implicações Psiconeuroimunológicas de Disfunção Sistêmica

Felipe Machado

Maria Fernanda Silva Ferreira

Maria Júlia França Goulart

Paula Pereira Marques Toledo

Resumo

Este capítulo aborda a relação entre o estresse crônico, a microbiota intestinal e o eixo intestino-cérebro, destacando suas repercussões imunológicas, metabólicas e neurocomportamentais. A microbiota intestinal desempenha funções essenciais na digestão, na produção de ácidos graxos de cadeia curta e na modulação do sistema imune. Além disso, participa ativamente da comunicação bidirecional entre intestino e sistema nervoso central por meio de vias neurais, endócrinas e imunológicas. O estresse, especialmente em sua forma crônica, ativa de maneira persistente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, resultando em liberação excessiva de cortisol e catecolaminas, que afetam a motilidade intestinal, aumentam a permeabilidade da mucosa e favorecem a disbiose. Esse desequilíbrio microbiano contribui para a inflamação sistêmica, alterações metabólicas, imunossupressão

e disfunções emocionais e cognitivas. A disbiose também impacta a produção de neurotransmissores e metabólitos essenciais para o equilíbrio neuroendócrino. O capítulo ainda evidencia os impactos sistêmicos dessas alterações, envolvendo os sistemas cardiovascular, metabólico, imunológico e nervoso central. Por fim, são discutidas estratégias terapêuticas promissoras, como manejo do estresse, alimentação equilibrada, prática de exercícios físicos, uso de probióticos e prebióticos, visando à restauração da eubiose intestinal e à promoção da saúde integral.

Introdução

Microbiota intestinal é o conjunto de microrganismos que habitam naturalmente o trato gastrointestinal humano, principalmente o intestino grosso. Ela desempenha diversas funções importantes para a saúde como a digestão e absorção de nutrientes, pois auxilia na degradação de fibras e compostos que o corpo humano não consegue digerir sozinho. Atua também na imunidade, desempenhando um papel de barreira contra microrganismos patogênicos e estimulando o sistema imunológico de forma que ajude na maturação das células de defesa e na regulação da resposta inflamatória.¹ A microbiota também desempenha um papel no metabolismo, impactando o equilíbrio energético, o armazenamento de gordura e o controle da glicose. Por isso, quando há um desequilíbrio na microbiota, chamado de disbiose, isso pode estar ligado à obesidade, diabetes e outras doenças metabólicas. Além disso, uma função bem importante da microbiota é a sua ligação com o eixo intestino-cérebro.² Outra importante função da microbiota está relacionada ao eixo intestino-cérebro pois há uma comunicação bidirecional entre o intestino e o sistema nervoso central, onde alterações na microbiota refletem diretamente no humor, comportamento e funções cognitivas por meio da produção de neurotransmissores e substâncias que influenciam na fisiologia cerebral.³

O estresse é uma resposta fisiológica e psicológica do organismo mediante situações que exigem adaptação ou representam ameaça podendo ser agudo ou crônico. Ele é mediado por alterações hormonais e nervosas que preparam o corpo para reagir, popularmente conhecido como “mecanismo de luta ou fuga”.⁴ O estresse agudo é temporário e pontual, onde o corpo reage liberando adrenalina e noradrenalina, aumentando a frequência cardíaca, a respiração e a atenção, geralmente ocorrendo diante de um evento específico como prova ou susto. Já o estresse crônico é prolongado e contínuo, ou seja, quando o organismo permanece em estado de alerta por muito tempo, ocorrendo principalmente devido a exposição constante aos hormônios do estresse, principalmente o cortisol.⁴ Em relação ao estresse crônico,

há implicações em diversos distúrbios como ansiedade, depressão, hipertensão, obesidade, imunossupressão e distúrbios do sono. Porém seus efeitos na saúde são muito mais amplos atingindo o sistema cardiovascular, através da elevação da pressão arterial e risco de desenvolvimento de doenças cardíacas. Já no sistema imunológico reduz atividades protetoras, gerando uma maior suscetibilidade a infecções. No sistema endócrino e metabólico favorecendo a resistência à insulina, ganho de peso e alterações hormonais e no sistema digestivo. Assim, o estresse pode ser fator de risco para gastrite, síndrome do intestino irritável e alterações da microbiota intestinal.⁵⁻⁷

O estresse crônico e a microbiota intestinal estão intimamente ligados por meio de uma comunicação bidirecional entre o intestino e o cérebro, conhecida como eixo intestino-cérebro-microbiota. Esse eixo envolve vias neurais, hormonais e imunológicas, permitindo que o cérebro e o intestino influenciam um ao outro. O cérebro pode afetar o intestino principalmente pela ação do cortisol.⁷ Esse hormônio altera a motilidade intestinal, a permeabilidade da mucosa e o ambiente químico do intestino, o que pode gerar uma disbiose devido ao crescimento excessivo de microrganismos patogênicos em relação às bactérias benéficas.¹ Por outro lado, a microbiota produz neurotransmissores (como serotonina, dopamina e GABA) e metabólitos que influenciam o humor, comportamento e resposta ao estresse. A disbiose, por sua vez, pode aumentar a inflamação sistêmica, alterar a produção de neurotransmissores e piorar o estado emocional, criando um ciclo vicioso entre intestino e cérebro.⁶

Com isso, o estudo do estresse crônico relacionado ao eixo cérebro intestino e suas implicações psiconeuroimunológicas é de grande relevância científica e clínica devido ao impacto crescente dos transtornos relacionados ao estresse na saúde pública e ao papel central da microbiota intestinal na regulação das funções cerebrais, imunológicas e metabólicas.⁴

A microbiota intestinal e suas funções

A microbiota intestinal representa um ecossistema dinâmico e complexo que abriga trilhões de microrganismos, principalmente bactérias, mas também fungos, vírus e arqueas, em constante interação com o hospedeiro humano.¹ Essa comunidade simbiótica é dominada pelos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, seguidos por *Actinobacteria* e *Proteobacteria*, cuja proporção e diversidade variam conforme fatores genéticos, dietéticos e ambientais.²

A colonização microbiana começa logo após o nascimento e é fortemente influenciada pelo tipo de parto. Partos vaginais expõem o recém-nascido a microrganismos benéficos do trato geniturinário materno, enquanto partos cesáreos resultam em colonização menos diversa. O aleitamento materno é outro fator essencial, pois fornece prebióticos e microrganismos que favorecem o desenvolvimento de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*.³ Ao longo da vida, a dieta, o uso de antibióticos, o envelhecimento e o ambiente continuam modulando essa microbiota, alterando sua composição e funcionalidade.⁴

Entre suas principais funções fisiológicas destacam-se a digestão de fibras e a produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), como butirato, propionato e acetato, fundamentais para o metabolismo energético e para a manutenção da integridade epitelial intestinal.¹ O butirato exerce efeito anti-inflamatório e é a principal fonte energética dos colonócitos, reforçando a barreira intestinal e prevenindo o “vazamento” de compostos tóxicos para a circulação.

Além do papel digestivo e metabólico, a microbiota atua diretamente na modulação do sistema imunológico, influenciando a diferenciação de linfócitos T reguladores e o equilíbrio entre respostas pró, anti-inflamatórias e moduladoras.¹ Há também uma interface com o sistema nervoso central, uma vez que diversos microrganismos produzem neurotransmissores como serotonina, dopamina e GABA, que participam da regulação do humor e do comportamento por meio do eixo intestino-cérebro.⁵ Assim, a manutenção da eubiose intestinal é essencial não apenas para a saúde digestiva, mas também para o equilíbrio mental, metabólico e imunológico.

O estresse e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

O estresse é uma resposta adaptativa que visa restabelecer a homeostase frente a desafios internos ou externos. Essa resposta é coordenada principalmente pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), um sistema neuroendócrino que integra estímulos psicológicos e fisiológicos.⁶ Quando o organismo é exposto a um agente estressor, o hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotropina (CRH), que estimula a hipófise anterior a secretar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Este, por sua vez, age sobre o córtex da glândula adrenal, promovendo a liberação de cortisol, o principal hormônio do estresse, além das catecolaminas adrenalina e noradrenalina.

Durante o estresse agudo, esses hormônios desempenham papel protetor, mobilizando energia e aumentando o estado de alerta. No entanto, quando o estresse se torna crônico, a exposição prolongada ao cortisol gera efeitos deletérios,

como imunossupressão, inflamação sistêmica e disfunções metabólicas.^{3,6} O excesso de cortisol inibe a proliferação de linfócitos, reduz a atividade fagocitária de macrófagos e altera o equilíbrio de citocinas, criando um ambiente inflamatório persistente.¹

Diversos estudos demonstram que o estresse afeta diretamente o sistema gastrointestinal. Observou-se que a exposição prolongada a estressores sociais em modelos animais altera a motilidade intestinal e a permeabilidade epitelial, fenômeno conhecido como “intestino permeável”.⁷ Essas alterações permitem a passagem de lipopolissacarídeos bacterianos (LPS) para a circulação sistêmica, ativando respostas imunes e neuroinflamatórias. Assim, o eixo HHA não apenas regula a resposta ao estresse, mas também estabelece uma via fisiológica pela qual estados emocionais afetam a microbiota e, conseqüentemente, a saúde intestinal.

Eixo intestino-cérebro-microbiota

O eixo intestino-microbiota-cérebro é uma via de comunicação de mão dupla entre o sistema nervoso central e o trato gastrointestinal, governada por mecanismos neurais, imunológicos e endócrinos. Essa interligação é essencial para manter a homeostase metabólica, emocional e comportamental do corpo. O nervo vago juntamente com o sistema nervoso autônomo constituem as principais rotas neurais desse eixo, o que permite que o intestino envie sinais ao cérebro por meio de receptores químicos e mecânicos. Os metabólitos produzidos pelos microrganismos, como os ácidos graxos de cadeia curta, são responsáveis por estimular células que regulam a atividade vagal, influenciando assim o humor e o comportamento. Alguns estudos mostraram que algumas cepas de *Lactobacillus* podem afetar receptores de neurotransmissores e baixar os níveis de corticosterona em modelos animais sob estresse, efeito que é anulado pela vagotomia, evidenciando a importância da via vagal nessa comunicação.¹⁻³

Contando também com o sistema imunológico como um elo crucial entre o intestino e o cérebro, a microbiota desempenha um papel importante no desenvolvimento e na função das células imunes, regulando a resposta inflamatória e a integridade da barreira intestinal. Quando essa barreira se torna comprometida, lipopolissacarídeos bacterianos podem entrar na corrente sanguínea, ativando respostas inflamatórias que estão ligadas a distúrbios metabólicos e neuroinflamatórios. Por isso, a disbiose e o aumento da permeabilidade intestinal podem levar a mudanças cognitivas e emocionais.^{2,5}

O aspecto endócrino dessa comunicação também é ativo. A microbiota influencia o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e modula a liberação de hormônios intestinais, como GLP-1 e grelina, além de produzir neurotransmissores como GABA, serotonina e dopamina. Esses compostos são importantes para controlar a saciedade, o humor e a função neuronal. Por outro lado, o estresse pode alterar a composição da microbiota, diminuindo espécies benéficas como *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*, e favorecendo um estado de inflamação crônica leve.^{4,8}

Portanto, essa comunicação entre intestino, microbiota e cérebro mostra que a microbiota influencia o funcionamento neural e endócrino, enquanto fatores psicossociais e ambientais regulam sua composição. Manter a eubiose intestinal é, assim, fundamental para preservar o equilíbrio neuroendócrino e a saúde mental.^{1,3,5}

Impacto do estresse sobre a microbiota intestinal

Os impactos do estresse na microbiota intestinal, pode ser visto como um fator ambiental, físico e psicológico, que aparece em diferentes níveis ao longo da vida cotidiana. A influência do estresse no corpo é grande, afetando desde o metabolismo até a função imune. Nos últimos anos, diversas pesquisas têm ligado o estresse à disbiose intestinal, sugerindo que a microbiota atua como mediadora das respostas crônicas ao estresse.^{6,7}

Evidências experimentais mostram que os microrganismos intestinais têm um papel ativo nas consequências fisiológicas e comportamentais relacionadas à exposição ao estresse. Entre esses efeitos, estão a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, aumento da inflamação sistêmica, e mudanças na cognição e no comportamento social, além de comprometer a função da barreira intestinal. Essa disfunção epitelial resulta em aumento da permeabilidade intestinal. Estressores contínuos podem alterar diretamente a composição e a diversidade da microbiota, prejudicando a estabilidade ecológica dessa comunidade e criando um estado de disbiose. Vários estudos clínicos e experimentais mostram que diferentes tipos de estresse — como separação materna, restrição física, calor, ruído e aglomeração — impactam de forma significativa a microbiota intestinal, revelando novas formas pelas quais o estresse afeta a saúde.^{7,8}

Um achado comum entre os modelos experimentais é que a exposição ao estresse resulta em uma redução dos níveis de bactérias do gênero *Lactobacillus*, especialmente em situações de separação materna e estresse crônico por restrição. Curiosamente, essa diminuição não se relaciona diretamente com os níveis de cortisol, sugerindo uma via de modulação independente. Pesquisas

posteriores mostraram que a administração oral de *Lactobacillus* em modelos animais sob estresse melhorou o comportamento e a cognição, reduziu os níveis de corticosterona e ajudou a prevenir o aumento da permeabilidade intestinal.^{2-4,6,7}

Além disso, foi notado que a família Clostridiales aumentou e Bacteroides diminuiu em resposta ao estresse crônico, refletindo alterações nos níveis de citocinas pró-inflamatórias. Isso reforça a ideia de que o sistema imunológico é um elo entre o intestino e o sistema nervoso central. Esses resultados reforçam a concepção do eixo intestino-cérebro, onde a microbiota intestinal é um modulador essencial das respostas neuroendócrinas e imunológicas ao estresse. Pesquisas recentes consolidam a ideia de que um “intestino doente” pode levar a um “cérebro doente”, já que o desequilíbrio microbiano no intestino afeta a função cerebral e o comportamento. Portanto, entender a interação entre estresse, microbiota e o eixo intestino-cérebro é um passo crucial para desenvolver novas abordagens terapêuticas focadas na saúde mental e intestinal.^{2-4,6,7}

Impacto do estresse na imunidade

Estresse é basicamente um conjunto de reações físicas e comportamentais que ocorrem quando sentimos que nossa estabilidade está ameaçada. Isso geralmente envolve a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e do sistema nervoso simpático, que por sua vez liberam cortisol e catecolaminas, hormônios que têm um impacto direto no nosso sistema imunológico.⁹ Quando essas reações acontecem por muito tempo, podem causar mudanças na proliferação, na diferenciação e na sinalização das células do sistema imune, e isso pode levar a uma imunossupressão. Em pessoas que enfrentam estresse crônico, é comum notar uma redução dos linfócitos T, atividade diminuída das células NK, queda na produção de citocinas inflamatórias como a IL-12 e mudanças no equilíbrio entre os perfis Th1 e Th2, aumentando a vulnerabilidade a infecções e diminuindo a capacidade do corpo de identificar células tumorais.⁹ Já o estresse agudo pode causar uma redistribuição temporária dos leucócitos e um aumento inicial da vigilância imunológica, mas esses efeitos não duram muito e logo são seguidos por respostas prejudiciais quando a fonte do estresse persiste.^{9,10}

O cortisol tem um papel fundamental na imunossupressão causada pelo estresse. Ele inibe a proliferação dos linfócitos, diminui a atividade citotóxica das células NK e atrapalha a produção de interferons, que são essenciais na defesa contra vírus.¹⁰ Além disso, a adrenalina e a noradrenalina também têm efeitos diretos no sistema imunológico, afetando os receptores adrenérgicos em várias células imunocompetentes e provocando mudanças na quimiotaxia e na função efetora

dessas células.¹⁰ A literatura ainda afirma que mediadores inflamatórios gerados em resposta ao estresse podem se comunicar com o sistema nervoso central, levando a sintomas como fadiga, problemas cognitivos e episódios de depressão, criando um ciclo entre estresse, imunidade e comportamento.⁹

Pesquisas recentes apontam que os efeitos psicossociais da pandemia de COVID-19 aumentaram os fatores de estresse na população, resultando em desregulações imunológicas que podem ser mensuradas. Observou-se uma elevação constante de marcadores inflamatórios, uma queda na eficiência das respostas antivirais e um aumento da vulnerabilidade emocional em pessoas que passaram por longos períodos de isolamento social e insegurança na saúde. Esses resultados reforçam a importância da psiconeuroimunologia, que ajuda a entender como os fatores emocionais afetam diretamente a resposta imunológica e o risco de doenças infecciosas e não transmissíveis.¹¹

No contexto clínico, o estresse crônico claramente está ligado a um risco maior de infecções respiratórias, a uma resposta vacinal menos eficaz, ao agravamento de doenças inflamatórias crônicas e até a efeitos na progressão do câncer.^{9,10} Além disso, comportamentos que surgem do estresse, como dificuldades para dormir, falta de atividade física e queda da saúde mental, também ajudam a criar um ambiente no corpo que favorece a inflamação crônica e prejudica a imunidade.⁹ Por conta dessa interação complexa entre os sistemas neuroendócrino e imunológico, é importante encontrar maneiras de prevenir e manejar o estresse. Isso pode envolver intervenções psicológicas, exercícios físicos regulares, técnicas de relaxamento, fortalecer laços sociais e promover hábitos saudáveis.¹¹

Embora já tenhamos feito bastante progresso, a necessidade de mais estudos longitudinais que conectem biomarcadores de estresse com resultados imunológicos é bem clara, já que a resposta ao estresse pode variar bastante de pessoa para pessoa. Entender essa variabilidade pode levar a abordagens mais personalizadas para proteger o sistema imunológico. Por isso, a relação entre saúde mental e imunidade é um campo que está crescendo e se torna crucial tanto para a prática clínica atual quanto para o desenvolvimento de políticas públicas focadas na promoção da saúde.

Impacto sistêmico das alterações induzidas pelo estresse e pela disbiose

As alterações provocadas pelo estresse crônico, principalmente quando aparecem junto com a disbiose intestinal e a ativação constante dos sistemas neuroendócrino e imunológico, acabam repercutindo para além do intestino. O enfraquecimento progressivo da barreira intestinal — algo comum quando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal permanece superestimulado — facilita a passagem de lipopolissacarídeos para a corrente sanguínea. Esses compostos, quando circulam em excesso, mantêm o organismo em um estado de inflamação discreta, porém contínua, que tem sido cada vez mais reconhecida como um fator importante na origem de diversas doenças sistêmicas.^{1-3,12}

No metabolismo, esse quadro inflamatório prolongado prejudica a forma como o corpo responde à insulina, regula a glicemia e organiza o uso da energia. A produção reduzida de ácidos graxos de cadeia curta, em especial o butirato — que é essencial para o equilíbrio imunológico e para a nutrição das células intestinais — compromete ainda mais a capacidade do organismo de controlar a inflamação. A soma desses fatores favorece o aumento da gordura abdominal e contribui para alterações cardiometabólicas, que se tornam mais expressivas quando o estresse se mantém por longos períodos.^{2,8,12}

O sistema cardiovascular, por sua vez, também sofre com essas alterações. A exposição contínua ao cortisol e às catecolaminas interfere nas funções do endotélio, dificultando a regulação da pressão arterial. Ao mesmo tempo, a inflamação proveniente do intestino intensifica processos ateroscleróticos, criando um ambiente de risco para hipertensão e outros eventos cardiovasculares que podem surgir mais adiante.^{1,4,13}

No sistema imune, as respostas se tornam desorganizadas. O excesso de cortisol diminui a atividade das células de defesa, reduzindo a capacidade do organismo de impedir infecções.⁹ Mas, paralelamente, a presença constante de antígenos microbianos na circulação estimula vias inflamatórias, alterando a produção de citocinas e aumentando a predisposição a problemas autoimunes e inflamatórios.^{7,10} Esse tipo de desequilíbrio faz com que o corpo oscile entre fragilidade imunológica e inflamação contínua.⁹

Por fim, o sistema nervoso central também é afetado. Moléculas inflamadas provenientes do intestino interferem em regiões responsáveis por comportamento,

memória e regulação emocional.^{3,5} Diversas pesquisas têm mostrado uma relação entre aumento da permeabilidade intestinal e o agravamento de sintomas como ansiedade, depressão e dificuldades cognitivas. Isso cria um ciclo que se retroalimenta: o desequilíbrio da microbiota influencia o estado emocional, enquanto o estresse crônico altera novamente essa microbiota.^{3,5,7,13}

Considerações finais

A relação entre estresse crônico e a microbiota intestinal revela quão complexo é o eixo cérebro-intestino e como os sistemas nervoso, imunológico e endócrino estão conectados. Quando estamos expostos ao estresse por um longo período, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal fica sempre ativo, liberando uma quantidade excessiva de cortisol e catecolaminas. Isso pode impactar a motilidade intestinal, aumentar a permeabilidade da mucosa e até alterar a composição das bactérias intestinais. Essas mudanças podem resultar em um desequilíbrio na microbiota, conhecido como disbiose, e provocar um estado de inflamação crônica, o que pode afetar negativamente nosso humor, cognição e comportamento.

Por outro lado, ter uma microbiota saudável e equilibrada é essencial. Ela não só ajuda a regular o sistema nervoso central e o sistema imunológico, mas também produz neurotransmissores, metabólitos e ácidos graxos de cadeia curta. Isso fortalece a barreira intestinal e contribui para nossa estabilidade emocional e metabólica. Essa interação cria um ciclo no qual estresse e disbiose se alimentam mutuamente, gerando desequilíbrios tanto fisiológicos quanto psicológicos.

Compreender como se dá essa comunicação entre cérebro e intestino pode proporcionar novas perspectivas para tratamentos médicos. Estratégias que visam restaurar a eubiose intestinal, como uma alimentação equilibrada, manejo do estresse, prática de exercícios, além de probióticos e prebióticos, têm se mostrado promissoras em termos de saúde integral.

Portanto, manter o equilíbrio da microbiota intestinal é fundamental para nosso bem-estar físico e mental. Reconhecer o intestino como um grande modulador das funções cerebrais reforça a ideia de que a saúde mental está intimamente ligada à saúde intestinal, solidificando a noção de que mente e corpo formam um sistema único e inseparável.

Referências

1. Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, et al. Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*. 2024;19(2):275-293. doi: 10.1007/s11739-023-03374-w.
2. Weiss GA, Hennet T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(16):2959-2977. doi: 10.1007/s00018-017-2509-x.
3. Tan HE. The microbiota-gut-brain axis in stress and depression. *Front Neurosci*. 2023;17:1151478. doi: 10.3389/fnins.2023.1151478.
4. Gubert C, Kong G, Renoir T, et al. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*. 2020;134:104621. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104621.
5. Góralczyk-Bińkowska A, Szmaida-Krygier D, Kozłowska E. The microbiota-gut-brain axis in psychiatric disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11245. doi: 10.3390/ijms231911245.
6. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*. 2004;558(Pt 1):263-75. doi:10.1113/jphysiol.2004.063388.
7. Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, et al. Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun*. 2011;25(3):397-407. doi: 10.1016/j.bbi.2010.10.023.
8. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal*. 2022;36(5):e24420. doi: 10.1002/jcla.24420.
9. Alotiby A. Immunology of stress: A review article. *J Clin Med*. 2024 Oct 25;13(21):6394. doi: 10.3390/jcm13216394.
10. Moura Neca CS, Araújo JK, Pinto MMM, et al. A influência do estresse sobre o sistema imunológico: Uma revisão da literatura. *Research, Society and Development*. 2022;11(8):e539118291. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i8.18291>
11. Pinheiro RCDA, Uchoa RSDA, Da Silva ACF, Ferreira JR, Pimentel GMM. Os impactos do estresse na imunidade humana: um estudo da psiconeuroimunologia sobre os efeitos causados pela pandemia da COVID-19. *Rev Multidiscip Saúde*. 2021;2(2):14. doi: 10.51161/REMS/954
12. Randeni N, Bordiga M, Xu B. A comprehensive review of the triangular relationship among diet-gut microbiota-inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(17):9366. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25179366>
13. Giau VV, Wu SY, Jamerlan A, et al. Gut microbiota and their neuroinflammatory implications in alzheimer's disease. *Nutrients*. 2018;10(11):1765. doi: 10.3390/nu10111765.

CAPÍTULO 07

O ELO ESCONDIDO: A MICROBIOTA E O ENVELHECIMENTO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO



O Elo Escondido: A Microbiota e o Envelhecimento do Sistema Imunológico

Alícia Cosendey Barbosa

Cecília Pedroso Borges

Mariana Mendonça Honório

Vitória Celestino dos Santos

Resumo

Este capítulo aborda a complexa interação entre microbiota intestinal, sistema imunológico e envelhecimento, destacando o que a literatura científica discute sobre o papel desses elementos na manutenção da homeostase e na promoção da longevidade. O envelhecimento está associado à imunossenescência e ao “inflammaging”, caracterizado por um estado inflamatório crônico de baixo grau, fortemente influenciado pelas alterações da microbiota intestinal. Ao longo da vida, a microbiota sofre mudanças significativas em sua composição e diversidade, com redução de microrganismos produtores de ácidos graxos de cadeia curta, benéficos para a saúde, e aumento de bactérias com potencial pró-inflamatório. A disbiose resultante compromete a integridade da barreira intestinal, favorece a translocação de lipopolissacarídeos e intensifica respostas inflamatórias sistêmicas, contribuindo para doenças metabólicas, cardiovasculares, neurodegenerativas e para a fragilidade física. O capítulo também discute os mecanismos moleculares de interação entre

microbiota e sistema imune, envolvendo metabólitos microbianos, receptores de reconhecimento de padrões e vias anti-inflamatórias. Por fim, incluem-se estratégias terapêuticas voltadas à modulação da microbiota, como intervenções dietéticas, probióticos, prebióticos e terapias personalizadas, ressaltando seu potencial para retardar a imunossenescência e promover um envelhecimento mais saudável.

A Conexão entre Microbiota, Imunidade e o Envelhecimento

O envelhecimento é um processo biológico complexo e influenciado por diversos fatores, marcado por alterações estruturais e funcionais progressivas que afetam a homeostase e a capacidade de adaptação do organismo. Nesse contexto, o sistema imunológico é, sem dúvida, o principal afetado, visto que sua disfunção resulta em imunossenescência e no fenômeno do *inflammaging* — um estado de inflamação crônica de baixo grau, que é considerado um fator de risco para várias doenças crônicas.¹⁻⁷

Essas mudanças são o resultado da interação entre genes, ambiente e metabolismo, com a microbiota intestinal desempenhando um papel crucial nesse contexto.^{4,5} Ela forma um ecossistema dinâmico e adaptável, que se configura como um elo entre o ambiente, o estilo de vida e a saúde do idoso, influenciando tanto a aceleração quanto a minimização dos processos fisiológicos e patológicos do envelhecimento. A conexão de mão dupla entre a microbiota intestinal e o sistema imunológico é, portanto, um dos principais eixos reguladores da saúde e da longevidade.^{4,5}

A Interação Mútua

A microbiota humana consiste em uma vasta gama de microrganismos que habitam de forma constante a superfície externa do corpo, interagindo inclusive com patógenos do ambiente. No que se refere à interação entre o microbioma intestinal e o sistema imunológico, as funções metabólicas deste microbioma são responsáveis pela comunicação entre as células epiteliais intestinais — que constituem uma barreira mucosa de permeabilidade seletiva e crucial — e as células do sistema imunológico.^{1,3,4,5}

A microbiota intestinal, que na idade adulta é caracterizada por uma grande diversidade e uma estabilidade notável, passa por mudanças significativas ao longo do processo de envelhecimento.⁸ A imunossenescência é marcada pela diminuição na produção de novas células do sistema imune, mudanças na capacidade de

reconhecimento de antígenos e uma hiperativação inflamatória que ocorre em um estado basal^{1,2}, levando a uma inflamação crônica de baixo grau que pode estar relacionada a doenças cardiovasculares, metabólicas e neurodegenerativas.^{1,4}

Nesse contexto, disbiose intestinal é entendida como um desequilíbrio na composição, estrutura e função microbiana desse órgão, na maioria das vezes com baixa diversidade microbiana de organismos. Aspectos como a genética, a alimentação, o uso contínuo de medicamentos, a ingestão excessiva de álcool e açúcar, altos níveis de estresse e ansiedade, além de distúrbios metabólicos e inflamatórios, são fatores que desencadeiam essa condição.⁶

Essa alteração na diversidade microbiana intensifica favorece o aumento da permeabilidade da mucosa, possibilitando a translocação de lipopolissacarídeos (LPS) e metabólitos bacterianos, o que, por sua vez, estimula e intensifica a resposta inflamatória e acelera o colapso imunológico.^{1,5} Mudanças ligadas à idade, como a diminuição de peptídeos antimicrobianos e de IgA secretora, estimulam o desenvolvimento de microrganismos patogênicos, perpetuando o desequilíbrio microbiano.^{5,7}

Essas interações criam um ciclo vicioso no qual o envelhecimento do sistema imune agrava a disbiose, que, por sua vez, acelera a imunossenescência, definindo o conceito de “microb-aging”, onde a microbiota e o sistema imunológico envelhecem de maneira interdependente.^{1,4}

A Microbiota em Transformação: Perfis Microbianos da Idade Avançada

Na juventude, a microbiota intestinal saudável é diversa e dominada pelos filos Firmicutes e Bacteroidetes, que juntos representam cerca de 90% da comunidade microbiana.⁸ Esses microrganismos desempenham um papel vital na fermentação das fibras e na produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) — butirato, propionato e acetato —, que são metabólitos com ações imunomoduladoras, que aprimoram a barreira intestinal e diminuem a inflamação. À medida que envelhecemos, esse equilíbrio se torna desequilibrado, sendo caracterizado^{1,5} por:

- Menos diversidade microbiana, com perda de espécies benéficas como redução de *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia intestinalis* e *Bifidobacterium*, e elevação de Proteobacteria e Enterobacteriaceae, ligadas à inflamação e à geração de endotoxinas.^{2,9} Essa alteração diminui a produção de AGCC e

interfere na sinalização dos receptores GPR41 e GPR43, o que prejudica a manutenção da homeostase imunológica;⁵

- Mudança na relação Firmicutes/Bacteroidetes, que costuma crescer na idade adulta, observa-se uma inversão na velhice, sugerindo uma reorganização dos principais filos;^{2,7,8}
- Um desequilíbrio surge entre as bactérias benéficas e os patobiontes (potencialmente patogênicos), com uma diminuição das que produzem butirato (que são anti-inflamatórias) e um aumento das bactérias pró-inflamatórias, especialmente da linhagem Proteobacteria.^{2,4,8}

Pesquisas em grupos populacionais mais velhos mostram que aqueles com uma diversidade microbiana reduzida são fisicamente mais frágeis e têm um sistema imunológico mais debilitado, o que sugere um microbioma menos estável e mais suscetível à disbiose.^{9,10} Por outro lado, idosos saudáveis e longevos apresentam microbiotas mais diversas e metabolicamente ativas, com maior presença de *Akkermansia* e *Christensenella*, que estão ligadas a respostas anti-inflamatórias e à longevidade.^{4,10}

Essas descobertas reforçam que a composição e o funcionamento da microbiota intestinal são marcadores significativos do envelhecimento saudável, indicando a plasticidade do sistema imune ao longo da vida.^{2,4}

Relação entre Microbiota, Sistema Imune e Metabolismo

A microbiota intestinal que muda com o envelhecimento não fica confinada ao lúmen intestinal; ela se comunica incessantemente com o sistema imune do hospedeiro por meio de uma ampla variedade de metabólitos bioativos que funcionam como moléculas sinalizadoras:

- AGCC: Produtos da fermentação de fibras alimentares que possuem propriedades anti-inflamatórias e que ajudam a manter a barreira intestinal. O butirato estimula a diferenciação das células T regulatórias através do Foxp3, que regulam citocinas inflamatórias (IL-6, TNF- α , IL-12) e preservam a tolerância imunológica.^{1,2,5} A diminuição de bactérias que produzem AGCC, como *Faecalibacterium prausnitzii*, contribui para um estado desequilibrado que favorece a inflamação;^{4,5,7,8}

- Metabólitos de aminoácidos: Os derivados do triptofano e da fenilalanina estão ligados a um envelhecimento saudável. A fenilacetilglutamina, por exemplo, sinaliza padrões microrganismos associados à longevidade.¹⁰

A interação entre o sistema imune e a microbiota intestinal se dá através de diversas rotas celulares e moleculares. As células epiteliais intestinais e as células do sistema imune possuem receptores de reconhecimento dos padrões moleculares associados a patógenos (PRRs), como os receptores *Toll-like* (TLRs) e os do tipo NOD, que são responsáveis por reconhecer os componentes dos microrganismos e, assim, provocar respostas que podem ser tanto reguladoras quanto inflamatórias.^{1,5}

Ativar receptores acoplados à proteína G, como GPR43 e GPR109a, resulta em respostas anti-inflamatórias e diminui a atividade do inflamassoma NLRP3, o que restringe a liberação de IL-18 e a inflamação colônica.^{1,5} A diminuição dessa regulação, frequentemente observada na disbiose relacionada à idade, leva à contribuição para intensificar a inflamação em todo o corpo e para deteriorar a barreira intestinal.^{1,2}

Esses mecanismos elucidam a importância do equilíbrio microbiano para a manutenção da imunidade durante toda a vida. Uma microbiota equilibrada é capaz de prevenir não apenas a invasão de microrganismos patogênicos, mas também assegura que o sistema imunológico permaneça em uma constante vigilância controlada, prevenindo imunodeficiência e autoagressão.^{4,5}

Disbiose, Inflamação e Doenças Associadas ao Envelhecimento

Um dos mecanismos mais importantes que conectam a disbiose intestinal ao *inflammaging* é a maior permeabilidade da barreira intestinal, fenômeno chamado *leaky gut*. Com o envelhecimento, essa barreira física e funcional se desgasta. Essa vulnerabilidade possibilita o deslocamento de elementos microbianos, como o LPS, da luz do intestino para o sangue sistêmica.^{4,5} Este e outros produtos microbianos presentes no sangue funcionam como um disparador direto para o processo de *inflammaging*.^{4,7}

A disbiose intestinal leva à perda da homeostase e ao aumento da permeabilidade, fatores que têm sido ligados ao surgimento de várias doenças crônicas em pessoas idosas, como resistência à insulina, aterosclerose, sarcopenia e declínio cognitivo.^{2,4} A conexão entre disbiose intestinal e resistência à insulina, que antecede o Diabetes

Mellitus Tipo 2, destaca como um intestino desequilibrado afeta o metabolismo. O *leaky gut* possibilita que fragmentos de bactérias gram-negativas, em particular o LPS, entrem na corrente sanguínea, levando a um estado chamado endotoxemia metabólica. Isso impacta a forma como a insulina se comunica e estimula a resistência periférica ao hormônio.¹¹

É bem estabelecida a associação entre microbiota e fragilidade física em pessoas idosas. Pessoas idosas e frágeis têm um aumento de *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Synergistetes*, com uma diminuição de *Firmicutes* e *Fusobacteria*, resultando em um desequilíbrio entre microrganismos promotores de saúde e nocivos.⁹ Esta composição disbiótica promove a redução da resposta imune adaptativa, ajudando a promover o progresso das manifestações fisiológicas do envelhecer.^{1,9}

A Dualidade do Envelhecimento Microbiano: Fragilidade vs. Longevidade com Saúde

Segundo uma descoberta essencial sobre o envelhecimento microbiano, a longevidade saudável não está relacionada à manutenção do perfil microbiano adulto, mas sim à transição para um ecossistema novo e profundamente personalizado. Um padrão de “envelhecimento saudável” tem sido caracterizado pela depleção de gêneros bacterianos que são comuns e dominantes na maioria dos adultos, principalmente o gênero *Bacteroides*. Isso sugere uma personalização do ecossistema microbiano.¹⁰

Notavelmente, a manutenção de uma alta dominância de *Bacteroides* na velhice se correlaciona com uma expectativa de vida reduzida, sugerindo que a habilidade da microbiota de se reformular e se distanciar do perfil adulto “padrão” é uma parte crucial do processo de envelhecimento proficiente.¹⁰

Estratégias de Regulação da Microbiota e Imunidade

Restaurar a eubiose intestinal tem sido considerado um caminho promissor para atenuar ou retardar aspectos da imunossenescência, visto que a microbiota equilibrada atua na diminuição do *inflammaging* e na preservação da funcionalidade das células imunes. O uso de probióticos, prebióticos e simbióticos estimula o crescimento de espécies benéficas, promove a integridade da mucosa intestinal e reduz a liberação de substâncias que causam inflamação.^{3,11}

Intervenções dietéticas ricas em fibras e compostos fermentáveis elevam a produção de AGCC, o que reforça a barreira epitelial associada à menor inflamação sistêmica.^{5,11} Probióticos que incluem *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* mostraram ser eficazes na diminuição de infecções recorrentes, aperfeiçoar a resposta da vacina e reduzir os marcadores inflamatórios em pessoas idosas.^{9,11}

Também estão sendo exploradas abordagens como o transplante de microbiota fecal e o desenvolvimento de terapias microbianas personalizadas para restaurar a diversidade e a funcionalidade microbiana em populações mais velhas.^{4,5} A conservação de uma microbiota equilibrada, junto a um estilo de vida saudável, é uma via com grande capacidade de modular a imunossenescência e favorecer um envelhecimento saudável.^{2,10}

Limitações e Perspectivas

Mesmo com os avanços, a literatura ainda carece de aspectos importantes, como a diversidade metodológica entre os estudos, o breve período de acompanhamento das intervenções e a ausência de padronização nas cepas e doses de probióticos empregados. As respostas individuais também são influenciadas por fatores genéticos, nutricionais e ambientais, o que torna difícil aplicar os resultados de forma geral. Ensaios clínicos sólidos, investigações sobre abordagens personalizadas e o esclarecimento dos mecanismos que regem a interação entre microbiota e imunidade devem ser o foco de pesquisas futuras, com o objetivo de criar estratégias mais eficazes para retardar a imunossenescência.^{1,6,8,9}

Conclusão

O envelhecimento do sistema imune é um processo complexo que está fortemente relacionado às modificações na microbiota intestinal. A disbiose que ocorre durante o envelhecimento compromete a integridade da barreira intestinal, aumenta as respostas inflamatórias e acelera a perda de imunidade. Por outro lado, uma microbiota que é diversa e funcional traz efeitos protetores, harmonizando a imunidade e favorecendo uma vida mais longa.

A microbiota intestinal desempenha um papel de moduladora do envelhecimento, influenciando diretamente a imunidade e o processo de senescência. Intervenções que os alterem — através da alimentação, probióticos ou biotecnologia — são caminhos promissores para diminuir imunossenescência e inflamação relacionada à idade, mantendo a homeostase imunológica e favorecendo envelhecimento com saúde.

Referências

1. Bosco N, Noti M. The aging gut microbiome and its impact on host immunity. *Genes Immun.* 2021;22(5):289–303. doi: 10.1038/s41435-021-00126-8.
2. Badal VD, Vaccariello ED, Murray ER, et al. The gut microbiome, aging, and longevity: a systematic review. *Nutrients.* 2020;12(12):3759. doi: 10.3390/nu12123759.
3. Longo PL. Envelhecimento, microbiota intestinal e probióticos. *Revista Kairós- Gerontologia.* 2020;23(Especial 27):105-115. doi: <http://dx.doi.org/10.23925/2176-901X.2020v23iEspecial27p105-115>.
4. Kim M, Benayoun BA. The microbiome: an emerging key player in aging and longevity. *Transl Med of Aging.* 2020;4:103-116. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7437988/>
5. Yoo JY, Groer M, Dutra SVO, et al. Gut microbiota and immune system interactions. *Microorganisms.* 2020;8(10):1587. doi:10.3390/microorganisms8101587.
6. Carías Domínguez AM, de Jesús Rosa Salazar D, Stefanolo JP, et al. Intestinal dysbiosis: Exploring definition, associated symptoms, and perspectives for a comprehensive understanding - a scoping review. *Probiotics antimicrob proteins.* 2025;17(1):440-449. doi: 10.1007/s12602-024-10353-w.
7. Piggott DA, Tuddenham S. The gut microbiome and frailty. *Transl Res.* 2020;221:23-43. doi: 10.1016/j.trsl.2020.03.012.
8. Escudero-Bautista S, Omaña-Covarrubias A, Ñez-Castro AT, et al. Impact of gut microbiota on aging and frailty: A narrative review of the literature. *Geriatrics.* 2024;9(5):110. doi: 10.3390/geriatrics9050110.
9. Wen NN, Sun LW, Geng Q, Zheng GH. Gut microbiota changes associated with frailty in older adults: a systematic review of observational studies. *World J Clin Cases.* 2024;12(35):6815–6825. doi: 10.12998/wjcc.v12.i35.6815.
10. Wilmanski T, Diener C, Rappaport N, et al. Gut microbiome pattern reflects healthy aging and predicts survival in humans. *Nat Metab.* 2021;3(2):274–286. doi: 10.1038/s42255-021-00348-0.
11. Zhou Z, Sun B, Yu D, et al. Gut Microbiota: An important player in type 2 diabetes mellitus. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:834485. doi: 10.3389/fcimb.2022.834485.
12. Figueiredo MCF, Araújo DS, Nascimento JMF, et al. Efeitos dos probióticos sobre a microbiota intestinal e metabolismo de idosos. *Res Soc Dev.* 2020;9(4):e133942969. doi: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i4.2969>

