

A microbiota humana e suas interações: a importância da diversidade da microbiota na manutenção do equilíbrio energético e promoção da saúde

The human microbiota and its interactions: the importance of microbiota diversity in maintaining energy balance and health promotion.

Resumo

O ser humano é um organismo vivo complexo. E nele, uma grande variedade de outros organismos vivos, vivem em simbiose. Além da própria microbiota comensal do trato gastrointestinal, que vem sendo melhor descoberta nestes últimos anos, as suas interações ecológicas e abundâncias relativas também tem se tornado alvo de estudos. Resultados demonstram que o desequilíbrio nestas populações da microbiota humana pode estar associada e relacionada aos grandes problemas de saúde pública, como os quadros de doenças inflamatórias crônicas, obesidade, diabetes, cardiomiopatias, bem como à disfunções no metabolismo, nas respostas imunitárias e até mesmo neurológicas. Entender melhor a dinâmica das relações ecológicas deste ecossistema para promover maior equilíbrio no microbioma humano, irá permitir alcançar melhores saídas, propostas e planos de ação, para a promoção da saúde do indivíduo e da qualidade de vida.

Palavras-chave: Microbiota, qualidade de vida, ecologia, homeostase.

Abstract

The human is a complex living organism. And in it, a great variety of other living organisms, live in symbiosis. Besides the commensal microbiota of the gastrointestinal tract, that has been better discovered in recent years, its ecological interactions and relative abundances have also become the target of many studies. Results show that the any deregulation in these populations of the human microbiota may be associated with and related, to major public health problems, such as chronic inflammatory diseases, obesity, diabetes, cardiomyopathies, dysfunction in metabolism, immune responses and even to problems of neurological development matters. To foremost understand the dynamics of the ecological relations in this ecosystem, to promote a greater balance level in the human microbiome, will allow to reach better way outs, treatment propounds and intervention plans, for the promotion of the individual health and the quality of life.

Keywords: Microbiota, quality of life, ecology, homeostasis.

O ser Humano, sob uma perspectiva ecológica, é um conjunto de ecossistemas (microambientes), que abriga uma ampla diversidade de comunidades ecológicas em regiões corpóreas diferentes, proporcionando interações simbióticas com micro-organismos de forma que estas interações podem refletir de maneira positiva ou negativa à “saúde” do hospedeiro. No ser humano (adulto) há cerca de 10^{14} bactérias para 10^{13} células humanas, ou seja, 10 vezes mais bactérias em relação às nossas células próprias¹.

É preciso despertar para a necessidade desta visão global, com o ensejo de alcançar maior compreensão da dinâmica na modulação deste microambiente, dada a sua inegável importância à condição de saúde nutricional (digestão e absorção), proteção contra patógenos e regulação imune, além de funções enzimáticas, estimuladoras e precursoras de substâncias envolvidas em vários processos metabólicos do hospedeiro, entre outros papéis na promoção da homeostase do organismo que abordaremos ao longo deste artigo¹.

Para refletir o assunto sob este ponto de vista ampliado, discutir alguns conceitos ecológicos norteadores serão importantes na interpretação, comparação e correlação das interações desta microbiota com o hospedeiro.

Sob a luz dos fundamentos da Ecologia, compreende-se que o ambiente abiótico através de seus componentes físico-químicos (pH, concentração de gases, etc.) – neste caso representado pelo trato gastrointestinal – influencia os organismos vivos e os componentes bióticos (representados pela microbiota) em suas atividades, e através destes fatores pode-se limitar ou favorecer o desenvolvimento da biodiversidade e o nível de equilíbrio energético deste ecossistema. Em contrapartida, estes organismos vivos também promovem modificações e regulam tais fatores abióticos, promovendo alterações neste ambiente, favorecendo ou até mesmo limitando o equilíbrio energético e o desenvolvimento da biodiversidade neste Ecossistema².

Este raciocínio nos permite interpretar que, o nível de equilíbrio energético (o grau de sanidade) de uma determinada unidade funcional (ecossistema) é produto final das interações ecológicas dos componentes bióticos entre eles

mesmos (população e comunidade) e suas relações com os componentes abióticos disponíveis neste ambiente. Tais interações resultam em características únicas à cada ambiente, através da soma das propriedades coletivas, acrescidas das propriedades emergentes, que são características novas e únicas, resultantes do funcionamento da unidade, equivalente a um nicho e suas interações como um todo².

Em teoria, com base em seus constituintes e permitindo ser demonstrado matematicamente, os ambientes integrativos hierárquicos (maior riqueza) são muito mais resilientes às respostas de perturbação, além de evoluírem mais rapidamente que ambientes com sistemas não hierárquicos, mesmo que ambos apresentem o mesmo número de elementos (abundância). Ou seja, quanto maior a biodiversidade na unidade funcional, maior sua capacidade de carga e suporte, além de obter melhor modulação dos fatores limitantes, promovendo maior equilíbrio energético do ambiente².

Tratando este conceito de maneira simples, quando se tem uma microbiota apresentando um maior número de posições hierárquicas (biodiversidade), têm-se uma melhor modulação individual e coletiva destes organismos, afetando positivamente o microbioma e o próprio hospedeiro, garantindo maior resiliência, aproveitamento energético, melhor resposta imunitária, metabolismo mais eficiente e por consequência um indivíduo mais saudável^{1,2}.

Esta comunidade de micro-organismos simbióticos ao ser humano é construída de forma escalonada, iniciando-se a partir da interação do organismo com o ambiente externo desde o seu nascimento (momento onde ainda é estéril e desprovido destes organismos simbióticos). Esta colonização segue ao longo de nosso desenvolvimento, revelando sua dependência aos hábitos alimentares e ambientais de cada indivíduo³.

Apesar de se estimar que no microbioma do trato gastrointestinal humano habitam mais de 500 espécies, divididas em até 40 Gêneros (onde cerca de apenas 10 Gêneros não são representados de maneira significativa), é provável que haja muitas espécies ainda não conhecidas. Ressalta-se que,

por mais que determinados Filos e Gêneros sejam comuns aos humanos, suas abundâncias e riquezas ecológicas são individualmente diferentes em cada organismo, inclusive em gêmeos. Alterações na composição deste microbioma são aparentes e bem estudadas nas comparações feitas entre pessoas obesas e magras, além de demonstrarem modificações significativas também naqueles com hábitos alimentares diferentes, como em casos de dietas restritivas ou como o veganismo, por exemplo³.

Para discutir e demonstrar que as interações ecológicas entre a microbiota e o hospedeiro podem ditar a condição de saúde do indivíduo, e que hábitos alimentares de pouca diversidade podem promover o desequilíbrio desta biota, fenômeno chamado de disbiose, uma revisão bibliográfica foi feita a partir de artigos científicos recentes (inferior a dez anos), contemplando diversas áreas do conhecimento que relacionam a interação da microbiota com a saúde do ser humano. Nessa revisão foram selecionados artigos a partir dos motores de busca Scielo e Reserchgate, além de monografias e teses dispostas em repositórios de universidades federais e estaduais, bem como, livros didáticos, utilizados para conceituação e referenciação teórica.

Ainda que esta microbiota não tenha sido totalmente descrita, nem compreendida em seus papéis principais ou em suas funções secundárias de forma integral, e outras espécies conhecidas ainda não terem sido isoladas com sucesso para viabilizar determinados estudos fora do ambiente gastrointestinal (presumivelmente por serem dependentes deste microambiente ou de alguma associação com outro micro-organismo), as pesquisas sobre a microbiota humana vêm crescendo em todas as áreas do conhecimento^{3,4}, principalmente após a iniciativa do Projeto Microbiota Humana do NHI (*National Institutes of Health*) em 2008, sendo sua primeira fase encerrada em 2013 e a segunda fase iniciada em 2014⁵.

Este grande projeto iniciou-se com o objetivo de gerar base de dados e ferramentas computacionais, além de novas perspectivas moleculares que facilitem a caracterização e a compreensão da microbiota humana em suas interações com o

hospedeiro⁵.

Para a construção desta base de dados complexa, tem-se feito uso de múltiplas ferramentas e tecnologias ômicas. Uma técnica utilizada na sua primeira fase foi NGS (*Next-generation Sequencing*) a de sequenciamento do gene do RNA ribossomal 16S (*16S rRNA*), que auxilia a caracterizar a complexidade das comunidades microbianas com objetivo de gerar recurso de dados que permitam descobrir se existe uma microbiota saudável. Outra técnica empregada, já na segunda fase, é a WGS (*Whole Genome Shotgun*), que fornece discernimento sobre as funções e as vias presentes na microbiota humana⁵.

Todas as ferramentas e os dados gerados por este grande grupo estão disponibilizados ao acesso dos pesquisadores para consulta e recuperação de dados genéticos humanos, microbianos e metatranscriptômicos, além do repositório do conjunto de dados de microbiomas humanos e padrões de relatórios estabelecidos pelo *Data Coordination Center* (DCC), tanto do HMP1 quanto do iHMP, respectivamente a primeira e a segunda fase do projeto⁵.

O conhecimento sobre a participação de bactérias intestinais em mecanismos fisiopatológicos evoluiu em grande parte também por resultados obtidos em estudos realizados com animais^{6,7}.

Em um modelo experimental com foco na obesidade e o papel da microbiota como moduladora, uma dieta CHO (de baixa gordura e rica em polissacarídeos vegetais complexos) foi administrada a camundongos sem microbiota (*Germ-free*) mantidos em isoladores gnotobióticos que, posteriormente, foram submetidos ao transplante de microbiota intestinal distal (cecal) colhida de um doador com características fisiopatológicas de obesidade, enquanto o outro grupo com mesmos parâmetros recebeu transplante da microbiota cecal de um representante magro^{6,7}. Após quatro semanas (período para colonização desta microbiota doada), ainda mantidos no ambiente gnotobiótico, metade dos camundongos de cada grupo foi submetida à dieta característica ocidental, rica em gorduras saturadas e insaturadas, sacarose, maltodextrina e amido de milho (comumente utilizados como aditivos alimentares), enquanto o restante foi mantido na dieta CHO. Foi

estatisticamente observado neste experimento, bem como em outros semelhantes, que os ratos que receberam microbiota de doadores obesos tiveram um aumento significativo na gordura corporal total em comparação às situações onde o doador era magro, em ambas as dietas, demonstrando, assim, a contribuição da microbiota para o agravamento dos fatores fisiopatogênicos na obesidade e seus consequentes, como a condição de resistência à insulina e riscos cardiometabólicos⁶⁻⁸.

Uma relevante questão, observada e demonstrada por vários autores que associam a obesidade com a alteração na composição da diversidade microbiana é de que ela está geralmente relacionada a um desequilíbrio na abundância relativa entre dois dos Filos de maior representatividade na microbiota humana, *Bacteroidetes* e *Firmicutes*⁶⁻⁹.

Estes Filos têm representantes de grande importância para o hospedeiro, principalmente por suas propriedades fermentadoras de carboidratos e aminoácidos, em suas funções probióticas e também enzimática através da produção de ácidos láctico, acético, lactato, entre outros metabólitos. Estes micro-organismos, representantes dos dois Filos, têm relações de antagonismo na colonização de espécies comensais através da produção de bacteriocinas. Um exemplo é o *Clostridium spp.*, caracterizados como fermentadores de carboidratos e aminoácidos e que multiplicam-se em processos infecciosos e liberam amônia, amidas, indol e fenol como metabólitos, dificultando a colonização por *Bifidobacterium spp.*, produtoras de ácidos láctico e acético (que auxiliam na redução do pH), desfavorecendo a colonização de patógenos¹⁰.

Estes estudos verificaram que em pacientes obesos há um aumento na abundância do Filo *Firmicutes*. Por outro lado, pessoas magras e que perderam peso registram um aumento na abundância do Filo *Bacteroidetes* em relação aos *Firmicutes*^{6-9,11}.

Outra associação desenvolvida por vários autores, sobre a predominância das bactérias dos Filos *Firmicutes* e *Proteobacteria* em relação às *Bacteroidetes*, está no hábito alimentar, afirmando que a dieta chamada ocidental favorece este quadro. Por outro lado, dietas ricas em carboidratos e fibras favorecem o quadro oposto,

possibilitando verificar o aumento na abundância do gênero *Prevotella*, gênero presente e observado também em indivíduos que perderam peso¹¹.

Outras relações benéficas sobre a redução na proporção de *Proteobacteria* na composição da microbiota estão sendo demonstradas por meio da suplementação com vitamina D. Estes trabalhos recentes evidenciam um papel de grande importância da vitamina D na manutenção da integridade da mucosa, regulando a microbiota que mantém a resistência no trato gastrointestinal; em contrapartida, estas certas bactérias influenciam a expressão de receptores de membrana da vitamina D (VDR). Nestes estudos, indivíduos suplementados com vitamina D apresentaram, também, menor ganho de peso e redução da glicemia e insulinemia induzidas por dieta hiperlipídica, possivelmente pela regulação de genes envolvidos na oxidação de ácidos graxos e no metabolismo mitocondrial^{11,12}.

Ainda, constatou-se nestes estudos que a presença de níveis adequados de vitamina D afeta benéficamente a composição da microbiota a partir da sua atuação no sistema imune, sob ação nas células dendríticas e linfócitos T regulatórios, sendo possível verificar que sua deficiência afeta negativamente a composição da mesma, aumentando a abundância de bactérias gram-negativas (*Haemophilus* e *Veillonella*), o que leva a uma condição de baixa resistência aos efeitos inflamatórios, não conseguindo atenuar efeitos da LPS, molécula lipossacarídica presente nas bactérias gram-negativas. Consequentemente, há uma redução da proporção de bactérias benéficas (*Coprococcus* e *Bifidobacterium*), que teriam papel de estimular a resposta imune à inflamação^{11,12}.

É de comum acordo entre os autores que a composição diversa e equilibrada da microbiota promove homeostase intestinal por ter função de barreira e estimuladora da resposta imune. Em um quadro onde esta homeostase se apresenta comprometida pelo desequilíbrio da microbiota, pode ocorrer por motivos de causa ou efeito um aumento na permeabilidade intestinal, facilitando a entrada de produtos tóxicos e endotoxinas, tais como o LPS, que podem gerar inflamação e resistência à insulina, podendo também ser participante no desenvolvimento de doenças

metabólicas e cardiovasculares. Existem outras associações em estudos que relacionam a ativação de células via receptores *toll-like* (TLR) por LPS circulantes no plasma sanguíneo, com algumas metástases na tireoide, no câncer colorretal e no câncer de mama^{3,4,7,9,11-3}.

Assim como nos estudos sobre a vitamina D, outra molécula da mesma classe lipofílica, a vitamina A, tem apresentado resultados interessantes de interações com a microbiota através da ação das células dendríticas com perfil tolerogênico, capazes de produzir e serem estimuladas por atRA (*all-trans retinoic acid*) na manutenção da tolerância a antígenos alimentares e microbianos, promovendo a homeostase do trato gastrointestinal com a indução das células T reguladoras nas regiões de mucosa e tecido periférico¹⁴. O metabólito atRA da vitamina A apresenta um papel de grande representatividade como modulador na diferenciação de células T auxiliares, bem como na modulação do sistema imune inato através da indução de células linfóides inatas (ILCs) ao tropismo intestinal^{14,15}.

A vitamina A é um micronutriente que o organismo humano não é capaz de sintetizar, precisa ser adquirido primariamente como pró-vitamina A através de dieta. É encontrado em animais e vegetais nas formas de ésteres de retinil e carotenoides, respectivamente. No intestino é absorvida e transportada até o citosol celular, onde passará por reação enzimática que a transformará em ácido retinóico (RA) ou ésteres de retinol (RE).⁽¹⁴⁾

Camundongos com deficiência em vitamina A não apresentaram em sua lâmina própria intestinal células secretoras de Ig-A (Imunoglobulina A), fenômeno descrito pelo efeito combinado da indução deficiente de receptores de células B secretoras de Ig-A no tecido intestinal e pela incapacidade simultânea das células dendríticas e outras células na produção das interleucinas (IL) 5 (IL-5) e IL-6. Estas correlações permitiram a afirmação de que a ausência de RAR α (receptor de ácido retinoico α) em células B, especificamente, promove a disbiose intestinal, além de incapacidade em promover respostas imunológicas adequadas, mesmo após imunização oral¹⁴.

É inegável que muito há para se descobrir,

tendo em vista que esta microbiota participa de forma coadjuvante ou protagonista, atuando direta ou indiretamente nos mais diversos processos metabólicos do indivíduo. Ela influencia com seus metabólitos as vias do atRA nas células dendríticas do sistema imune inato^{14,15}, além de, recentemente, ter sido relacionada com transtornos e enfermidades mentais sobre as fases do desenvolvimento do sistema neurológico, inter-relacionando tais variações na composição da microbiota que comunica com eixo gastrointestinal-cerebral (nervo Vago) com alterações comportamentais como o autismo, além de Alzheimer e esquizofrenia^{16,17}.

Em estudos com foco neurológico, observou-se que um quadro de alteração na composição da microbiota intestinal do ser humano, seja ela induzida por dieta, antibióticos ou probiótica, pode acarretar em mudanças na fisiologia do organismo. Os metabólitos desta microbiota intestinal (ácidos graxos) e os efeitos das mudanças nas vias neuroquímicas do hospedeiro que promovem o aumento da permeabilidade do intestino e da barreira hematoencefálica, podem ampliar a possibilidade de incidência dos distúrbios neurodegenerativos, bem como infecções por micro-organismos patogênicos. Resultados destes estudos também sugerem que como a microbiota intestinal está relacionada intimamente com o Alzheimer, esta doença pode ter seu acometimento no próprio intestino, pelo resultado do desequilíbrio na ecologia destes simbiontes em pacientes com pré-disposição gênica^{16,17}.

A partir de tantas evidências devem ser cada vez mais alvos de estudos os quadros apresentando diferenças de composição na abundância e na riqueza das espécies que constituem as comunidades dos micro-organismos simbióticos ao ser humano e suas interações.

Fomentar esta linha de pesquisa ampla oferecerá melhor compreensão da dinâmica deste ecossistema, através do acompanhamento e comparação de suas métricas e interpretação destes dados, para poder conferir maior confiança na descrição desta relação do desequilíbrio da microbiota com a mediação, com a causa ou o efeito, mesmo que parcial, influenciando nestas

disfunções do hospedeiro. Além disso, possibilita-se o esclarecimento também na modulação e sinalização de vias de transcrição gênica, celulares e outras interações diretas ou indiretas desta microbiota nas vias metabólicas de grande importância, como as vias da imunidade inata do epitélio intestinal, da lipase-lipoproteica, do ácido

retinoico, bem como a sua participação no sistema imune adaptativo e neurológico.

O conhecimento gerado a partir destes estudos poderá contribuir para melhor entendimento e esclarecimento do desenvolvimento de doenças e consequentemente maneiras de prevenção através da modulação da microbiota.

Referências bibliográficas

1. TANNOCK, G.W. Normal Microflora: An introduction to microbes inhabiting the human body. London: Chapman & Hall, 1995. ISBN: 978-0-412-55040-9.
2. ODUM, E.P.; BARRET, G.W. **Fundamentos de Ecologia**, 5ª Edição. São Paulo: Editora Cengage Learning, 2013, 612p.
3. BARBOSA, F.H.F.; MARTINS, F.S.; BARBOSA, L.P.J.L. et al. Microbiota indígena do trato gastrointestinal. **Revista De Biologia e Ciências da Terra**; 10(1), 2010. Disponível em: <<http://www.redalyc.org/pdf/500/50016930008.pdf>>. Acesso em: 10/12/2018.
4. MORAES, A.C.F.; SILVA, I.T.; PITITTO, B.A. et al. **Microbiota intestinal e risco cardiometabólico**: mecanismos e modulação dietética. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Isis_Tande_da_Silva/publication/269834891_Microbiota_intestinal_e_risco_cardiometabolico_mecanismos_e_modulacao_dietetica/links/57320e4408aea45ee8363d7e/Microbiota-intestinal-e-risco-cardiometabolico-mecanismos-e-modulacao-dietetica.pdf>. Acesso em: 18/11/2018.
5. NIH. **Human Microbiome Project**. Disponível em: <<https://hmpdacc.org>>. Acesso em: 10/12/2018.
6. TURNBAUGH, P.J.; BÄCKHED, F.; FULTON, L. et al. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. **Cell Host Microbe**; 3(4):213-23, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18407065>>. Acesso em: 25/11/2018.
7. VILLANUEVA-MILLÁN M.J.; PÉREZ-MATUTE, P.; OTEO, J.A. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. **Journal of Physiology and Biochemistry**; 71:509-525, 2015. DOI 10.1007/s13105-015-0390-3. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25749935>>. Acesso em: 10/12/2018.
8. KAMEYAMA, K.; KIKUJI, I. Intestinal Colonization by a Lachnospiraceae Bacterium Contributes to the Development of Diabetes in Obese Mice. **Microbes and Environments**; 29(4); 427-430, 2014. Online ISSN: 1347-4405. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jme2/29/4/29_ME14054/_pdf/-char/en>. Acesso em: 25/11/2018.
9. ROLO, M.C. **Probióticos na saúde e na doença**. Tese (Mestrado) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Portugal, 2016. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/48566/1/M_Mariana%20Rolo.pdf>. Acesso em: 10/12/2018.
10. TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. **Microbiologia**. 12. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
11. LUTHOLD, R.V. **Vitamina D na modulação da microbiota intestinal: associações com os perfis inflamatório e cardiometabólico**. p.89. Dissertação (Mestrado) – Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública, 2017. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6138/tde-06042017-095924/pt-br.php>>. Acesso em: 27/11/2018.
12. ASSA, A.; VONG, L.; PINNELL, L.J. et al. Vitamin D deficiency promotes epithelial barrier dysfunction and intestinal inflammation. **Journal Infect Dis**; 210:1296-1305, 2014.
13. SANTOS, T.T; VARAVALLO, M.A. A Importância De Probióticos Para O Controle E/Ou Reestruturação Da Microbiota Intestinal. **Rev Científica do ITPAC**; 4(1), 2011. ISSN 1983-6708. Disponível em: <<https://assets.itpac.br/arquivos/Revista/41/5.pdf>>. Acesso em: 10/12/2018.
14. CZARNEWSKI, P.; DAS, S.; PARIGI, S.M; VILLABLANCA, E.J. Retinoic Acid and Its Role in Modulating Intestinal Innate Immunity. **Nutrients**; 9(68):2-15, 2017. doi:10.3390/nu9010068.
15. FILHO, A.Z. **Efeitos diferenciais do retinol e do ácido retinoico na proliferação, morte e diferenciação celular: o papel da mitocôndria e xantina oxidase nos efeitos pró-oxidantes da vitamina A**. Programa de pós-graduação em ciências biológicas da UFRGS. Porto Alegre. 2009. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/15500/000685451.pdf>>. Acesso em: 10/12/2018.
16. ANDREO-MARTÍNEZ, P.; GARCÍA-MARTÍNEZ, N.; SÁNCHEZ-SAMPER, E.P. La microbiota intestinal y su relación con las enfermedades mentales a través del eje microbiota-intestino-cerebro. **Rev Discapacidad Clínica Neurociencias**; 4(2): 52-58, 2017. ISSN 2341-2526. Disponível em: <<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6123886>>. Acesso em: 10/12/2018.
17. BUENO, B.T. **Influencia de la microbiota en pacientes con trastornos del comportamiento**. Universidad de Cantabria. Espanha. Máster en Condicionantes Genéticos, Nutricionales y Ambientales del Trastorno y el Desarrollo, 2017. Disponível em: <<https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/12432/TorrijoBuenoBeatriz.pdf?sequence=4>>. Acesso em: 25/11/2018.