
Modulação imunológica da microbiota

Gabryella Silva Batista

Departamento de Medicina, Faculdade Morgana Potrich – FAMP, Endereço: Rua 2 Qd 7 Lote 23 S/N, Setor Mundinho – CEP 75832-007 – Mineiros-GO

Eurípedes Barsanulfo Borges dos Reis

Departamento de Medicina, Faculdade Morgana Potrich – FAMP, Endereço: Rua 2 Qd 7 Lote 23 S/N, Setor Mundinho – CEP 75832-007 – Mineiros-GO

*Autor correspondente: Nutricionista e Acadêmica do 6º período do Curso de Medicina Endereço: Rua 4 Qd 10 Lote 11 Setor Mundinho – Mineiros GO, CEP: 75832011 E-mail: Gaby.s.batista@gmail.com

Data de submissão: 13-03-2022

Data de aceite: 01-05-2022

Data de publicação: 01-06-2022



10.51161/editoraime/44/32



RESUMO

Introdução: A disbiose ocasionada pelo desequilíbrio quantitativo e qualitativo dos micro-organismos constituintes da microbiota intestinal é um dos mecanismos preponderantes para a incompetência imunológica e a predisposição para o acometimento da saúde do hospedeiro. Os hábitos de vida que englobam a adequada manutenção do peso corporal, ingestão de nutrientes antioxidantes e fibras, a prática da higiene do sono e o controle do estresse mostram-se relevantes para a modulação de um sistema imune eficiente. Será discutido no presente trabalho o papel da modulação imunológica na regulação da inflamação orgânica. **Objetivo:** Identificar as influências da microbiota presente no sistema intestinal na composição da imunidade do indivíduo. **Material e Método:** Foi realizada uma pesquisa descritiva de levantamento bibliográfico a partir de publicações científicas nos idiomas de português, espanhol e inglês. Foram consultados livros, dissertações, teses e outras documentações eletrônicas vinculadas às bases de dados como PUBMED, SciELO, MEDLINE, LILACS sobretudo nos últimos 15 anos (2007-2022), selecionados nos idiomas de português, inglês e espanhol, com motores de busca através de trabalhos publicados em periódicos. **Discussão:** A microbiota intestinal é constituída por bactérias que têm sítios de adesão específicos que são determinados geneticamente. Diversos fatores podem interagir com a composição e influenciar a permeabilidade da barreira do epitélio intestinal. O sistema imunológico responde a modulação desses microorganismos presentes no intestino podendo deixar o organismo mais vulnerável a doenças. **Conclusão:** Conclui-se que a microbiota intestinal apresentando distúrbios retroalimenta a inflamação localizada no próprio órgão, como também a inflamação metabólica e sistêmica, perpetuando um ambiente rico em citocinas e metabólitos pró-inflamatórios, fatores que repercutem negativamente para a saúde imunológica do indivíduo.

Palavras-chave: Permeabilidade intestinal; Trato gastrointestinal; Defesas Orgânicas.

1 INTRODUÇÃO

O hospedeiro humano apresenta em seu trato gastrointestinal a presença de microbiota densamente povoada por uma diversidade de micro-organismos que oferecem funcionalidade fisiológica ao sistema imunológico (BÄHR, 2020). Contudo, podem apresentar particularidades na composição bacteriana presente no intestino a depender de fatores genéticos e dos quais foram expostos no decorrer da vida, como a via do parto em que foi concebido, hábitos de alimentação, composição corporal, idade, patologias existentes, tratamentos medicamentosos, resultando em características próprias que garantem a variabilidade de seus residentes (MOREIRA *et al.*, 2012).

A integralidade da microbiota do trato gastrointestinal é de suma importância para sua atuação como barreira contra a agressão de patógenos e substâncias lesivas. (GOMMERMAN *et al.*, 2014). Esta barreira microbiota apresenta em sua composição um epitélio mucoso que se subdivide no sistema imunológico local, Placa Peyer, lâmina própria, barreira linfoepitelial e a circulação hemato-linfática. (PALM *et al.*, 2015)

Em contrapartida os microrganismos presentes no intestino do hospedeiro produzem metabólitos que desempenham importante papel na função imunológica e na manutenção da saúde do indivíduo, porém as peculiaridades destes mecanismos ainda não estão totalmente elucidadas (ABBAS *et al.*, 2019)

Dessa forma os sistemas imunológicos tanto o localizado na mucosa intestinal como o sistêmico são influenciados fortemente pelos micro-organismos intestinais (SHI *et al.*, 2017), pois há também bactérias comensais que atuam induzindo a manutenção de células que regulam funções de proteção orgânica contra tumores, distúrbios autoimunes e metabólicos e reduzindo o efeito deletério de patógenos. (CHADHA *et al.*, 2009)

Neste contexto a modulação intestinal pode ser favorecida por fatores extrínsecos e intrínsecos do corpo ativo (CAVALCANTE *et al.*, 2020). Dentre os fatores extrínsecos, influência da composição da dieta corrobora em níveis acentuados na colonização de bactérias com ação simbiótica e comensal no epitélio intestinal (CANI *et al.*, 2009). Já hábitos alimentares que enfatizam o consumo de alimentos com altas densidades energéticas, glicêmicas e de gorduras saturadas, concomitante a ingestão que desprivilegia fibras e vitaminas tem o potencial deletério na modulação dessa microbiota. (MOSCA *et al.*, 2019).

Em organismos em que os fatores inflamatórios encontram-se exacerbados há uma redução significativa de cepas de bactérias, principalmente, de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e o aumento de populações de *Enterococcus* e *Bacteroides* na mucosa intestinal destes pacientes. (FACCINI *et al.*, 2020). A dieta habitual modula a estrutura desses metabólitos desenvolvidos, como a variação estrutural dos esfingolípídios de algumas variedades de bactérias dependem dos componentes proteicos para sua formação a partir dos aminoácidos de cadeia ramificada (valina, leucina e isoleucina) (TURNBAUGH *et al.*, 2007)

Algumas alterações provocadas na microbiota intestinal se dá também em muitos casos devido ao acúmulo de tecido adiposo, característica marcante de indivíduos que apresentam quadro nutricional de obesidade (YUAN *et al.*, 2018). Mostrando a importância de desenvolver hábitos de vida saudáveis, desde a alimentação equilibrada até o desenvolvimento de atividade física.

Sendo assim e levando em consideração que a homeostasia do sistema imunológico é orquestrada em grande pela composição da microbiota intestinal (FROMENTIN *et al.*, 2022) e Bactérias benéficas presentes no intestino têm sido descritas na literatura por sua influência na diferenciação de células T, como por exemplo nas Células Natural Killer. (BÄHR,2020), objetivo dessa pesquisa é descrever e auxiliar nos na compreensão dos eixos: sistema imunológico e microbiota intestinal, afim de definir meios para a sua adequada modulação prevenindo e tratando doenças, principalmente de cunho inflamatório.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica com base em busca através da literatura científica. Foram utilizadas para busca dos trabalhos as seguintes palavras-chaves: Permeabilidade intestinal; Trato gastrointestinal; Defesas Orgânicas. Selecionou-se artigos nas bases PUBMED, SciELO, MEDLINE, LILACS sobretudo nos últimos 15 anos (2007-2022), os idiomas escolhidos foram português, inglês e espanhol, embora a inclusão de artigos anteriores a esta data não tenha sido condição proibitiva, principalmente aqueles de relevância significativa para o tema proposto, como os estudos controlados (duplo-cego e randomizado), além das revisões sistemáticas com metanálises. A pesquisa reuniu 32 artigos com relevância significativa sobre a questão norteadora da pesquisa, que busca responder como a microbiota intestinal podem influenciar ativamente no sistema imunológico do indivíduo.

Análise de dados: Empreendeu-se uma leitura minuciosa e crítica dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e posterior agrupamento de subtemas que sintetizem as produções. Foram incluídos artigos de modulação do sistema imunológico, alterações provocadas por disbiose em humanos e cobaias, artigos de revisão e majoritariamente artigos experimentais. Ao todo foram encontrados e lidos 160 artigos, contudo, 99 artigos foram descartados por não se enquadrarem nos parâmetros de inclusão e somente 32 artigos foram utilizados para realização deste trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com as pesquisas foram compilados um total de 32 artigos, os quais possuíam informações sobre a atuação dos microrganismos que colonizam o trato gastrointestinal humano, com foco em sua capacidade de conservar e promover o bem estar e a ausência de doenças, potencializando os mecanismos de defesa do hospedeiro, estimulando o sistema imunológico.

3.1 Microbiota intestinal: características, importância e determinantes.

Fatores relacionados aos hábitos de vida mostram-se como importantes prediletos para a variabilidade dos microrganismos residentes no intestino.

Como exemplo cita-se a qualidade do sono, esta que apresenta uma função importante na manutenção do sistema imunológico responsivo e eficaz. Pesquisas demonstram

que indivíduos privados do sono apresentam substancial degradação de sua imunocompetência (STILLING *et al.*,2014). As células mais acometidas são os leucócitos, os quais são responsáveis pela atuação na linha de frente no combate de infecções oriundas de patógenos e toxinas intra e extrínsecas (MARESE *et al.*,2019).

A pratica extenuante de atividade física, principalmente voltada para exercícios de resistência, como natação, ciclismo, remo, triatlo e corridas de longas distâncias promove o aumento do estresse orgânico e depleção da microbiota intestinal (RANKIN *et al.*,2017). Um estudo demonstrou que o exercício físico induz a alteração na composição e funcionalidade da microbiota intestinal humana de modo negativo quando realizados acima dos limites recomendados (YUAN *et al.*,2018).

A composição dietética do indivíduo favorece as defesas imunológicas se agregarem nutrientes antioxidantes e imunomoduladores. A vitamina E age diretamente no sistema imunológico em sua participação na estrutura das imunoglobulinas (CATANIA *et al.*,2009). Apresenta composição lipossolúvel e tem ação antioxidante, reduzindo a ação de radicais livres e minimizando o estresse oxidativo (HOTAMISLIGIL *et al.*,2017). Vista atualmente como pertencente a classe dos hormônios, apresenta funções correlacionadas a um complexo de regulação endócrina. A hipovitaminose D tem como maior população de risco os idosos e mulheres na menopausa (LUTHOLD *et al.*,2017). Relacionada a atuação imunológica age no processo de imunomodulação e na redução da inflamação orgânica. A ação anti-inflamatória repercute na prevenção de doenças crônicas não transmissíveis, como o câncer que tem relação importantes com substâncias inflamatórias em altos níveis. (MARTINEAU *et al.*,2017).

Também as características da dieta podem contribuir ou prejudicar a composição das bactérias presentes no meio intestinal. Alimentos ultraprocessados desencadeiam inflamação sistêmica de baixo grau e estresse oxidativo, comprometendo a proteção da microbiota natural. (MOSCA *et al.*,2019)

Determinantes da qualidade da saúde psíquica, como o controle do estresse pode estar relacionado aos efeitos benéficos das bactérias intestinais da saúde do hospedeiro. Ativado pelo sistema simpatoadrenomedular e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal o estresse está relacionado com a liberação de cadeias hormonais que induzem a liberação de catecolaminas, cortisol, citocinas e glicocorticoides, produção excessiva de prolactina e diminuição na produção de hormônios gonadais (GADEK-MICHALSKA *et al.*,2003). O desajuste destes fatores corrobora para o estado de imunossupressão intermediado por interleucinas pró-inflamatórias (FACCINI *et al.*,2020).

O surgimento e a definição de micro-organismos benéficos de acordo com a Organização Mundial de Saúde, conhecidos como Próbióticos são micro-organismos vivos que quando administrados em dosagens e variabilidade adequadas conferem melhorias a saúde do hospedeiro. As bactérias comensais que colonizam a microbiota intestinal são essenciais na maturação das células imunológicas e para processos não imunológicos. (MOSCA *et al.*,2019)

Os *Lactobacillus* e as *Bifidobacterium* são as classes de bactérias mais utilizadas dos próbióticos (ULVEN *et al.*,2012). Os efeitos da ação dos próbióticos objetivam a estimulação do sistema imunológico, porém sem causar exacerbações inflamatórias ao organismo. Esses micro-organismos vivos beneficiam a microbiota com manutenção da integridade do epitélio intestinal como também da permeabilidade seletiva, o equilíbrio do pH, efetivo

bloqueio contra micro-organismos patógenos (SAAD *et al.*,2006). Sua atuação envolve os processos de absorção de nutrientes a partir de seus constituintes bioativos (MOSCA *et al.*,2019).

Os probióticos são componentes oriundos da dieta que não são passíveis de serem digeridos pelo organismo humano, porém auxiliam na seleção das bactérias que constituem a microbiota intestinal e na atividade gastrointestinal. São classificados como Inulina, Fruto-oligossacarídeos (FOS) e Galactooligossacarídeos (EVERARD *et al.*,2011).

Estudos demonstram que processo de cicatrização também é influenciado de forma positiva pela ingestão regular de fibras solúveis, por intermédio do receptor GPR43, uma vez que estimula a modulação da resposta inflamatória, principalmente por influência da interleucina 18, fomentando maior depósito de colágeno e a angiogênese na lesão (ULVEN *et al.*,2012). As fibras solúveis ao serem clivadas pelos ácidos graxos de cadeia curta induzem a produção de hormônio anorexígeno GLP-1, moldando os níveis de glicose na corrente sanguínea por equilibrar a liberação de insulina (LIN *et al.*,2012).

Uma série de benefícios relacionados a introdução de prebióticos na rotina alimentar, dentre elas, o controle glicêmico, a indução a saciedade, a modulação do metabolismo lipídico e a diminuição dos riscos relacionados a obesidade (SHIBATA *et al.*,2017).

A partir de pesquisas tem se observado que os ácidos graxos de cadeia curta, como o acetato, o butirato e o propionato são os responsáveis pelo processo de digestão das fibras solúveis ingeridas por via alimentar. Essa reação é catalisada por enzimas provenientes da microbiota do intestino. Esses ácidos graxos influenciam no controle da saciedade (LIN *et al.*, 2012).

Já a utilização de antibióticos de largo espectro afeta negativamente a composição da microbiota intestinal, dificultando sua reconstrução e promovendo a disseminação de toxinas e fenótipo pró-inflamatório. (BARRINGTON *et al.*,2001). Ademais, influenciam de modo abrangente os sistemas imunológicos, endócrinos e as funções metabólicas. (DOS SANTOS *et al.*,2011).

O controle da inflamação intestinal a partir da redução de citocinas pró-inflamatórias tem sido proposto com o uso da classe de antibióticos tetraciclina, contudo afetando agressivamente a composição da microbiota intestinal, fator que repercutiu limitando o fenótipo de células T imaturas. (CHADHA *et al.*,2004). O antibiótico rifaximina, por não ser absorvível demonstrou uma resposta mais favorável a reconstituição da colonização de bactérias comensais no meio intestinal. (CHADHA *et al.*, 2009) As características do medicamento que o determinam agir de modo seguro inclui a redução da translocação bacteriana. (BACHARIER *et al.*,2000)

A transferência de bactérias de uma microbiota saudável para outra que esteja vulnerável apresenta benefícios devido ao efeito de imunomodulação que propicia, procedimento denominado de transplante de microbiota, que em sua maioria são bactérias anaeróbicas, de um indivíduo saudável para outro que apresente distúrbios gastrointestinais. (COSTELLO *et al.*, 2015) Os resultados esperados do processo de colonização envolvem a redução da permeabilidade do epitélio intestinal, efeito modulador no sistema imune e ação benéfica no metabolismo dos ácidos biliares (CANI *et al.*,2009).

A capacidade de modular a resposta imune intestinal e sistêmica a partir de micro-organismos pode ser utilizada em infecções de cunho respiratório de origem bacteriana ou

viral para melhorar a resposta ao tratamento convencional (SAAD *et al.*,2006)

4 CONCLUSÃO

Espera-se que a modulação de fatores que propiciem a composição adequada da microbiota intestinal favoreça o sistema imunológico. Ademais, a redução da permeabilidade da barreira epitelial do intestino influenciaria minimizando e possivelmente revertendo os efeitos de disbiose intestinal.

Evidências da correlação dos hábitos de vida com a modulação do sistema imunológico por meio do equilíbrio da microbiota intestinal norteiam métodos de prevenção e atuação no tratamento de doenças. Quadros inflamatórios de baixo grau são demonstrados em pacientes que apresentam disbiose, fator que contribui ativamente para redução da imunocompetência orgânica.

Apesar de grande parte dos estudos não elucidarem em sua totalidade os mecanismos da influência da dieta na constituição de colônias de micro-organismos no ambiente intestinal, os resultados mostram-se promissores quando analisa-se a contribuição dessas bactérias comensais no sistema imunológico. Os microrganismos intestinais produzem metabólitos que desempenham função essencial na modulação imunológica e na saúde do hospedeiro, mas pouco se sabe sobre os mecanismos exatos responsáveis por esses efeitos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, K. A.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 9 ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2019.

BACHARIER LB, GEHA RS. MOLECULAR MECHANISMS OF IGE REGULATION. **J Allergy Clin Immunol**. 2000;105:S547-58.

BÄHR, I.; SPIELMANN, J.; QUANDT, D.; KIELSTEIN, H. Obesity-Associated Alterations of Natural Killer Cells and Immunosurveillance of Cancer. **Front. Immunol**. 2020, 11, 245.

BARRINGTON R, ZHANG M, FISCHER M, CARROLL MC. The role of complement in inflammation and adaptive immunity. **Immunol Rev**. 2001;180:5-15.

CANI PD, BIBILONI R, KNAUF C, WAGET A, NEYRINCKAM, DELZENNE NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. **Diabetes**. 2008;57(6):1470-81. PMID:18305141.

CANI PD, LECOURT E, DEWULF EM, SOHET FM, PACHIKIAN BD, NASLAIN D, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. **Am J Clin Nutr**. 2009;90(5):1236-43.

CATANIA, ANTONELA SIQUEIRA, CAMILA RISSO DE BARROS, AND SANDRA ROBERTA G. FERREIRA. "Vitaminas e minerais com propriedades antioxidantes e risco cardiometabólico: controvérsias e perspectivas." **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolo-gia** 53.5 (2009): 550-559.

CAVALCANTE, REGINA MÁRCIA SOARES, et al. "O papel da microbiota na etiologia das doenças inflamatórias intestinais." **RBONE-Revista Brasileira De Obesidade, Nutrição E Emagrecimento** 14.86 (2020): 498-510.

CHADHA KC, AMBRUS JL JR, DEMBINSKI W, AMBRUS JL Sr. Interferons and interferon inhibitory activity in disease and therapy. **Exp Biol Med.** 2004; 229:285-90.

CHOI, T.; CHOI, Y. P.; KOO, J. W. Mental Disorders Linked to Crosstalk between The Gut Microbiome and The Brain. **Exp Neurobiol**, v. 6, n. 29, p. 403-416, 2020.

COSTELLO, Samuel P. et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 321, n. 2, p. 156-164, 2019.]

DOS SANTOS, TAIDES TAVARES, AND MAURILIO ANTONIO VARAVALLO. "A importância de probióticos para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal." **Revista científica do ITPAC** 4.1 (2011): 40-49.

EVERARD A, LAZAREVIC V, DERRIEN M, GIRARD M, MUCCIOLI GG, NEYRINCK AM, et al. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. **Diabetes.** 2011;60(11):2775-86.

FACCINI, AMANDA MAGNAGO, et al. "INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NA IMUNIDADE: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA." **Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos** 15.3 (2020): 64-71.

FROMENTIN, S., FORSLUND, S.K., CHECHI, K. et al. Microbiome and metabolome features of the cardiometabolic disease spectrum. **Nat Med** 28, 303–314 (2022).

GADEK-MICHALSKA A, BUGAJSKI J. Repeated handling, restraint, or chronic crowding impair the hypothalamic-pituitary-adrenocortical response to acute restraint stress. **Journal of Physiology & Pharmacology**, v. 54, p. 449-59, 2003.

GOMMERMAN, J. L.; ROJAS, O. L.; FRITZ, J. H. Re-thinking the functions of IgA+ plasma cells. **Gut Microbes.** 5: 652-62, 2014.

HOTAMISLIGIL, G.S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. *Nature* 2017, 542, 177–185.

LIN HV, FRASSETTO A, KOWALIK EJ JR, NAWROCKI AR, LU MM, KOSINSKI JR, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via

free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. **PLoS One**. 2012;7(4):e35240.

LUTHOLD, RENATA VIDONSCKY. Vitamina D na modulação da microbiota intestinal: as-sociações com os perfis inflamatório e cardiometabólico. Diss. Universidade de São Paulo, 2017.

MARESE CA. Principais mecanismos que correlacionam a microbiota intestinal com a pato-gênese depressão. *FAG J Health*.2019;1(3):232-239.

MARTINEAU, A.R.; JOLLIFFE, D.A.; HOOPER, R.L.; GREENBERG, L.; ALOIA, J.F.; BERG-MAN, P.; DUBNOV-RAZ, G.; ESPOSITO, S.; GANMAA, D.; GINDE, A.A.; et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: Systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017, 356, i6583.

MARTINEZ LEO, E.E.; SEGURA CAMPOS, M.R. Effect of ultra-processed diet on gut micro-biota and thus its role in neurodegenerative diseases. **Nutrition** 2020, 71, 110609.

MOSCA, F.; GIANNÌ, M.L.; Rescigno, M. Can Postbiotics Represent a New Strategy for NEC In Advances in Experimental Medicine and Biology; Springer Science and Business Media LLC.: Berlin/Heidelberg, Germany, 2019; pp. 37–45.

PALM, N. W.; ZOETE, M. R.; FLAVELL, R. A. Immune–microbiota interactions in health and disease. **Clinical Immunology**. 159: 122–127, 2015.

RANKIN, ALAN, et al. “Microbes in sport’–The potential role of the gut microbiota in athlete health and performance.” *British Journal of Sports Medicine* 51.9 (2017): 698-699.

SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. v. 42, n. 1, p. 1-16. 2006.

SHI, N., LI, N., DUAN, X. et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. **Military Med Res**. 4, 14 (2017).

STILLING RM, DINAN TG, CRYAN JF. Microbial genes, brain & behaviour–epigenetic regulation of the gut–brain axis. **Genes Brain Behav**. 2014;13(1):69-86.

TURNBAUGH PJ, LEY RE, MAHOWALD MA, MAGRINI V, MARDIS ER, GORDON JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest., 2007.

ULVEN, T. Short-chain free fatty acid receptors FFA2/GPR43 and FFA3/GPR41 as new potential therapeutic targets. **Frontiers in Endocrinology**. [S.l.: s.n.]. , 2012.

YUAN, XIN, et al. “Influence of excessive exercise on immunity, metabolism, and gut microbial diversity in an overtraining mice model.” **Scandinavian journal of medicine & science in sports** 28.5 (2018): 1541-1551.