

# MICROBIOTA, uma imunidade diplomática?

Immunity diplomatic  
passeport



Human Health United Nations

# SUMÁRIO

- 3** **COMPREENDERMOS A INTERAÇÃO COMPLEXA** entre a microbiota e a imunidade é algo que está apenas a dar os primeiros passos

---

- 4** **O INTESTINO DA CRIANÇA** no cerne da imunidade

---

- 6** **FATORES QUE INFLUENCIAM O DESENVOLVIMENTO DA MICROBIOTA** e a maturação do sistema imunitário no início da vida

---

- 9** **AMORTECIMENTO DA INFLAMAÇÃO GASTROINTESTINAL** através da nutrição

---

- 10** A microbiota intestinal influencia **A IMUNIDADE RESPIRATÓRIA**

---

- 14** **PAPEL DA MICROBIOTA** na imunidade cutânea e na dermatite atópica

---

- 16** **QUE ILAÇÕES RETIRAR?**

---

## CONTRIBUIÇÕES



**Dr. Bruce Vallance, PhD, Professor, Titular da Cadeira de Gastroenterologia Pediátrica da Fundação C.H.I.L.D. e Diretor do Gut4Health Microbiome Core do Departamento de Pediatria da Universidade de British Columbia, Vancouver, Canadá, especializado em microbiota intestinal, agentes patogénicos bacterianos e doença inflamatória intestinal.**



**Dr. Travis J. De Wolfe, PhD, investigador de pós-doutoramento no Departamento de Pediatria da Universidade de British Columbia, Vancouver, Canadá, estuda o papel da microbiota intestinal no desencadear da suscetibilidade a infeções gastrointestinais, incluindo doenças inflamatórias intestinais e infeções por Clostridioides difficile.**



**Dra. Larissa Celiberto, PhD, investigadora de pós-doutoramento no Departamento de Pediatria da Universidade de British Columbia, Vancouver, Canadá, especializada em modelos animais de inflamação intestinal, bem como nos efeitos do muco intestinal, dos compostos dietéticos e das bactérias probióticas na microbiota intestinal.**



**Dra. Genelle Healey, PhD, investigadora de pós-doutoramento no Departamento de Pediatria da Universidade de British Columbia, Vancouver, Canadá, especializada nos efeitos moduladores da dieta na microbiota intestinal, particularmente das fibras, nas doenças imunomediadas.**



**Dr. Pascal Lavoie, MD, PhD, Professor Associado do Departamento de Pediatria da Universidade de British Columbia, Vancouver, Canadá, especializado em doenças, sistema imunitário e desenvolvimento neonatal e infantil.**



**Dra. Deanna Gibson, PhD, Professora Associada do Departamento de Biologia da I.K. Barber Faculty of Science da Universidade de British Columbia, Campus de Okanagan. Especialista em investigação experimental, estuda como a microbiota intestinal se desenvolve em resposta a estímulos ambientais como a dieta, e como isso controla a imunidade. Ativamente envolvida na busca de uma cura para a DII.**



**Prof. Brigitte Dréno, Professora de Dermatologia grau excepcional, Presidente do departamento de Dermato-Oncologia, Presidente da Federação de Oncologia e Diretora da Unidade de Terapia Celular e Genética do Hospital Universitário de Nantes, França. É também vice-reitora da Faculdade de Medicina de Nantes, França e presidente do Conselho Universitário Nacional Francês de Dermatologia. Os seus focos de investigação concentram-se em cancro da pele, investigação translacional, desenvolvimento de medicamentos e imunoterapia, medicamentos oncológicos e eventos adversos cutâneos, e microbiota cutânea e doenças inflamatórias crónicas.**

# COMPREENDERMOS A INTERAÇÃO COMPLEXA

## entre a microbiota e a imunidade é algo que está apenas a dar os primeiros passos



(Dr. Bruce Vallance)

○ nosso corpo abriga trilhões de bactérias, as quais, na companhia de vírus, fungos e outros organismos, formam coletivamente a microbiota humana. Esses micróbios desempenham um papel importante na promoção da nossa saúde, bem como no controle da nossa suscetibilidade a doenças, influenciando múltiplos aspectos da nossa vida cotidiana. Por exemplo, a atividade metabólica da nossa microbiota intestinal determina se certos medicamentos como o paracetamol são tóxicos para o nosso fígado.<sup>1</sup> Há elementos específicos da microbiota que também podem mudar e evoluir em resposta a novas fontes dietéticas de hidratos de carbono, permitindo-nos digerir alimentos como o sushi<sup>2</sup> ou produzir compostos químicos importantes e protetores, como ácidos gordos de cadeia curta (SCFA).<sup>3</sup> Outros micróbios moldam seletivamente o nosso sistema imunitário para que se torne reativo ou tolerante a organismos invasores, controlando assim o nosso risco de infeções gastrointestinais (GI) graves.<sup>4</sup> **Durante os 1000 primeiros dias de vida, o período crítico do crescimento e desenvolvimento na primeira infância (que vai desde a concepção até aos 2 anos de idade), qualquer interferência no estabelecimento da microbiota no intestino neonatal pode gerar potencialmente resultados negativos para a saúde.**<sup>5</sup> Embora os cientistas tenham comprovado a importância da microbiota na manutenção da saúde humana, a nossa compreensão da complexa interação entre a microbiota e a imunidade está apenas a começar.

1. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, et al. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Aug 25;106(34):14728-33. 2. Hehemann JH, Kelly AG, Pudlo NA, et al. Bacteria of the human gut microbiome catabolize red seaweed glycans with carbohydrate-active enzyme updates from extrinsic microbes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Nov 27;109(48):19786-91. 3. Yang W, Yu T, Huang X, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun*. 2020 Sep 8;11(1):4457. 4. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science*. 2011 Jan 21;331(6015):337-41. 5. Aires J. First 1000 Days of Life: Consequences of Antibiotics on Gut Microbiota. *Front Microbiol*. 2021 May 19;12:681427.

# O INTESTINO DA CRIANÇA no cerne da imunidade

Dr. Travis J. De Wolfe

## DESENVOLVIMENTO DE BARREIRAS IMUNITÁRIAS INATAS

O desenvolvimento do sistema imunitário intestinal começa antes do nascimento e continua até ao desmame neonatal. *In utero*, são geradas estruturas linfoides imaturas, incluindo placas de Peyer e gânglios linfáticos mesentéricos (figura 1A). Uma vez que essas estruturas não se encontram inteiramente funcionais até mais tarde no desenvolvimento, para compensar, são produzidos peptídeos antimicrobianos (AMP) pelo epitélio intestinal que funcionam como uma barreira de defesa face aos primeiros colonizadores bacterianos (figura 1B).<sup>1</sup> O muco é outra importante estrutura

de barreira, produzida pelas células caliciformes e segregada na superfície apical do trato GI. Juntas, estas **barreiras imunitárias inatas desempenham um papel fundamental na limitação do contacto direto da microbiota intestinal com as células epiteliais do hospedeiro**, especialmente enquanto a microbiota se estabelece no intestino da criança.

## O SISTEMA IMUNITÁRIO ADAPTATIVO NEONATAL TAMBÉM É FUNDAMENTAL DURANTE O DESENVOLVIMENTO

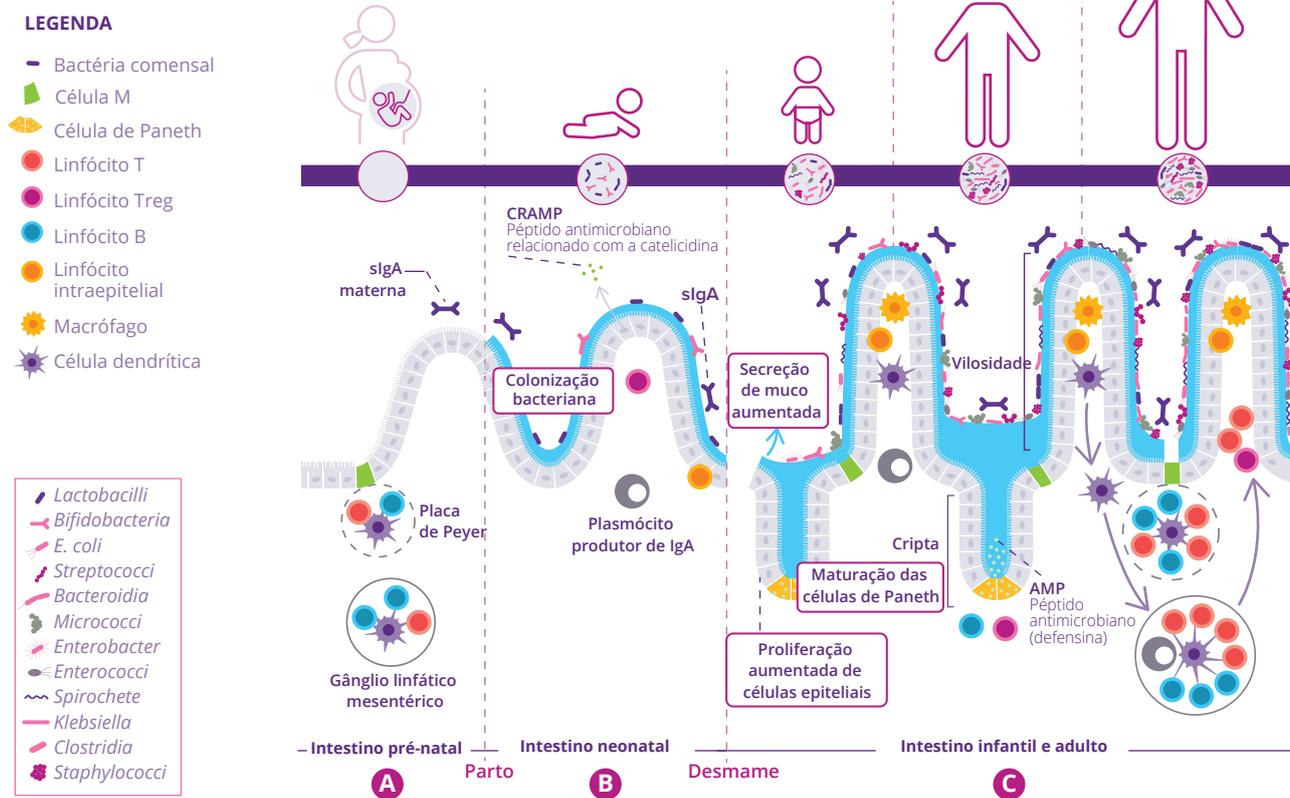
A imunoglobulina A (IgA) é produzida com afinidade variável relativamente aos componentes da microbiota,

« Pelo menos 80% das células produtoras de Ig do corpo estão localizadas no intestino. »<sup>3</sup>

bem como a antigénios alimentares específicos ingeridos pelo recém-nascido. A IgA segregada atua para fixar esses alvos no lúmen intestinal e limitar a sua capacidade de aderir e/ou penetrar no epitélio intestinal (figura 1B).<sup>2</sup> Paralelamente, **durante o desmame, a microbiota intestinal neonatal torna-se cada vez mais diversificada e concentrada** em resposta à modificação da dieta e ao desenvolvimento da arquitetura criptovilosa. Tal requer proteção adicional da

**FIGURA 1: Desenvolvimento da microbiota intestinal e do sistema imunitário intestinal antes do nascimento (A), antes do desmame (B) e depois do desmame (C).**

Adaptado de Brandtzaeg P, 2017<sup>3</sup> e Ximenez C *et al*, 2017<sup>6</sup>



1. Kai-Larsen Y, Bergsson G, Gudmundsson GH, *et al*. Antimicrobial components of the neonatal gut affected upon colonization. *Pediatr Res*. 2007 May;61(5 Pt 1):530-6. 2. Corthésy B. Multi-faceted functions of secretory IgA at mucosal surfaces. *Front Immunol*. 2013 Jul 12;4:185. 3. Brandtzaeg P. (2017) Role of the Intestinal Immune System in Health. In: Baumgart D. (eds) *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis*. Springer, Cham. 4. Commins SP. Mechanisms of Oral Tolerance. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Dec;62(6):1523-9. 5. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014 Mar 27;157(1):121-41. 6. Ximenez C, Torres J. Development of Microbiota in Infants and its Role in Maturation of Gut Mucosa and Immune System. *Arch Med Res*. 2017 Nov;48(8):666-680. 7. Schroeder BO. Fight them or feed them: how the intestinal mucus layer manages the gut microbiota. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2019 Feb;7(1):3-12.

barreira epitelial através da maturação das estruturas linfoides locais. As células de Paneth ativadas começam a produzir proteínas de defesa do hospedeiro (defensinas) na base das criptas do intestino delgado, permitindo que outras células epiteliais deixem de produzir AMP na linha de base. Por fim, a proliferação de células epiteliais aumenta juntamente com o aumento da secreção de muco (figura 1C).

**A IMPORTÂNCIA DA HOMEOSTASE INTESTINAL**

Pelo menos 80% das células produtoras de Ig do corpo estão localizadas no intestino:<sup>3</sup> este é o maior órgão efetor da imunidade humoral. As células epiteliais especializadas na captura e transporte de antigénios (células M) têm uma função de controlo, facilitando o transporte de antigénios – provenientes de bactérias comensais, da dieta ou de agentes patogénicos – do lúmen intestinal para as células linfoides subjacentes. Esses antigénios serão depois digeridos pelas células dendríticas (DC) e apresentados ao sistema imunitário adaptativo. Conjuntamente, os diferentes elementos da imunidade intestinal promovem a homeostase através de duas estratégias anti-inflamatórias (figura 1C):

**1) A exclusão imunitária** de antigénios

**PARA ALÉM DAS CÉLULAS IMUNITÁRIAS: a importância da barreira de muco intestinal (Dra. Larissa Celiberto)**

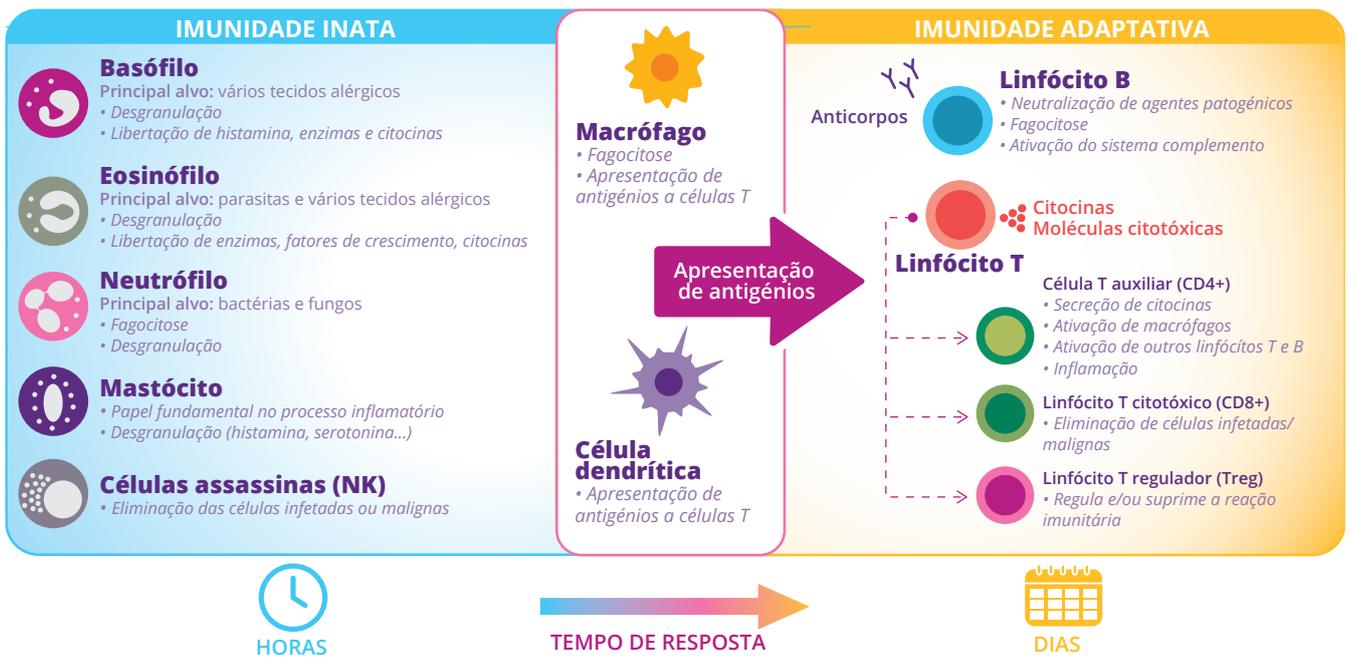
Os intestinos são revestidos por uma camada única de células, chamada epitélio intestinal, sobre a qual se encontra uma densa camada de muco (figura 1). Juntas, essas barreiras confinam os micróbios no interior do lúmen intestinal, além de protegerem o sistema imunitário subjacente de ativação desnecessária pela microbiota.<sup>3</sup> O muco intestinal gera e liberta a mucina 2 (MUC2), uma glicoproteína revestida de açúcar que proporciona estrutura ao muco. Estudos recentes têm demonstrado **que a maturação e a função da camada de muco são fortemente influenciadas pela microbiota intestinal**, enquanto os tipos de açúcares encontrados na MUC2 também podem influenciar quais as bactérias que são capazes de se ligar a ela ou de usá-la, e às suas cadeias de açúcares, como fonte de nutrientes.<sup>7</sup> Nomeadamente, uma barreira de muco perturbada ou incapacitada pode levar a um **aumento da penetração ou da passagem de bactérias potencialmente prejudiciais para fora do lúmen (por exemplo, intestino permeável)**, resultando em infeção e inflamação sistémica.<sup>8</sup> Além disso, uma camada de muco defeituosa e a correspondente disbiose da microbiota intestinal<sup>9</sup> observa-se em várias doenças (como a doença inflamatória intestinal (DII),<sup>10,11</sup> a diabetes,<sup>12</sup> etc.), destacando assim a importância desta barreira protetora para a saúde humana.

estranhos limita/evita que a microbiota intestinal colonize ou penetre na mucosa intestinal. Isto é realizado pela sIgA.<sup>3</sup>

**2) A tolerância oral** atua para limitar as respostas imunitárias locais e periféricas a antigénios inócuos que entrem em contato com a barreira epitelial.<sup>4</sup> Isto depende de células Treg com funções regulatórias (figura 2).<sup>3</sup>

Quando essas estratégias funcionam de forma adequada, a regulação do sistema imunitário juntamente com as ações da microbiota comensal no desenvolvimento e treino deste sistema leva ao estabelecimento de um **relação hospedeiro-comensal durável e homeostática** que tem implicações a longo prazo para a saúde humana.<sup>5</sup>

**FIGURA 2: Células dos sistemas imunitários inato e adaptativo e respetivas funções.**



8. Miner-Williams WM, Moughan PJ. Intestinal barrier dysfunction: implications for chronic inflammatory conditions of the bowel. *Nutr Res Rev.* 2016 Jun;29(1):40-59. 9. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 10. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Theissig F, et al. Comparative study of the intestinal mucus barrier in normal and inflamed colon. *Gut.* 2007 Mar;56(3):343-50. 11. Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014 Feb;63(2):281-91. 12. Chassaing B, Raja SM, Lewis JD, et al. Colonic Microbiota Encroachment Correlates With Dysglycemia in Humans. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2017 Apr 13;4(2):205-221.

# FATORES QUE INFLUENCIAM O DESENVOLVIMENTO DA MICROBIOTA e a maturação do sistema imunitário no início da vida

**O nascimento representa a maior mudança ambiental substancial da vida, uma vez que o recém-nascido é exposto pela primeira vez a uma variedade incontável de micróbios que colonizam todas as superfícies do corpo, levando ao estabelecimento da microbiota comensal em paralelo com o sistema imunitário. Múltiplos fatores moldam a composição da microbiota intestinal e a maturação do sistema imunitário do recém-nascido (figura 3). As anomalias na interação entre a microbiota e a imunidade durante cada estágio de desenvolvimento podem ter efeitos de longo prazo na suscetibilidade a doenças.<sup>13</sup>**

O nascimento tem impacto na composição da microbiota intestinal...

**Dr. Travis J. De Wolfe**

O tipo de parto determina os tipos de bactérias da mãe que são transmitidas ao intestino neonatal.<sup>14</sup> Os bebês nascidos através do canal de parto trazem normalmente muitas bactérias intestinais que sintetizam lipopolissacarídeo (LPS), um importante componente da membrana das bactérias Gram-negativas que podem preparar adequadamente o sistema imunitário humano para responder de forma

apropriada às ameaças microbianas.<sup>15</sup> Em contrapartida, as crianças nascidas por cesariana estão predispostas a serem colonizadas por agentes patogênicos oportunistas em circulação nos hospitais.<sup>14</sup>

## ...BEM COMO NA MATURAÇÃO DA ESTRUTURA IMUNITÁRIA

Estas diferenças na colonização microbiana inicial podem afetar a maturação subsequente das estruturas

linfóides inatas locais e alterar a população de células T reguladoras (Treg) protetoras, implicando efeitos a longo prazo na fisiologia intestinal humana. A maturação das células T e a indução de fatores imunitários podem proteger contra, ou, em alguns casos, contribuir para, doenças autoimunomediadas (diabetes, esclerose múltipla, etc.) que surgem mais tarde na vida.<sup>15,16</sup>



## Impacto dos antibióticos nas respostas imunitárias

**OPINIÃO DE ESPECIALISTA (Dr. Pascal Lavoie)**

*Os antibióticos são essenciais para tratar infecções bacterianas graves; no entanto, a exposição desnecessária a antibióticos pode ter consequências graves para a saúde e deve ser evitada (nomeadamente quando a infecção for causada por um vírus). Em adultos mais idosos, o uso prolongado de antibióticos pode levar a uma proliferação excessiva de um agente patogénico bacteriano intestinal denominado Clostridioides difficile, com consequências potencialmente fatais.<sup>17</sup> A utilização excessiva de antibióticos pode também provocar resistência antimicrobiana, o que eventualmente limitará as opções de tratamento de infecções futuras.<sup>18</sup> Em modelos animais, a perturbação da microbiota intestinal causada pelos antibióticos altera as funções imunitárias e os limiares da resposta imunitária.<sup>19</sup> Dados em seres humanos indicam que o recurso desnecessário a antibióticos pode aumentar o risco de surgimento de problemas de saúde crónicos, como diabetes tipo I, asma, alergias ou até obesidade.<sup>20</sup> Sabe-se ainda que o uso prolongado de antibióticos (> 1 semana) reduz a diversidade da microbiota intestinal, sendo os bebês nascidos prematuramente os mais vulneráveis a esse tipo de perturbações. O uso prolongado de antibióticos de largo espectro na mãe ou no bebê prematuro reduz a diversidade bacteriana intestinal, aumentando o risco de sépsis e de enterocolite necrosante.<sup>21</sup> Em geral, os dados em humanos confirmam o conceito segundo o qual a microbiota intestinal desempenha um papel importante, ajudando os bebês a tornarem-se adultos saudáveis. Embora os riscos da exposição excessiva a antibióticos sejam menos graves nos adultos, ela pode continuar a afetar o desenvolvimento das suas respostas imunitárias, pelo que o recurso a antibióticos em qualquer idade deve limitar-se aos casos em que estes sejam estritamente necessários.*

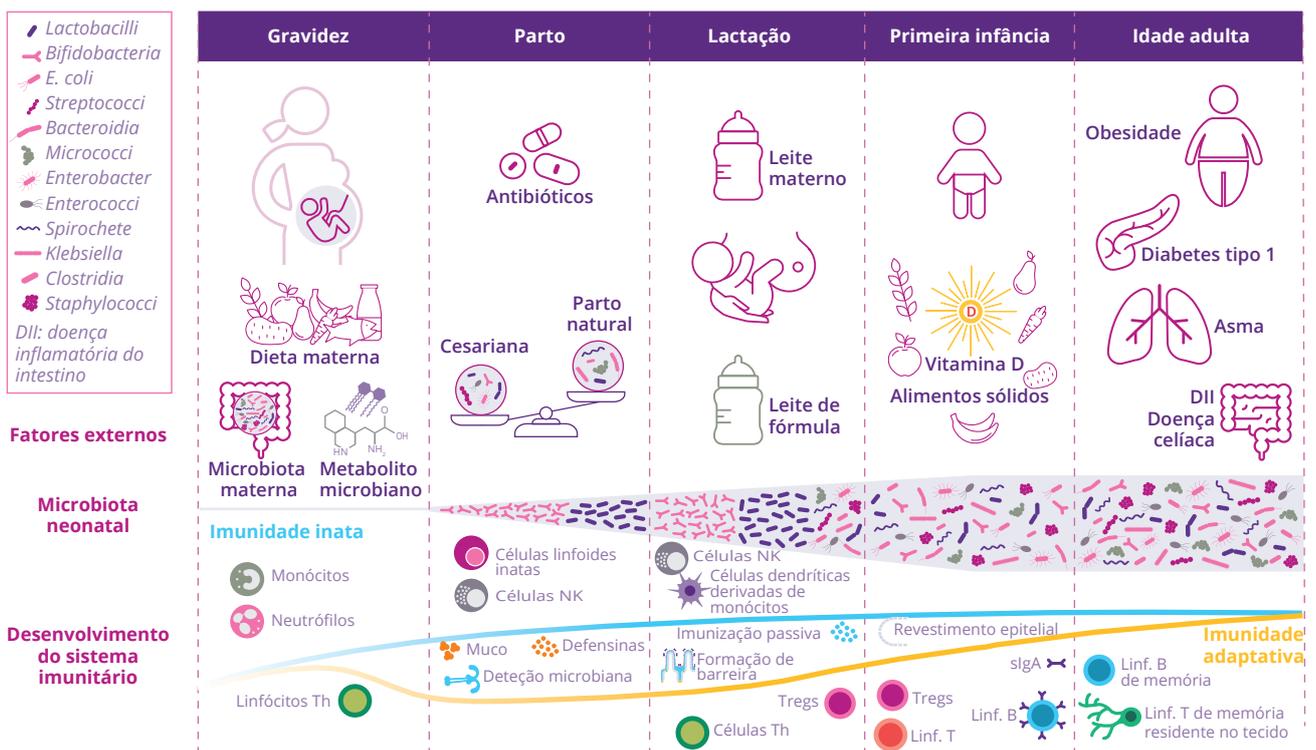
13. Kalbermatter C, Fernandez Trigo N, Christensen S, et al. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn. *Front Immunol.* 2021 May 13;12:683022. 14. Shao Y, Forster SC, Tsaliki E, et al. Stunted microbiota and opportunistic pathogen colonization in caesarean-section birth. *Nature.* 2019 Oct;574(7776):117-121. 15. Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, et al. Birth mode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun.* 2018 Nov 30;9(1):5091. 16. Vatanen T, Kostic AD, d'Hennezel E, et al. Variation in Microbiome LPS Immunogenicity Contributes to Autoimmunity in Humans. *Cell.* 2016 May 5;165(4):842-53. 17. Guh AY, Kutyk PK. Clostridioides difficile Infection. *Ann Intern Med.* 2018 Oct 2;169(7):ITC49-ITC64. 18. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, et al. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010 May 18;340:c2096.

« A disbiose não é universal e define-se para cada indivíduo em função do seu estado de saúde. Uma definição habitual descreve-a como uma alteração funcional e da composição da microbiota que é gerada por um conjunto de fatores ambientais e relacionados com o hospedeiro que perturbam o ecossistema microbiano.<sup>9</sup> »

**PROVA DE CONCEITO: a colonização da microbiota intestinal é essencial ao desenvolvimento do sistema imunitário (Dr. Travis J. De Wolfe)**

Estudos com ratos axénicos (livres de germes) demonstraram o importante papel que a microbiota desempenha na prevenção de um sistema imunitário imperfeito.<sup>22</sup> É inibida a produção de células CD4 - linfócitos T auxiliares positivos nos ratinhos para, enquanto se realiza a colonização seletiva dos mesmos com *Clostridia*, um grupo bacteriano comensal, poder induzir-se a produção dessas células que, subsequentemente, favorecem o aumento das defesas antimicrobianas no intestino e protegem contra a infeção por agentes patogénicos.<sup>23</sup> Os anticorpos IgA são outro elemento fundamental do sistema imunitário em falta nos ratos axénicos. Estes anticorpos ligam-se às bactérias comensais e impedem que se escapem do trato gastrointestinal. A colonização seletiva de ratos livres de germes com uma estirpe de *Escherichia coli* ou diferentes cepas de *Bacteroides* desencadeia uma rápida recuperação/normalização dos IgA.<sup>24,25</sup>

**FIGURA 3: Fatores ambientais que influenciam o desenvolvimento da microbiota e do sistema imunitário da mucosa dos recém-nascidos.** Adaptado de Kalbermatter C et al, 2021<sup>13</sup>



Ao longo da gravidez, os metabolitos microbianos (oriundos da dieta e da microbiota maternas) influenciam o desenvolvimento imunitário fetal. Desde o nascimento, a colonização da microbiota começa em paralelo com o desenvolvimento do sistema imunitário. Nesta fase, o recém-nascido depende ainda da proteção materna que lhe é assegurada pela amamentação: o leite materno contém antigénios bacterianos originários da mãe que estimulam a maturação do sistema imunitário inato da mucosa. Relativamente à colonização da microbiota intestinal, as famílias bacterianas *Enterococcaceae*, *Clostridiaceae*, *Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae* e *Streptococcaceae* são dominantes nas primeiras semanas de vida. A introdução dos alimentos sólidos na dieta da criança leva a um aumento da diversidade da microbiota intestinal, que evolui para uma microbiota mais adulta: a abundância em *Bifidobacteriaceae* diminui, enquanto *Bacteroides*, *Ruminococcus* e *Clostridium* se tornam mais predominantes. O tipo de parto, o leite materno, os alimentos sólidos e a ingestão de antibióticos são fatores que moldam a microbiota e o sistema imunitário neonatal.

19. Konstantinidis T, Tsigalou C, Karvelas A, et al. Effects of Antibiotics upon the Gut Microbiome: A Review of the Literature. *Biomedicines*. 2020 Nov 16;8(11):502. 20. Sarkar A, Yoo JY, Valeria Ozorio Dutra S, et al. The Association between Early-Life Gut Microbiota and Long-Term Health and Diseases. *J Clin Med*. 2021 Jan 25;10(3):459. 21. Walker WA. The importance of appropriate initial bacterial colonization of the intestine in newborn, child, and adult health. *Pediatr Res*. 2017 Sep;82(3):387-395. 22. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol*. 2013 Apr;11(4):227-38. 23. Ivanov II, Atarashi K, Manel N, et al. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009 Oct 30;139(3):485-98. 24. Hapfelmeier S, Lawson MA, Slack E, et al. Reversible microbial colonization of germ-free mice reveals the dynamics of IgA immune responses. *Science*. 2010 Jun 25;328(5986):1705-9. 25. Yang C, Mogno I, Contijoch EJ, et al. Fecal IgA Levels Are Determined by Strain-Level Differences in *Bacteroides ovatus* and Are Modifiable by Gut Microbiota Manipulation. *Cell Host Microbe*. 2020 Mar 11;27(3):467-475.e6.

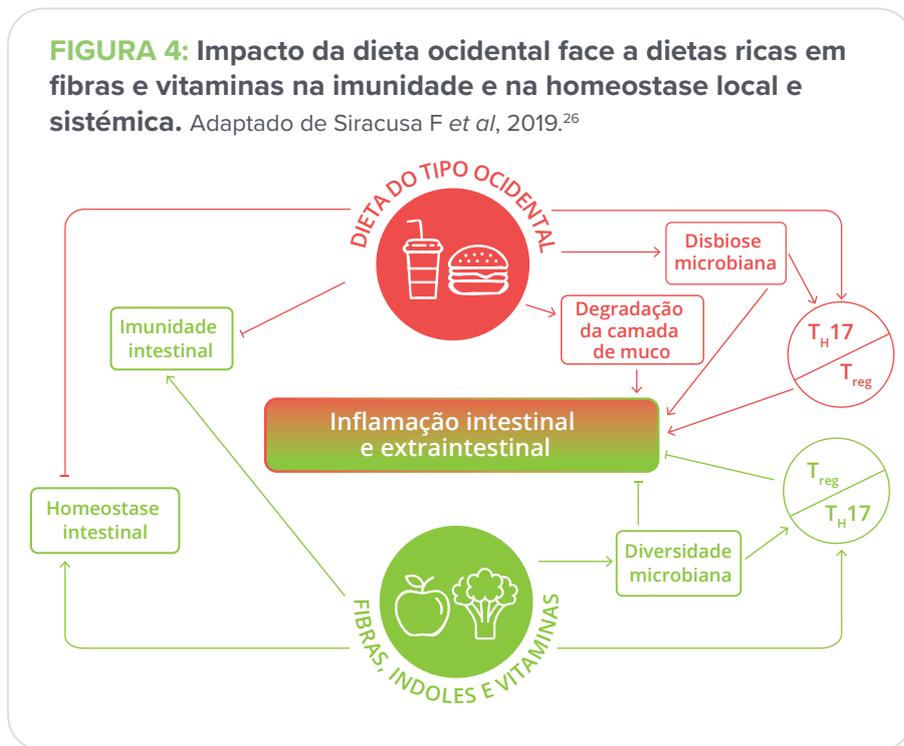
## O impacto da dieta ocidental na camada de muco

**Dra. Larissa Celiberto**

A ingestão de fibras ajuda a assegurar movimentos intestinais regulares. Além disso, uma vez que as fibras não são digeríveis pelas enzimas humanas, podem também servir como nutriente de base para a microbiota intestinal, pois esses micróbios produzem enzimas distintas que são capazes de fermentar e degradar as fibras em metabólitos importantes, como os SCFAs (ou AGCCs).<sup>28</sup>

« Observa-se disbiose microbiana, degradação da camada de muco e alteração do equilíbrio entre as células T pró e anti-inflamatórias no intestino de pessoas que consomem dietas do tipo ocidental, originando inflamação intestinal e extraintestinal.<sup>26</sup> »

A camada de muco intestinal pode ainda servir de fonte de energia alternativa para certos micróbios intestinais (80% da sua massa é composta de açúcares), quando a dieta carece de fibras.<sup>29</sup> Este aumento do abastecimento em muco pelas bactérias intestinais pode ser prejudicial, uma vez que estudos em animais demonstraram que ratos sujeitos com uma dieta sem



fibras são mais suscetíveis a infecções e inflamação intestinais. Essa suscetibilidade deve-se à **erosão do muco pela microbiota residente, que faz com que deixe de ser capaz de proteger o epitélio subjacente face a agentes patogênicos invasores.**<sup>29</sup> As dietas ocidentais reduzem a composição da microbiota em bactérias que degradam as fibras, em favor de espécies bacterianas que prosperam no muco (**figura 4**).<sup>30</sup> Assim, as nossas dietas ocidentais podem pro-

vocar a perda de micróbios protetores e a **proliferação de outros micróbios que enfraquecem as principais defesas e barreiras do intestino, ajudando assim a desencadear a inflamação intestinal crônica.**



### O QUE É A DIETA OCIDENTAL?

As dietas de estilo ocidental compõem-se principalmente de gorduras dietéticas específicas, açúcares, alimentos processados e pesticidas ambientais, com carência em fibras. O consumo de dietas de estilo ocidental tem sido associado à obesidade, bem como a doenças inflamatórias e metabólicas, como a diabetes tipo 2, a resistência à insulina e as DII.<sup>26</sup> Além de conterem alimentos de baixa qualidade e alto teor calórico, são também bastante desprovidas de fibras em virtude da ausência de frutos, vegetais, legumes e cereais integrais, o que torna a ingestão diária de fibras recomendada para adultos de 28 a 35g<sup>27</sup> extremamente difícil.

26. Siracusa F, Schaltenberg N, Villablanca EJ, *et al*. Dietary Habits and Intestinal Immunity: From Food Intake to CD4+ T H Cells. *Front Immunol*. 2019 Jan 15;9:3177. 27. Jones JM. CODEX-aligned dietary fiber definitions help to bridge the 'fiber gap'. *Nutr J*. 2014 Apr 12;13:34. 28. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, *et al*. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016 Jun 2;165(6):1332-1345. 29. Desai MS, Seekatz AM, Koropatkin NM, *et al*. A Dietary Fiber-Deprived Gut Microbiota Degrades the Colonic Mucus Barrier and Enhances Pathogen Susceptibility. *Cell*. 2016 Nov 17;167(5):1339-1353.e21. 30. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. The ancestral and industrialized gut microbiota and implications for human health. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Jun;17(6):383-390. 31. Vieira AT, Teixeira MM, Martins FS. The role of probiotics and prebiotics in inducing gut immunity. *Front Immunol*. 2013 Dec 12;4:445. 32. Grimble RF. Basics in clinical nutrition: Immunonutrition – Nutrients which influence immunity: Effect and mechanism of action. *e-SPEN*. 2009; 4(1):e10-e13. 33. Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, *et al*. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Exp Biol Med* (Maywood). 2014 Nov;239(11):1524-30.

# AMORTECIMENTO DA INFLAMAÇÃO GASTROINTESTINAL através da nutrição

Dra. Genelle Healey

Há várias formas de se influenciar a composição da microbiota intestinal e modular a resposta imunitária (prebióticos, probióticos, etc.).<sup>31</sup> Uma das opções consiste em **intervenções dietéticas com o potencial de alterar a atividade do sistema imunitário local**, amortecendo assim o aumento do tônus inflamatório observado nessas situações - aquilo que se designa imunonutrição.<sup>32</sup> Os imunonutrientes mais amplamente estudados incluem os ácidos gordos polinsaturados ómega 3 (n-3 PUFA), a vitamina D, a arginina, os nucleótidos e a glutamina.<sup>32</sup>

## A VITAMINA D E OS SEUS EFEITOS NAS RESPOSTAS IMUNITÁRIAS INTESTINAIS

Embora a função melhor caracterizada da vitamina D seja o seu papel no controlo dos níveis de cálcio e, portanto, na manutenção da saúde dos ossos, também se sabe que possui efeitos importantes nas respostas imunitárias GI. A vitamina D regula vários genes que regem a função de barreira intestinal, bem como genes que codificam peptídeos antimicrobianos, ajudando assim a **manter o equilíbrio intestinal (figura 5)**.<sup>33</sup> Exerce um **efeito imunomodulador**, incluindo a diferenciação, migração e funções anti-inflamatórias das células imunes,<sup>34</sup> e pode agir diretamente nas células de Paneth para promover a secreção de defensina-2.<sup>35</sup> A vitamina D também **promove a diversidade da**

## OPINIÃO DE ESPECIALISTA (Dra. Deanna Gibson)



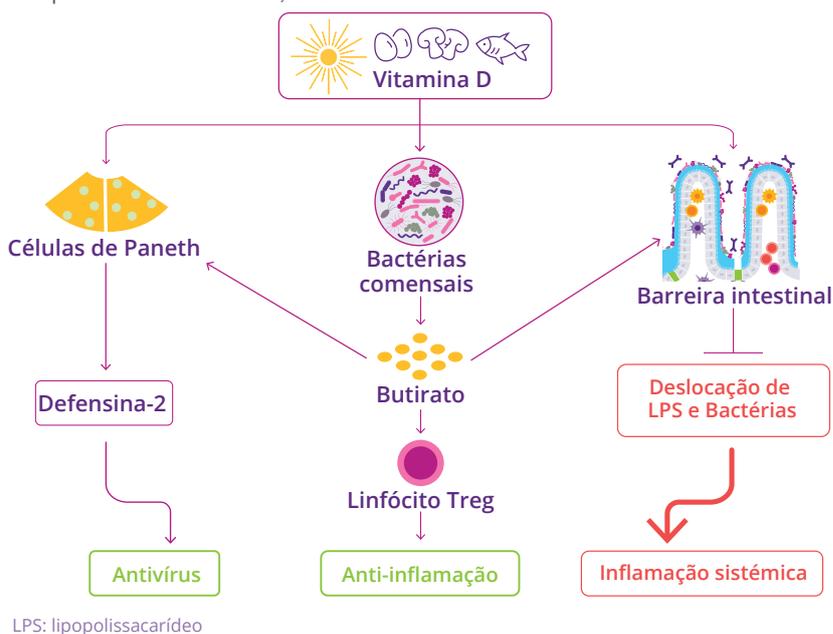
Mito	Realidade
Comer uma dieta de baixo teor em gordura é saudável para a microbiota intestinal	Gorduras distintas exercem efeitos diferentes na microbiota, e nem todas as gorduras devem ser evitadas
É necessário evitar gorduras saturadas	A inclusão de algumas gorduras saturadas na dieta pode melhorar as respostas terapêuticas após a inflamação e está associada a alterações benéficas na microbiota intestinal
Comer PUFA ómega 3 e promover os micróbios "anti-inflamatórios" é sempre bom	A inflamação é necessária à sobrevivência e para nos defender contra infeções, especialmente durante o desenvolvimento infantil. Uma dieta bem equilibrada e diversificada aumenta as possibilidades de se consumir todos os nutrientes necessários para uma boa saúde
A dieta ocidental é rica em gorduras saturadas	A dieta ocidental é rica em açúcares, alimentos processados e PUFA ómega 6, e desprovida de fibras, um padrão alimentar que promove uma microbiota intestinal desequilibrada

composição da microbiota intestinal, provocando o aumento da produção de **butirato**. O butirato pode exercer efeitos anti-inflamatórios, aumentar a função de barreira intestinal e reforçar a secreção de

defensinas pelas células de Paneth (figura 5). Curiosamente, demonstrou-se que algumas bactérias probióticas (por exemplo, cepas de *Lactobacillus*) aumentam os níveis de vitamina D no sangue.<sup>36</sup>

**FIGURA 5: Efeitos da vitamina D nas células intestinais, na microbiota intestinal e na barreira intestinal.**

Adaptado de Chen J et al, 2021.<sup>37</sup>



**FONTES DE VITAMINA D:**<sup>38</sup>

- peixes gordos, óleo de fígado de bacalhau
- ovos, cogumelos
- alimentos fortificados: laticínios, cereais e alternativas ao leite (por exemplo, leite de soja)
- produzida na pele em resposta à exposição à luz solar<sup>39</sup>

34. Celiberto LS, Graef FA, Healey GR, et al. Inflammatory bowel disease and immunonutrition: novel therapeutic approaches through modulation of diet and the gut microbiome. *Immunology*. 2018 Sep;155(1):36-52. 35. Battistini C, Ballan R, Herkenhoff ME, et al. Vitamin D Modulates Intestinal Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 31;22(1):362. 36. Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Oral supplementation with probiotic L. reuteri NCIMB 30242 increases mean circulating 25-hydroxyvitamin D: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jul;98(7):2944-51. 37. Chen J, Vitetta L. Modulation of Gut Microbiota for the Prevention and Treatment of COVID-19. *J Clin Med*. 2021 Jun 29;10(13):2903. 38. Roseland JM, Phillips KM, Patterson KY, et al. Vitamin D in foods: An evolution of knowledge. Pages 41-78 in Feldman D, Pike JW, et al, eds. *Vitamin D, Vol 2: Health, Disease and Therapeutics*, 4th Ed. Elsevier, 2018. 39. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

# A microbiota intestinal influencia A IMUNIDADE RESPIRATÓRIA

**A microbiota desempenha um papel fundamental no desenvolvimento, treino e funcionamento do sistema imunitário, tanto a nível local como sistémico. Embora a microbiota das vias aéreas regule localmente a função imunitária, a microbiota intestinal pode também influenciar a imunidade respiratória, através do eixo intestino-pulmão.<sup>1</sup> Têm-se observado alterações das microbiotas pulmonar e intestinal em muitas doenças respiratórias, não tendo, contudo, sido possível determinar ainda se a disbiose desses locais surge como causa ou consequência da doença.<sup>2</sup> A alteração da composição da microbiota intestinal devido à dieta, ao uso de antibióticos, ao envelhecimento ou a doença, encontra-se associada a respostas imunitárias alteradas e homeostase das vias aéreas,<sup>3</sup> revelando que a microbiota intestinal pode influenciar o desenvolvimento de doenças em todo o corpo, inclusivamente quanto ao risco de infeções respiratórias (figura 6).<sup>4</sup>**

## A microbiota intestinal participa na defesa dos pulmões contra as infeções respiratórias virais

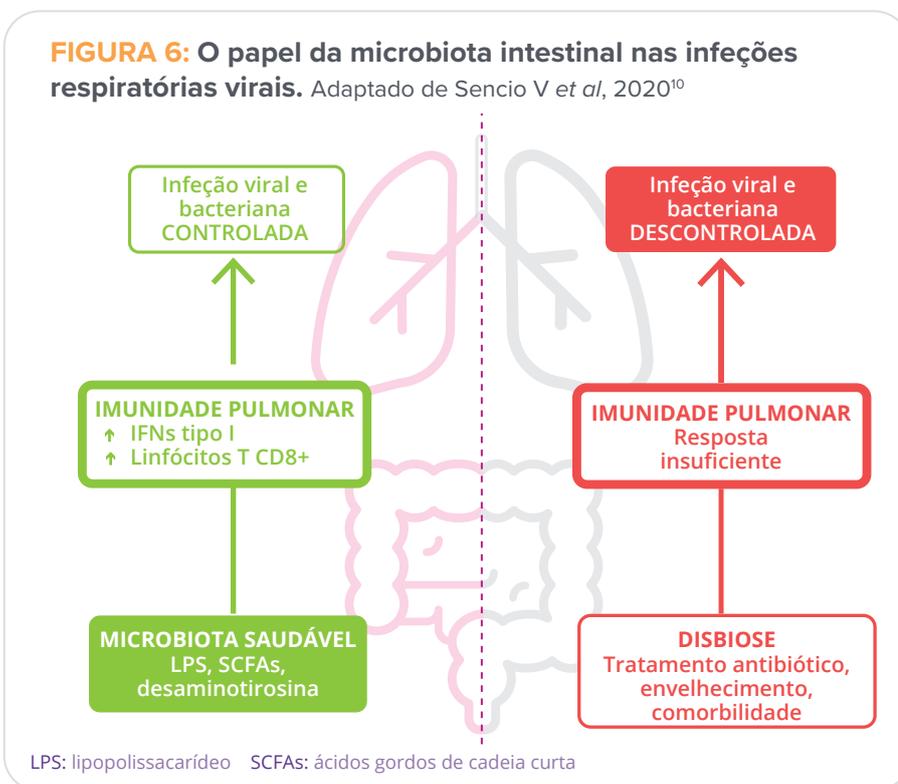
Em comparação com a microbiota intestinal, os estudos sobre a microbiota pulmonar ainda se encontram na infância.<sup>5</sup> Pensou-se originalmente que os pulmões eram estéreis, mas investigadores descobriram recentemente que abrigam a sua própria microbiota, com uma compo-

sição diferente da microbiota intestinal.<sup>6</sup> Estudos têm revelado que a microbiota intestinal poderá participar no fornecimento de proteção contra as infeções respiratórias virais (como a gripe e o vírus respiratório sincicial),<sup>2</sup> através de múltiplos mecanismos. Por exemplo, metabolitos microbianos intestinais,

como os AGCC (ácidos gordos de cadeia curta, obtidos da fermentação de fibras alimentares por bactérias comensais) e a desaminotirosina (DTA, produto da degradação de flavonoides vegetais produzida por bactérias intestinais humanas<sup>7</sup>) influenciam a produção pulmonar de interferon tipo I (IFNs), que induz proteção antiviral.<sup>8,9</sup> Juntamente com os metabolitos microbianos, há componentes microbianos (como LPS) que ajudam a proteger os pulmões contra infeções respiratórias virais (figura 6). A microbiota intestinal também desempenha um papel na eliminação de vírus (influenza - gripe) ao estimular a função efetora das células T CD8+.<sup>10</sup> Quaisquer fatores que induzam disbiose na microbiota intestinal (envelhecimento, antibióticos, doenças como a obesidade, a diabetes, etc.) também podem alterar a normalmente benéfica interação intestino-pulmão, aumentando a suscetibilidade às infeções respiratórias.<sup>10</sup>

« Quaisquer fatores que induzam a disbiose na microbiota podem alterar a normalmente benéfica interação intestino-pulmão, aumentando a suscetibilidade às infeções respiratórias. <sup>10</sup> »

**FIGURA 6: O papel da microbiota intestinal nas infeções respiratórias virais.** Adaptado de Sencio V *et al*, 2020<sup>10</sup>



1. Taylor SL, Wesselingh S, Rogers GB. Host-microbiome interactions in acute and chronic respiratory infections. *Cell Microbiol*. 2016 May;18(5):652-62. 2. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, *et al*. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol*. 2018 Dec;20(12):e12966. 3. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol*. 2019 Jul;12(4):843-850. 4. Thibeault C, Suttorp N, Opitz B. The microbiota in pneumonia: From protection to predisposition. *Sci Transl Med*. 2021 Jan 13;13(576):eaba0501. 5. Huffnagle GB, Dickson RP, Lukacs NW. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street. *Mucosal Immunol*. 2017 Mar;10(2):299-306. 6. Man WH, de Steenhuijsen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol*. 2017 May;15(5):259-270. 7. Schoefer L, Mohan R, Schwiertz A, *et al*. Anaerobic degradation of flavonoids by *Clostridium orbiscindens*. *Appl Environ Microbiol*. 2003 Oct;69(10):5849-54.

## O eixo intestino-pulmão nas infeções respiratórias virais

Dra. Genelle Healey

Curiosamente, a microbiota em ambos os locais do tecido parece ser perturbada durante as infeções respiratórias, reforçando a teoria segundo a qual **todos os locais da mucosa estão interligados e o eixo intestino-pulmão é bidirecional.**<sup>1</sup> As bactérias intestinais e os respetivos fragmentos, bem como os ácidos gordos de cadeia curta, podem deslocar-se através da barreira intestinal e viajar ao longo do sistema linfático mesentérico para alcançar a circulação sistémica e modular as células imunes do pulmão.<sup>11</sup> Durante as infeções respiratórias por influenza (gripe), a microbiota pulmonar e as funções imunitárias são alteradas, observando-se também uma disbiose

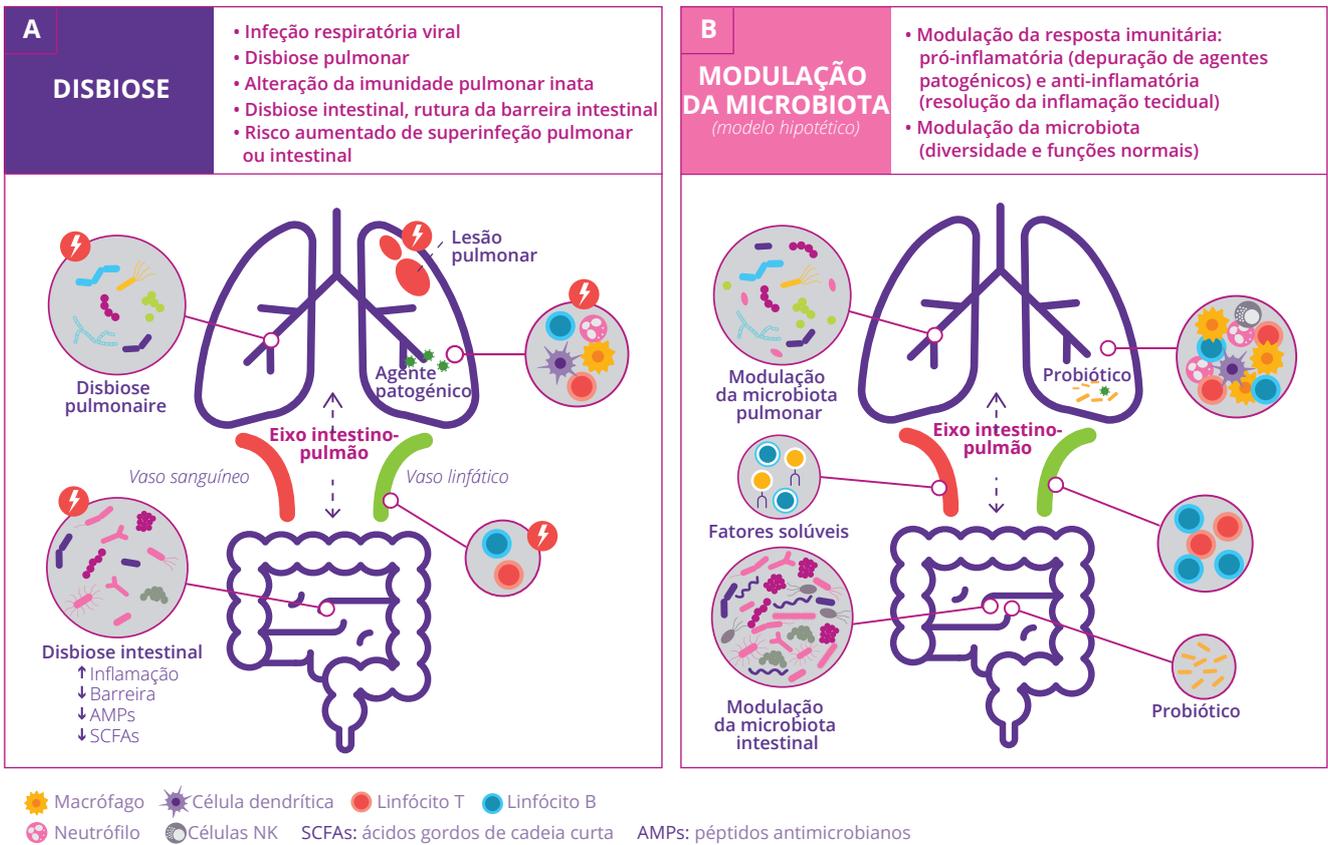
### DADOS FUNDAMENTAIS DO EIXO INTESTINO-PULMÃO:

- O pulmão não é estéril, como se pensava anteriormente
- Observa-se disbiose pulmonar e intestinal durante as infeções respiratórias virais
- A microbiota intestinal influencia as respostas imunitárias pulmonares
- A alteração da composição da microbiota intestinal (dieta, doenças, antibióticos, etc.) encontra-se associada a respostas imunitárias alteradas e homeostase nas vias aéreas
- Terapias direcionadas à microbiota intestinal, como os probióticos, podem ajudar a reduzir a suscetibilidade a infeções respiratórias através do eixo intestino-pulmão

intestinal, o que pode explicar os sintomas semelhantes aos de gastroenterite normalmente associados (figura 7A).<sup>10</sup> Existem, provavelmente, várias causas para essa disbiose intestinal, incluindo a

perda de apetite (implicando redução da ingestão de alimentos e calorias), bem como libertação de citocinas inflamatórias. Isto pode ter consequências locais: inflamação intestinal, rutura da barreira intes-

**FIGURA 7: Eixo intestino-pulmão durante infeção respiratória viral (A) e modelo de modulação da microbiota mediante o uso de probióticos (B).** Adaptado de Dumas A *et al*, 2018<sup>2</sup>



8. Antunes KH, Fachi JL, de Paula R, *et al*. Microbiota-derived acetate protects against respiratory syncytial virus infection through a GPR43-type 1 interferon response. *Nat Commun*. 2019 Jul 22;10(1):3273. 9. Steed AL, Christophi GP, Kaiko GE, *et al*. The microbial metabolite desaminotyrosine protects from influenza through type 1 interferon. *Science*. 2017 Aug 4;357(6350):498-502. 10. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol*. 2021 Mar;14(2):296-304. 11. Bingula R, Filaire M, Radosevic-Robin N, *et al*. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. *J Oncol*. 2017;2017:5035371. 12. Park MK, Ngo V, Kwon YM, *et al*. *Lactobacillus plantarum* DK119 as a probiotic confers protection against influenza virus by modulating innate immunity. *PLoS One*. 2013 Oct 4;8(10):e75368. 13. Belkacem N, Serafini N, Wheeler R, *et al*. *Lactobacillus paracasei* feeding improves immune control of influenza infection in mice. *PLoS One*. 2017 Sep 20;12(9):e0184976.

tinal, redução da produção de peptídeos antimicrobianos (AMPs), diminuição dos SCFAs, gerando potencialmente infecções entéricas secundárias.<sup>10</sup> A alteração da barreira intestinal promove a deslocação bacteriana, bem como a libertação de endotoxinas no sangue, levando à inflamação sistémica, ao agravamento da lesão pulmonar e ao aumento do risco de infecções bacterianas secundárias.<sup>10</sup> A produção reduzida de SCFAs pela

microbiota intestinal também contribui para a diminuição da imunidade antibacteriana observada nos pulmões.<sup>10</sup> Tudo isto destaca o papel vital desempenhado pela microbiota intestinal nas defesas dos pulmões contra as infecções respiratórias. A modulação da microbiota intestinal mediante o recurso a estratégias como os probióticos pode ajudar a reduzir a suscetibilidade a infecções respiratórias através do eixo intestino-pulmão ou reve-

lar-se útil na recuperação de infeções até uma situação saudável (figura 7B). Vários estudos em ratos demonstraram que probióticos específicos administrados antes da infeção por influenza (gripe) levam à redução da acumulação de células do sistema imunitário nos pulmões infetados. Tais probióticos aumentaram também a depuração viral, melhoraram a saúde em geral e reduziram as alterações na microbiota intestinal.<sup>12,13</sup>

## A hipótese da higiene e a pandemia da COVID-19

**Dra. Genelle Healey**



**A** COVID-19, doença respiratória altamente contagiosa causada pelo novo SARS-CoV-2 (coronavírus 2 causador da síndrome respiratória aguda grave) afeta principalmente o trato respiratório, mas foram também referidos sintomas gastrointestinais (nomeadamente diarreia, prisão de ventre ou náuseas) em alguns pacientes.<sup>14</sup> Estudos preliminares detetaram que a microbiota intestinal se encontra alterada nos pacientes com COVID-19 e que a sua composição tem relação direta com a gravidade da infeção, sugerindo interação entre a microbiota intestinal e a pulmonar em resposta à infeção pelo SARS-CoV-2.<sup>15</sup> É de notar **que as**

**mudanças de estilo de vida adotadas para conter a pandemia de COVID-19 também podem ter impacto negativo na microbiota intestinal das pessoas não infetadas.**<sup>16</sup> Ocorreu, nas últimas décadas, uma redução significativa da diversidade microbiana e a evidente extinção de micróbios antigos devido às melhorias na higiene (por exemplo, lavagem das mãos e uso de desinfetante), aos medicamentos modernos (por exemplo, antibióticos) e à vida urbana.<sup>17</sup> Essas mudanças na higiene e o correspondente aumento da incidência de várias doenças autoimunes e alérgicas,<sup>18,19</sup> deram origem à hipótese segundo a qual haverá uma relação causal (hipótese da higiene). Em

« **As respostas imunes induzidas pelas vacinas são altamente variáveis de pessoa para pessoa e têm sido sugeridos múltiplos fatores que podem alterar a imunogenicidade e a eficácia das vacinas. Um dos fatores que se sabe poder controlar a eficácia das vacinas será a microbiota intestinal.** »

particular, as práticas implementadas para prevenir a disseminação da COVID-19, como o distanciamento físico, a lavagem frequente das mãos e o uso de desinfetantes, a redução das viagens e o uso de máscara, levarão provavelmente a uma perda agravada de micróbios intestinais essenciais.<sup>16</sup> Analisadas em conjunto, **as práticas de saúde preventiva que foram implementadas devido à COVID-19 podem causar danos colaterais na microbiota intestinal, bem como nos resultados de saúde a longo prazo, em especial nas crianças nascidas imediatamente antes ou durante a pandemia.**<sup>16</sup> A utilização de abordagens que se saiba aumentarem a diversidade microbiana e promoverem um equilíbrio saudável da microbiota pode prevenir os impactos negativos para a saúde associados às práticas de higiene reforçadas que foram implementadas para prevenir a disseminação da COVID-19.

14. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020 Jul;26(7):1017-1032. 15. Zuo T, Zhang F, Lui GCY, et al. Alterations in Gut Microbiota of Patients With COVID-19 During Time of Hospitalization. *Gastroenterology.* 2020 Sep;159(3):944-955.e8. 16. Finlay BB, Amato KR, Azad M, et al. The hygiene hypothesis, the COVID pandemic, and consequences for the human microbiome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021 Feb 9;118(6):e2010217118. 17. Blaser MJ, Falkow S. What are the consequences of the disappearing human microbiota? *Nat Rev Microbiol.* 2009 Dec;7(12):887-94. 18. Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol.* 2017 Sep 19;18(10):1076-1083. 19. Murdaca G, Greco M, Borro M, et al. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases: A narrative review of clinical evidences and mechanisms. *Autoimmun Rev.* 2021 Jul;20(7):102845. 20. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2021 May 17:1-14. 21. de Jong SE, Olin A, Pulendran B. The Impact of the Microbiome on Immunity to Vaccination in Humans. *Cell Host Microbe.* 2020 Aug 12;28(2):169-179.

## Visar a microbiota intestinal para otimizar a eficácia das vacinas?

**Dra. Genelle Healey**

Desde o início da pandemia de COVID-19, a necessidade de uma imunidade robusta e duradoura induzida por vacinas nunca foi tão visível.<sup>20</sup> No entanto, as respostas imunes induzidas pelas vacinas são altamente variáveis de pessoa para pessoa e têm sido sugeridos múltiplos fatores que podem alterar a imunogenicidade e a eficácia das vacinas<sup>21</sup> (figura 8). Portanto, é extremamente importante obter uma melhor compreensão dos fatores que geram as variações na eficácia das vacinas. **Um dos fatores que se sabe poder controlar a eficácia das vacinas será a microbiota intestinal.**

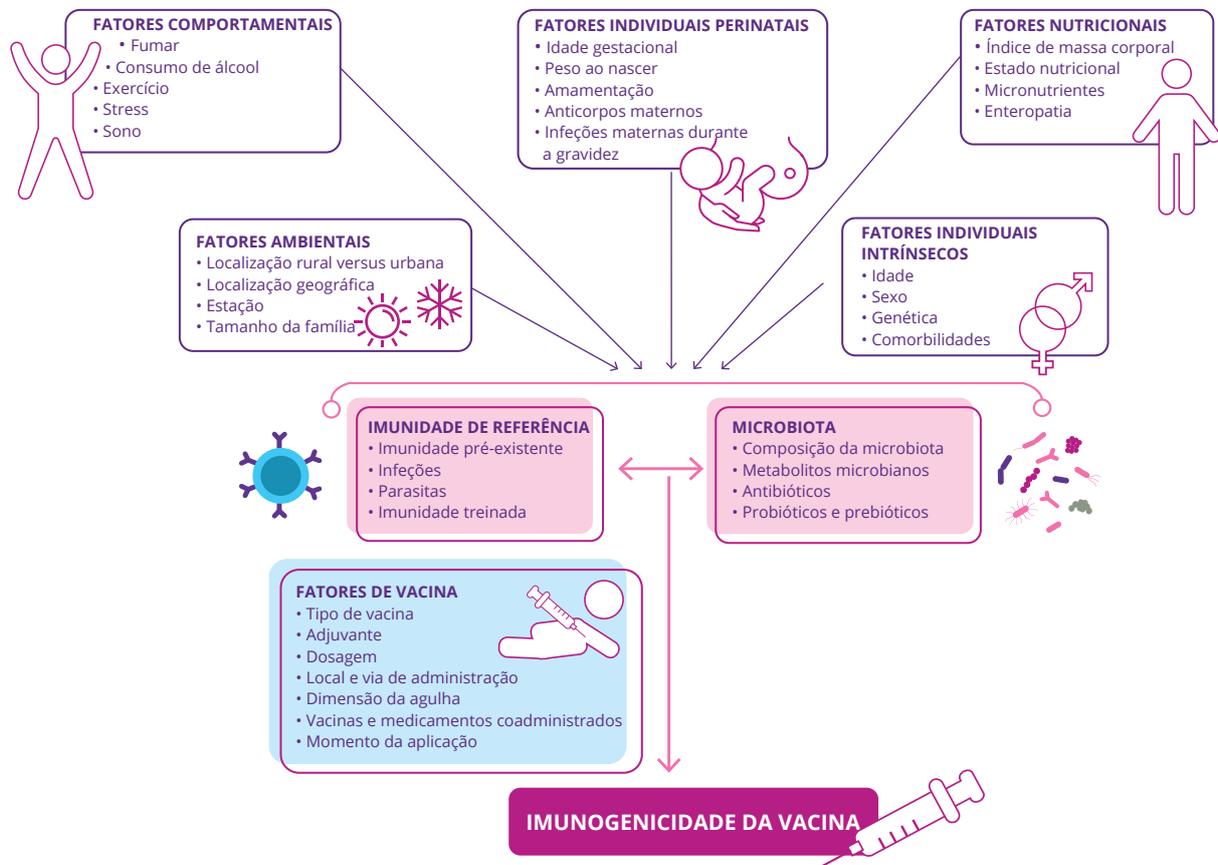
Curiosamente, certos perfis de microbiota intestinal (nomeadamente, maior abundância de Actinobactérias, *Clostridium cluster XI* e Proteobactérias) estão associados a melhores respostas vacinais contra outras infeções virais, como o VIH e o rotavírus.<sup>22-26</sup> Além disso, um estudo recente revelou que a disbiose da microbiota intestinal induzida por antibióticos levou a respostas vacinais atenuadas contra a gripe, como uma redução da neutralização do vírus baseada em anticorpos, bem como a concentrações mais baixas de anticorpos produzidos em resposta à vacinação.<sup>27</sup> Este e outros estudos semelhantes forne-

cem evidências **do importante papel que a microbiota intestinal desempenha na eficácia das vacinas.**<sup>23,28</sup>

Até ao momento, nenhum estudo investigou ainda o impacto que a microbiota intestinal pode ter sobre a eficácia das vacinas contra o SARS-CoV-2, mas parece provável que as pessoas com disbiose da microbiota intestinal possam correr maior risco de desenvolver respostas vacinais relativamente débeis. Assim, serão de importância crítica investigações futuras que examinem se assinaturas específicas da microbiota intestinal afetam a eficácia das vacinas contra o SARS-CoV-2.

**FIGURA 8: Fatores que se sugerem alterar a imunogenicidade e/ou a eficácia das vacinas, incluindo fatores intrínsecos do hospedeiro e fatores comportamentais, ambientais, nutricionais e perinatais.**

Demonstrou-se que a maioria destes fatores influenciam também a composição da microbiota intestinal e a imunidade de referência. A imunogenicidade das vacinas também depende dos fatores intrínsecos das próprias vacinas. Adaptado de Lynn DJ *et al*, 2021<sup>20</sup>



22. Harris VC, Armah G, Fuentes S, *et al*. Significant Correlation Between the Infant Gut Microbiome and Rotavirus Vaccine Response in Rural Ghana. *J Infect Dis*. 2017 Jan 1;215(1):34-41. 23. Uchiyama R, Chassaing B, Zhang B, *et al*. Antibiotic treatment suppresses rotavirus infection and enhances specific humoral immunity. *J Infect Dis*. 2014 Jul 15;210(2):171-82. 24. Huda MN, Lewis Z, Kalanetra KM, *et al*. Stool microbiota and vaccine responses of infants. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e362-72. 25. Cram JA, Fiore-Gartland AJ, Srinivasan S, *et al*. Human gut microbiota is associated with HIV-reactive immunoglobulin at baseline and following HIV vaccination. *PLoS One*. 2019 Dec 23;14(12):e0225622. 26. Harris V, Ali A, Fuentes S, *et al*. Rotavirus vaccine response correlates with the infant gut microbiota composition in Pakistan. *Gut Microbes*. 2018 Mar 4;9(2):93-101. 27. Hagan T, Cortese M, Roupael N, *et al*. Antibiotics-Driven Gut Microbiome Perturbation Alters Immunity to Vaccines in Humans. *Cell*. 2019 Sep 5;178(6):1313-1328.e13. 28. Harris VC, Haak BW, Handley SA, *et al*. Effect of Antibiotic-Mediated Microbiome Modulation on Rotavirus Vaccine Immunogenicity: A Human, Randomized-Control Proof-of-Concept Trial. *Cell Host Microbe*. 2018 Aug 8;24(2):197-207.e4.

# PAPEL DA MICROBIOTA na imunidade cutânea e na dermatite atópica

Prof. Brigitte Dréno



## O QUE É A DERMATITE ATÓPICA?

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crónica da pele que se revela através de surtos periódicos. Tal como a asma, a febre dos fenos ou a conjuntivite alérgica, é classificada como uma doença alérgica. A doença faz com que lesões vermelhas muito mal definidas e com secreção surjam em locais específicos na pele, como as dobras dos cotovelos ou a parte de trás dos joelhos, mas também, por vezes, na face ou no resto do corpo. A DA manifesta-se geralmente na primeira infância e pode persistir na idade adulta. As causas são multifatoriais

e complexas, e incluem uma predisposição genética (mutação numa proteína da pele, a filagrina), uma alteração da barreira epidérmica, uma disbiose cutânea e da microbiota intestinal e uma desregulação do sistema imunitário. A DA afeta 15 a 20% das crianças e 10% dos adultos dos países ditos “desenvolvidos”. O número de casos tem aumentado significativamente nas últimas décadas, devido à poluição e ao contacto com alérgenos.<sup>1</sup>

« As causas da dermatite atópica são multifatoriais e complexas, e incluem uma predisposição genética, uma alteração da barreira epidérmica, uma disbiose cutânea e da microbiota intestinal e uma desregulação do sistema imunitário. »

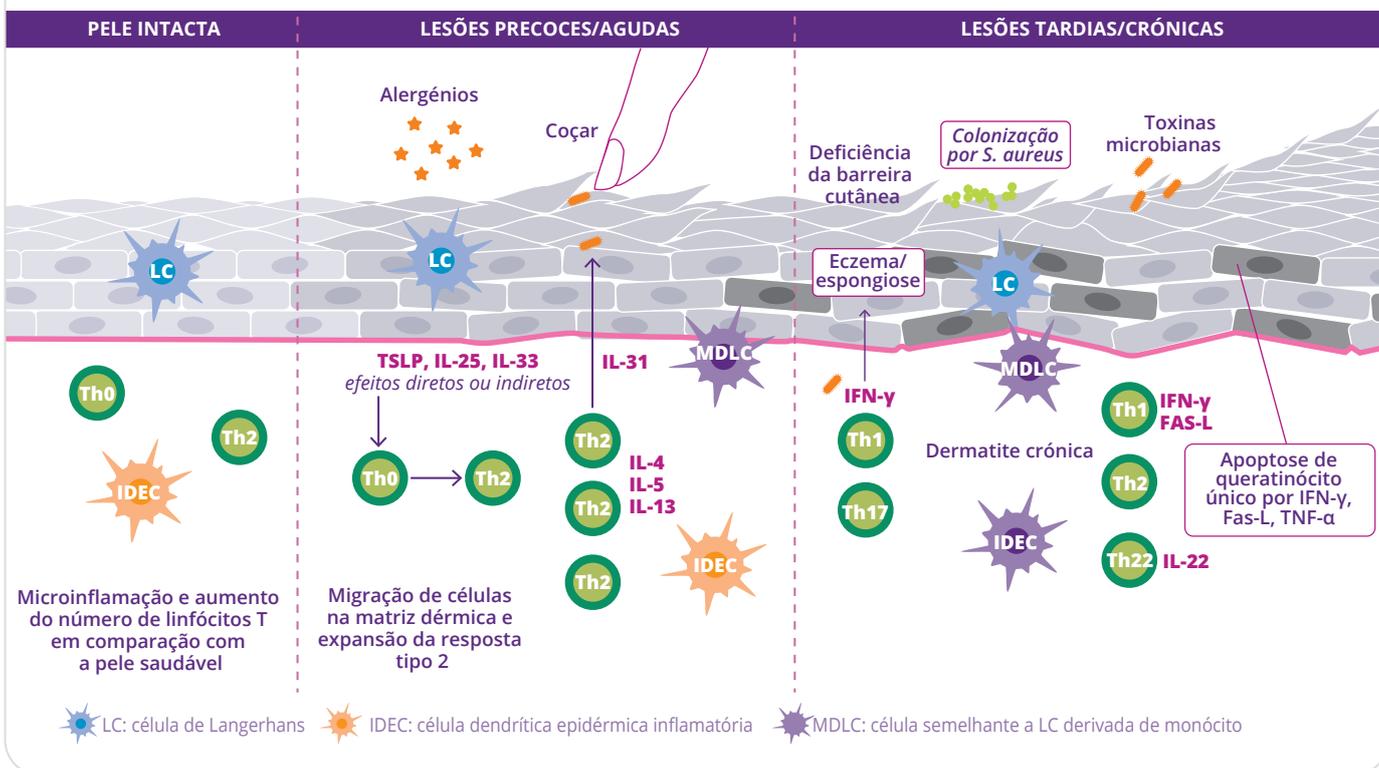
## QUAIS SÃO OS FATORES CAUSADORES DE SURTOS?

Os surtos inflamatórios podem ser desencadeados por diversos fatores, que incluem o stress, a poluição, o frio,

a humidade, certos alérgenos (pólenes), determinados medicamentos, roupas de lã e alguns cosméticos contendo plantas ou óleos essenciais.

FIGURA 9: Patogénese, principais mecanismos e fisiopatologia da dermatite atópica.

Adaptado de Sugita K *et al*, 2020<sup>4</sup>



1. Ständer S. Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1136-1143. 2. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020 Aug 1;396(10247):345-360. 3. Kim JE, Kim HS. Microbiome of the Skin and Gut in Atopic Dermatitis (AD): Understanding the Pathophysiology and Finding Novel Management Strategies. *J Clin Med*. 2019 Apr 2;8(4):444. 4. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int*. 2020 Apr;69(2):204-214.



**O QUE É QUE SABEMOS SOBRE AS RELAÇÕES ENTRE A DERMATITE ATÓPICA, A MICROBIOTA E A IMUNIDADE?**

Ao nível fisiopatológico, a DA caracteriza-se por uma alteração da barreira cutânea, uma disbiose cutânea e intestinal e uma desregulação imunitária com ativação de linfócitos Th2. Essa desregulação imunitária provoca um grande aumento das citocinas, que por sua vez causa as reações inflamatórias.<sup>2</sup> A alteração da barreira cutânea é o ponto de partida para uma disbiose da microbiota da pele caracterizada pela redução da diversidade bacteriana e pela proliferação de *Staphylococcus aureus*. A penetração de alérgenos leva à ativação dos queratinócitos e à produção de interleucina (IL-33, IL-25,

« *A desregulação do sistema imunitário provoca um grande aumento das citocinas, que por sua vez causa as reações inflamatórias.* »

TSLP), resultando na diferenciação dos linfócitos Th2. Estes, por sua vez, segregam citocinas pró-inflamatórias (IL-4, IL-5 e IL-13) características da inflamação de Tipo 2 (figura 9). Estas citocinas ativam diretamente os nervos sensoriais, provocando prurido. Com lesões crónicas, a barreira cutânea repara-se de forma deficiente e torna-se mais espessa, uma vez que está sujeita a inflamação crónica. Há também um

aumento progressivo de citocinas e de células Th (Th1, Th2, Th22) que segregam citocinas, as quais contribuem para a destruição dos queratinócitos. Por último, a disbiose intestinal pode desempenhar um papel no mecanismo fisiopatológico da doença.<sup>3</sup>

**O QUE É QUE AS RECENTES DESCOBERTAS SOBRE A MICROBIOTA LHE REVELARAM? A SUA PRÁTICA CLÍNICA ALTEROU-SE?**

As recentes descobertas sobre a microbiota permitiram-me compreender melhor a importância de se manter e reparar a barreira epidérmica para se controlar a inflamação. Como tratamento sistémico, aconselho os meus pacientes a usarem um gel de limpeza que preserve o pH da pele (pH ~5, são de evitar produtos com pH básico), além de um creme hidratante e de produtos cosméticos personalizados. As conclusões ajudam-nos também a perceber melhor o sistema imunitário da pele e a sabermos como respeitar a microbiota cutânea.

**QUAL É A SUA OPINIÃO SOBRE A UTILIZAÇÃO DE PROBIÓTICOS PARA TRATAR A DERMATITE ATÓPICA OU PREVENIR AS RECAÍDAS?**

Existem muitas formas de reequilibrar a microbiota da pele em caso de DA (probióticos, prebióticos, simbióticos, etc.)<sup>5</sup> mas a abordagem pós-biótica parece-me ser a mais interessante. Os pós-bióticos são preparações de microrganismos inanimados e/ou respetivos elementos que são benéficas para a saúde do hospedeiro.<sup>6</sup> Podem restaurar a barreira cutânea através de uma ação anti-inflamatória que permite a recolonização das bactérias, exercendo assim um impacto a longo prazo na microbiota. Os probióticos ou prebióticos orais são outras abordagens interessantes para regular o sistema intestinal, que por si só desempenha um papel imunomodulador geral no sistema imunitário.<sup>7</sup>

5. Li W, Yosipovitch G. The Role of the Microbiome and Microbiome-Derived Metabolites in Atopic Dermatitis and Non-Histaminergic Itch. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Sep;21(Suppl 1):44-50. 6. Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 May 4. 7. Lopez-Ramirez N, Masse I. Traiter la dermatite atopique par les probiotiques - Induction de cellules dendritiques tolérogènes [Probiotics in the treatment of atopic dermatitis: the induction of tolerogenic dendritic cells]. *Med Sci (Paris)*. 2019 Aug-Sep;35(8-9):699-702. French.

# QUE ILAÇÕES RETIRAR?



## IMUNIDADE INTESTINAL

- A microbiota desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e treino dos componentes do sistema imunitário inato e adaptativo do hospedeiro, enquanto o sistema imunitário organiza a manutenção das principais características da simbiose hospedeiro-micróbios. **É essencial manter a homeostase entre a microbiota intestinal e o sistema imunitário**, porque os fatores determinantes que interferem na organização do intestino neonatal (antibióticos...) podem causar consequências negativas para a saúde.<sup>1</sup>
- Pelo menos **80%** das células produtoras de Ig do corpo estão localizadas nos intestinos.<sup>2</sup>
- **Muco**: a camada de muco intestinal é o interface crucial entre o hospedeiro e a microbiota intestinal. A sua perturbação leva ao aumento da penetração ou da passagem de bactérias potencialmente prejudiciais que podem causar posteriormente inflamação e infeção.<sup>3</sup>



## IMUNIDADE RESPIRATÓRIA



- O eixo de comunicação bidirecional entre os intestinos e os pulmões, chamado **“eixo intestino-pulmão”**, influencia o estado imunitário de ambos os órgãos. A microbiota dos pulmões e a dos intestinos influenciam-se mutuamente e podem ter impacto nas doenças respiratórias.<sup>4</sup>
- **Um** dos fatores que se sabe poder controlar a eficácia das vacinas será a microbiota intestinal.<sup>5</sup>
- **Disbiose**: Observam-se disbioses pulmonar e intestinal durante as infeções respiratórias virais.<sup>6</sup> A definição habitual de disbiose descreve-a como uma alteração funcional e da composição da microbiota que é gerada por um conjunto de fatores ambientais e relacionados com o hospedeiro que perturbam o ecossistema microbiano.<sup>7</sup>



## IMUNIDADE CUTÂNEA



- **Disbiose cutânea e intestinal, bem como desregulação do sistema imunitário**, têm sido observadas no surgimento da dermatite atópica, uma doença complexa e com causas multifatoriais.<sup>8</sup>
- A dermatite atópica caracteriza-se pela ativação de linfócitos do tipo **2**, resultando numa resposta imune hiperativa e exagerada.<sup>9</sup>
- **Inflamação**: a dermatite atópica é uma doença inflamatória crónica da pele que se revela através de surtos periódicos.<sup>9</sup> A inflamação observada é resultante de uma desregulação do sistema imunitário.<sup>9</sup>

1. Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, et al. The Human Microbiome and Child Growth - First 1000 Days and Beyond. *Trends Microbiol.* 2019 Feb;27(2):131-147. 2. Brandtzaeg P. (2017) Role of the Intestinal Immune System in Health. In: Baumgart D. (eds) Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Springer, Cham. 3. Johansson ME, Gustafsson JK, Holmén-Larsson J, et al. Bacteria penetrate the normally impenetrable inner colon mucus layer in both murine colitis models and patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014 Feb;63(2):281-91. 4. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunol.* 2021 Mar;14(2):296-304. 5. Lynn DJ, Benson SC, Lynn MA, et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2021 May 17:1-14. 6. Dumas A, Bernard L, Poquet Y, et al. The role of the lung microbiota and the gut-lung axis in respiratory infectious diseases. *Cell Microbiol.* 2018 Dec;20(12):e12966. 7. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):219-232. 8. Sugita K, Akdis CA. Recent developments and advances in atopic dermatitis and food allergy. *Allergol Int.* 2020 Apr;69(2):204-214. 9. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2020 Aug 1;396(10247):345-360.

Visite o nosso site



**BIOCODEX**  
*Microbiota Institute*

Subscreva os  
nossos e-mails

