A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NA FISIOLOGIA HUMANA

Iana Barros Marques[1]; Juliana Gomes da Silva[2]; Luiza Estefany Freitas de Arruda[3]. Milla Ferreira Torregrossa [4]

RESUMO

Introdução: A comunidade microbiana comensal e simbiótica que reside dentro do intestino realiza diversas atividades essenciais para garantir a homeostase do seu hospedeiro. **Objetivo:** Analisar e discutir as evidências atuais a respeito do papel modulador exercido pela microbiota intestinal, sua integração ao sistema nervoso central, bem como os gatilhos e mecanismos envolvidos nessa comunicação. **Métodos:** Revisão sistemática com busca e seleção de artigos nas bases de dados Medical Publisher (PubMed), Literatura Latino Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS) e Google Acadêmico. O levantamento de artigos foi realizado mediante utilização dos descritores “gut”, “microbiome”, “brain”, “ imunne system”, ”endocrine system” e “central nervus system”. Foram selecionados 30 artigos publicados entre os anos de 2015 a 2022 e, ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão, 8 artigos foram utilizados como base de discussão. **Resultados:** Avanços recentes em pesquisa desmonstraram como os microrganismos desempenham papeis fundamentais na fisiologia humana. A influência exercida pela microbiota intestinal sobre o sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso entérico (SNE), sistema neuroendócrino e sistema imune (SI) envolvem mecanismos complexos que modulam inúmeros reações e que impactam consideravelmente o comportamento e a saúde humana. **Conclusão:** Embora os mecanismos mediados pela microbiota intestinal sobre os sistemas humano ainda não tenham sido totalmente esclarecidos, as evidências demonstram o potencial dos microrganismos em influenciar e desempenhar funções indispensáveis à sobrevivência do hospedeiro.

Palavras chave: Microbiota. Intestino. Sistema Nervoso Central

THE INFLUENCE OF THE GUT MICROBIOTA ON HUMAN PHYSIOLOGY

ABSTRACT

Introduction: The commensal and symbiotic microbial community that resides within the intestine performs several essential activities to ensure the homeostasis of its host. **Objective:** To analyze and discuss current evidence regarding the modulating role played by the intestinal microbiota, its integration into the central nervous system, as

[1] Discente do curso de farmácia do Centro Universitário UniFTC de Jequié/BA, e-mail: ianabarrosm@gmail.com.
[2] Discente do curso de farmácia do Centro Universitário UniFTC de Jequié/BA, e-mail: juug680@gmail.com.
[3] Discente do curso de farmácia do Centro Universitário UniFTC de Jequié/BA, e-mail: luizastefany06@gmail.com.
[4] Professor(a) Orientador(a) do Centro Universitário UniFTC de Jequié/BA, Biomédica Esteta, e-mail: milla.torregrossa@ftc.edu.br

well as the triggers and mechanisms involved in this communication. **Methods:** Systematic review with search and selection of articles in the databases Medical Publisher (PubMed), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences Information (LILACS) and Google Scholar. The survey of articles was carried out using the descriptors "gut", "microbiome", "brain", "immune system", "endocrine system" and "central nervus system". 30 articles published between the years 2015 to 2022 were selected and, when applying the inclusion and exclusion criteria, 8 articles were used as a basis for discussion. **Results:** Recent advances in research have demonstrated how microorganisms play key roles in human physiology. The influence exerted by the gut microbiota on the central nervous system (CNS), enteric nervous system (ENS), neuroendocrine system and immune system (IS) involves complex mechanisms that modulate numerous reactions and that considerably impact human behavior and health. **Conclusion:** Although the mechanisms mediated by the intestinal microbiota on human systems have not yet been fully clarified, the evidence demonstrates the potential of microorganisms to influence and perform essential functions for the survival of the host.

Keywords: Microbiome. Gut. Central Nervous System

1 INTRODUÇÃO

O corpo humano suporta uma próspera diversidade de micróbios que compreendem um sistema dinâmico, auxiliar e funcional que se desenvolve sinergicamente em etapas com o desenvolvimento fisiológico de seu hospedeiro (RACKAITYTE; LYNCH, 2020).

Ao longo do tempo, a microbiota co-evoluiu com os hospedeiros, tornando-se mutuamente co-dependente para a sobrevivência e a sua capacidade de se comunicar com o cérebro e outros órgãos; e assim, modular o comportamento tem sido sugerido por muitos séculos e está emergindo como um conceito interessante na saúde e na doença.

Estudos em humanos e modelos animais relataram o papel da microbiota intestinal na saúde. A microbiota intestinal tem muitas funções importantes no corpo, incluindo o suporte à resistência a patógenos, afetando o sistema imunológico, desempenhando um papel na digestão e metabolismo, controlando a proliferação e diferenciação das células epiteliais, modificando a resistência à insulina e afetando sua secreção e afetando as funções comportamentais e neurológicas do hospedeiro (HASAN; YANG, 2019).

A interação que ocorre entre a microbiota e o sistema nervoso central (SNC) é uma sinalização bidirecional que liga os sistemas nervoso entérico e central e que inclui vias de comunicação endócrinas, humorais, metabólicas e imunológicas.

(COSTA; MEDEIROS, 2019). O sistema nervoso autônomo (SNA), o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) e os nervos do trato gastrointestinal (GI) também estão envolvidos permitindo que o cérebro influencie as atividades intestinais e o intestino para influenciar o humor, a cognição e a saúde mental (COSTA; MEDEIROS, 2019).

O cenário atual de pesquisa, embora impressionante, deixa uma lacuna significativa de conhecimento a respeito da compreensão dos mecanismos exatos envolvidos na comunicação entre a microbiota e esses sistemas nos processos de saúde e doença. Dessa forma, é correto dizer que, uma vez que esses mecanismos de modulação são esclarecidos, o potencial para melhorar a qualidade de vida e o bem-estar humano é amplo.

Assim, o objetivo desta revisão é discutir estudos científicos atuais sobre os efeitos direto e indireto, da microbiota nos centros emocionais e cognitivos do cérebro, afim de uma melhor compreensão da influência e importância desse sistema.

2 METODOLOGIA

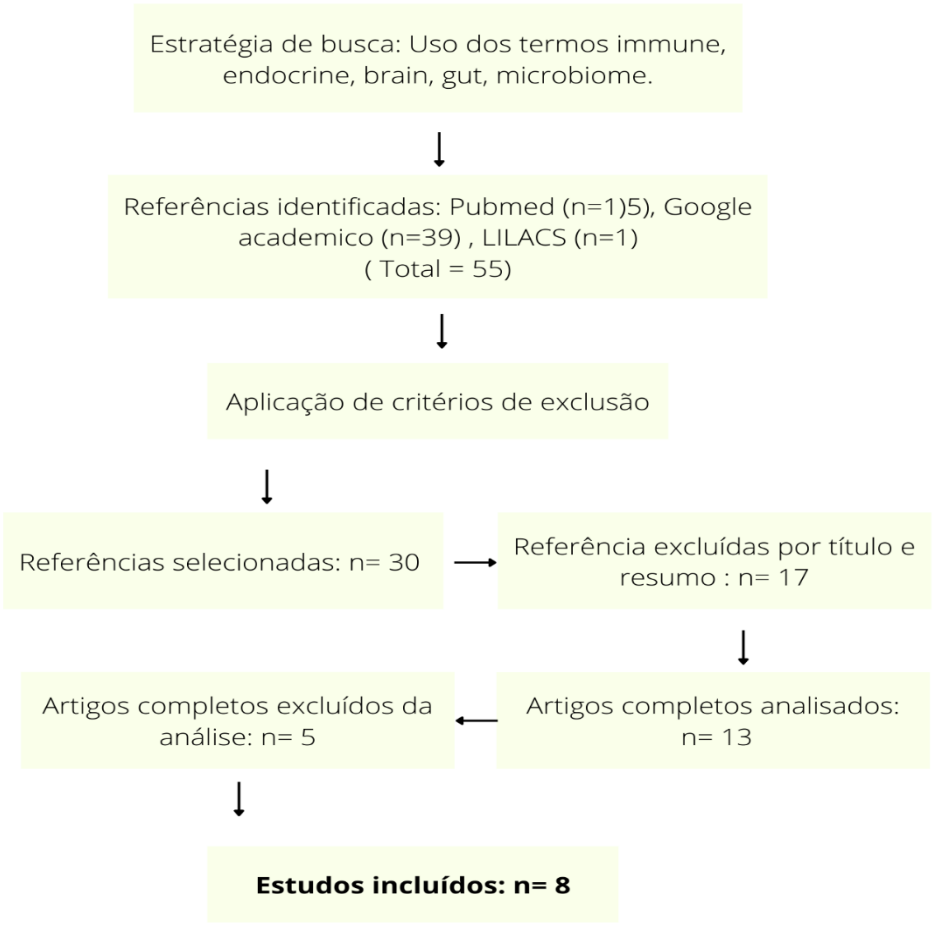
Trata-se de uma revisão bibliográfica, do tipo sistemática, com estudos que realizem abordagem qualitativa com produções voltadas para a temática da influência exercida pela microbiota sobre o sistema nervoso central, sistema imune e sistema endócrino, bem como os mecanismos que norteiam essa interação. Para revisão bibliográfica foram utilizadas bases de dados como: Google Acadêmico, LILACS e PubMed. Foram adotadas as seguintes palavras-chave: “microbiota intestinal”; “sistema nervoso”; “intestino”; ‘cérebro”; “sistema imune”; “sistema endócrino”; microbiota”; "nervous system"; “gut”; “brain”; "Imune system" e “endocrine system”.

Para os critérios de inclusão, foram considerados artigos científicos completos, em língua portuguesa e inglesa, artigos de revisão que abordassem diretamente a temática: Eixo intestino-cérebro e microbiota intestinal, publicados no período de 2015 a 2022.

Em relação aos critérios de exclusão, foram descartados artigos pagos, teses, dissertações, artigos disponíveis na íntegra e artigos repetidos nos bancos de dados. Depois de realizada a leitura dos títulos e resumos, respeitando os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 8 artigos.

Detalhes do número de referências encontradas e selecionadas por cruzamento dos termos e descritores estão esquematizados na Figura (1).

Figura 1: Fluxograma do número de artigos encontrados e selecionados após critérios de inclusão e exclusão.



Fonte: Autoria própria.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Busca realizada nos indexadores de dados em que foram encontrados cinquento e cinco (55) artigos, e ao respeitar os critérios de inclusão e exclusão, trinta (30) artigos foram selecionados. Após o processo de identificação, seleção e elegibilidade foram eleitas oito (8) referências para a extração de dados. As referências incluidas nesta revisão foram analisados conforme as informações sobre microbiota, sistema nervoso central, sistema imune e sistema endócrino, sendo seus resultados expostos por meio do Quadro (1).

Quadro 1 – Distribuição da produção científica por categoria: autor e ano de publicação, tipo de estudo, objetivos, principais resultados e conclusõ

Nº	Autor(es)/Ano	Tipo de Estudo	Objetivos	Principais Resultados	Conclusões
1	CRYAN et al., 2019.	Revisão	Oferecer uma visão de como o estudo sobre a microbiota ultrapassou as fronteiras da nosso compreensão sobre a sua influência em nossos corpos e em nossas mentes, e o que ainda resta a ser entendido para realizar plenamente o potencial da medicina baseada em microbiota.	O SNA, SNE e SNC são responsáveis pela homeostase fisiológica, bem como por responder a alterações endócrinas, motoras, autonômicas e comportamentais.	A microbiota intestinal influencia o desenvolvimento e manutenção da função cerebral.
2	SCHÃCHTLE; ROSSHART, 2021.	Revisão	Discutir o impacto da microbiota intestinal na saúde e na doença, especificamente no que diz respeito à homeostase neuronal, desenvolvimento e envelhecimento normal, bem como o sua papel em doenças neurológicas.	O desenvolvimento neuronal é significativamente impactado e orquestrado pelo microbiota em todas as fases da vida.	Acredita-se no potencial terapêutico do microbioma. Essa abordagem pode relação à descoberta de novas terapêuticas relacionadas a numerosas doenças neurológicas.
3	WANG; WANG, 2016.	Revisão	Revisar sistematicamente as informações atualizadas sobre o eixo microbiota-intestino-cérebro.	A microbiota intestinal atua na maturação do sistema imunológico e metabolismo de certos nutrientes, hormônios e vitaminas, etc. A microbiota conecta-se ao SNC, SNA, sistema neural-imune e neuroendócrino.	O cérebro afeta o movimento do intestino, função sensorial e de secreção. O sinal das vísceras do intestino também afeta a função cerebral.
	CHAKRABARTI, et al., 2022.	Revisão	Revisar a influência que a microbiota tem no cérebro e no comportamento.	A microbiota e o cérebro se comunicam por meio de várias vias,	Embora a prevenção de distúrbios cerebrais pode permanecer fora de alcance no futuro próximo, o

4				incluindo o sistema imunológico, o eixo HPA, SNE e SNC.	mapeamento da microbiota saudável e das vias de comunicação pode permitir sua previsão precoce.
5	MEDEIROS; COSTA, 2020.	Revisão	Identificar o papel da microbiota intestinal no processo de saúde e doença do hospedeiro humano, indispensável ao estudo de infecções e desordens do sistema nervoso entérico e sua relação com patologias neurológicas.	A microbiota intestinal atua na manutenção funcional do TGI; interfere na regulação do eixo de conexão entre SNE com SNC,	A atuação da microbiota é fundamental na manutenção da homeostase do cérebro. O stress tem interferência em distúrbios gastrointestinais.
6	NEUMAN, et al., 2015.	Revisão	Resumir as ligações entre o sistema endócrino do hospedeiro e as funções da microbiota, relatando ambos os efeitos do hormônios do hospedeiro nas bactérias e efeitos da microbiota nos hormônios do hospedeiro influenciando o comportamento, apetite e metabolismo, gênero e imunidade.	Hormônios regulados pela microbiota exercem influência no comportamento, metabolismo e apetite, crescimento, reprodução e imunidade do hospedeiro.	Há potencial de alterar os níveis de hormônios metabólicos controlados pela microbiota intestinal e superar a depressão ou o estresse.
7	LAZAR, et al., 2018	Revisão	Delinear os papéis da microbiota intestinal na imunidade, apresentar as implicações da disbiose da microbiota intestinal no hospedeiro suscetibilidade a infecções, reações de hipersensibilidade,	O sistema imunológico da mucosa sofre grandes alterações após a colonização bacteriana do trato intestinal.	A microbiota interage com o sistema imunológico e a alteração deste crosstalk pode estar envolvida nos mecanismosfisiopatológicos do hospedeiro.

			autoimunidade, inflamação crônica e câncer.		
8	ZHENG, et al., 2020	Revisão	Revisar os recursos do crosstalk da imunidade do microbioma e seus papéis na saúde e na doença, fornecendo exemplos de mecanismos que orquestram essas interações no intestino e órgãos extra-intestinais	O microbioma desempenha papéis no desenvolvimento de componentes do SI do hospedeiro. SI orquestra a manutenção das principais características da simbiose hospedeiro-micróbio.	A microbiota e metabólitos distintos impulsionam a ativação imunológica e a inflamação crônica e pode moldar a configuração disbiótica.

Fonte: Autoria própria.

Conforme descrito por Chakrabarti et al., (2022), através de décadas de pesquisa, os cientistas indicaram a forte conexão entre o intestino e o cérebro, modulada por neurônios, neurotransmissores, hormônios e mediadores imunológicos. Mais recentemente, o foco tem sido estendido para o papel da microbiota intestinal, referindo-se aos trilhões de microorganismos e vírus que residem no intestino, sugerindo que os microorganismos intestinais podem estar associada à memória, aprendizagem, estresse, humor e até distúrbios do neurodesenvolvimento e neurodegenerativos.

Em seu estudo, Wang; Wang (2016) apontam que atualmente, o mecanismo exato de comunicação entre a microbiota intestinal e o cérebro ainda não foi totalmente compreendido e esclarecido. De um modo geral, a microbiota intestinal exerce efeitos sobre o cérebro não apenas através do sistema nervoso (via neuroanatômica do intestino-cérebro), mas também através do sistema endócrino e sistema imunológico. Para esses autores, existe uma espécie de hierarquia organizacional referente as vias neurais que controlam as funções intestinais e que incluem o nervo vago, sistema nervoso autônomo e sistema nervoso entérico. No entanto, certos pontos sobre essa relação não foram esclarecidos de forma satisfatória, requerendo maior investigação. De outro lado, os achados encontrados no estudo de Cryan et al., (2019) possuem uma abordagem mais detalhada sobre essa relação.

Segundo Cryan et al., (2019), o sistema nervoso autônomo (SNA) é uma rede de retransmissão neural, com neurônios localizados no sistema nervoso central e periférico, controlando as funções corporais sem esforço consciente (autônomo), como respiração, batimentos cardíacos e digestão. Combinado com a atividade do sistema nervoso entérico (SNE) e a modulação pelo sistema nervoso central (SNC); o SNA é responsável pela homeostase fisiológica, bem como por responder a alterações endócrinas, motoras, autonômicas e comportamentais. Os componentes individuais do eixo microbiota-intestino se comunicam bidirecionalmente, tanto antagônica quanto sinergicamente, dentro do SNA.

Ademais, Medeiros; Costa (2020) elucidam em seu estudo que a inervação do sistema nervoso central (SNC) e do sistema nervoso entérico (SNE) possui uma organização anatômica complexa no trato gastrointestinal. A microbiota possui receptores de elevada sensibilidade a neurotransmissores cerebrais, podendo modificar sua fisiologia em resposta a um estimulo do hospedeiro. Essa microbiota é

capaz de gerar neurotransmissores como produtos de seus metabólitos. Entre esses neurotransmissores, pode-se dar ênfase ao ácido γ-aminobutírico (GABA), serotonina, dopamina, epinefrina e acetilcolina.

Uma vez que foi revelado que a microbiota é capaz de modular os hormônios intestinais, pode-se apoiar o conceito de comunicação entre a microbiota e o sistema neuroendócrino. Estudos como o de Neuman et al., (2015), demonstraram que os efeitos da microbiota nos níveis hormonais do hospedeiro podem ser diretos, onde a microbiota produz os hormônios, ou indiretos, onde os micróbios podem, por exemplo, modular a função do córtex adrenal (que controla as respostas a ansiedade e ao o estresse) por meio dos hormônios corticosterona e adrenocorticotrófico (ACTH). Esses hormônios também modulam níveis de inflamação e tem efeitos sobre as respostas imunes inata e adaptativa. Corroborando com este estudo, Chakrabarti et al., (2022), indicaram que a microbiota intestinal pode ativar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) – um dos principais sistemas neuroendócrinos que controlam as respostas estresse e está envolvido na regulação, por exemplo, do humor e emoções e o sistema imunológico.

Neuman et al., (2015), demonstraram que os neuro-hormônios secretados pelas células neuroendócrinas, embora sejam secretados no sangue para um efeito sistêmico, também podem atuar como neurotransmissores. A pesquisa demonstra ainda que a modulação do comportamento pela microbiota (como a ansiedade investigada em camundongos) ocorra através de precursores de neuro-hormônios, como por exemplo, serotonina e a dopamina. Além disso, as bactérias intestinais produzem e respondem a neuro-hormônios como serotonina, dopamina e norepinefrina. As catecolaminas por sua vez, podem alterar o crescimento, motilidade, formação de biofilme e/ou virulência de bactérias. Esses dados sugerem que esses mecanismos podem influenciar a suscetibilidade do patógeno às respostas de defesa do hospedeiro.

A microbiota intestinal parece ter também uma profunda influência no sistema imunológico do hospedeiro e isso é particularmente evidenciado no estudo realizado por Lazar et al., (2018). Segundo os autores, microrganismos comensais são necessários para a maturação do sistema imunológico, que “aprende” a diferenciar entre bactérias comensais (que se tornam antígenos tolerados) e bactérias patogênicas. Esse estudo revela, de uma perspectiva ecológica, que os mamíferos e seus microrganismos comensais coevoluíram para o mutualismo. Esse

relacionamento íntimo requer o funcionamento adequado da imunidade do hospedeiro para evitar que os comensais explorem excessivamente os recursos do hospedeiro, mantendo a tolerância imunológica a estímulos inofensivos. De fato, conforme demonstrado no estudo de Zheng, et al., (2020), os receptores Toll-Like (TLRs) da membrana das células epiteliais e linfoides do intestino delgado estão envolvidos nesse papel de diferenciamento e reconhecimento, sendo responsável pelo desenvolvimento normal do sistema imunológico da mucosa intestinal. Os TLRs são capazes de reconhecer diferentes padrões moleculares associados a patógenos (PMAPs) e suprimem a ocorrência de uma resposta inflamatória, promovendo tolerância aos componentes normais da microbiota.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no exposto na presente revisão, foi possível notar o papel modular da microbiota intestinal que, por meio de um sistema de comunicação complexo, estabelece interações com o sistema nervoso central, entérico, neuroendocrino e imune, com o intuito de garantir a adequada homeostase do hospedeiro.

Entretanto, há uma escassez de estudos que dificulta e limita os avanços de pesquisa sobre a interação micróbio-hospedeiro e, por essa razão, os mecanismos envolvidos nessas interações ainda não estão totalmente esclarecidas e muitas questões permanecem em aberto.

Em consequência disso, aponta-se a necessidade de estudos adicionais que forneçam uma compreensão profunda da interação entre humanos e sua microbiota nativa. A integração de áreas de neurociência, microbiologia, endocrinologia e imunologia podem permitir avanços significativos e oportunidades de gerar novas estratégias de prevenção e tratamento para patologias associadas a microbiota.

REFERÊNCIAS

CHAKRABARTI, Anirikh et al. The microbiota–gut–brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 79, n. 2, p. 1-15, 2022.

CRYAN, John F. et al. The microbiota-gut-brain axis. **Physiological reviews**, 2019.

HASAN, Nihal; YANG, Hongyi. Factors affecting the composition of the gut microbiota, and its modulation. **PeerJ**, v. 7, p. e7502, 2019.

LAZAR, Veronica et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. **Frontiers in immunology**, v. 9, p. 1830, 2018.

MEDEIROS, Cássio Ilan Soares; COSTA, Tércio Palmeira. Repercussão da microbiota intestinal na modulação do sistema nervoso central e sua relação com doenças neurológicas. **Revista de ciências médicas e biológicas**, v. 19, n. 2, p. 342-346, 2020.

NEUMAN, Hadar et al. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. **FEMS microbiology reviews**, v. 39, n. 4, p. 509-521, 2015.

RACKAITYTE, Elze; LYNCH, Susan V. The human microbiome in the 21st century. **Nature communications**, v. 11, n. 1, p. 1-3, 2020.

SCHÄCHTLE, Melanie Anna; ROSSHART, Stephan Patrick. The microbiota-gut-brain axis in health and disease and its implications for translational research. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, p. 256, 2021.

ZHENG, Danping; LIWINSKI, Timur; ELINAV, Eran. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. **Cell research**, v. 30, n. 6, p. 492-506, 2020.

WANG, Hong-Xing; WANG, Yu-Ping. Gut microbiota-brain axis. **Chinese medical journal**, v. 129, n. 19, p. 2373-2380, 2016.