

KARINA
AL ASSAL

eBook 

Imunidade e saúde intestinal

1.

Definindo imunidade



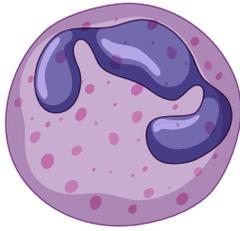
Diariamente, nosso organismo fica exposto a diversos microorganismos patogênicos, como bactérias, vírus, fungos e protozoários, responsáveis por desencadear diversas doenças.

A imunidade é definida como um conjunto de mecanismos de defesa e resistência contra esses agentes patogênicos e tecidos danificados. Essa defesa ocorre por meio de uma rede de órgãos, células especializadas e moléculas, chamado sistema imunológico. Além do combate aos patógenos, o sistema imune auxilia na reparação de danos causados por fatores externos, como poluentes ambientais, e toxinas inatas em alimentos, como as lectinas presentes em feijões.

Para entender a relação entre intestino e sistema imunológico, primeiro precisamos entender como funciona esse sistema, que tem como principal objetivo manter a homeostase do organismo.

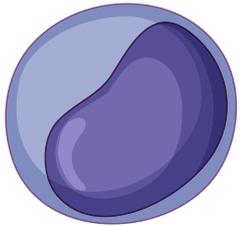
Nosso sistema de defesa compreende barreiras físicas, microbiológicas e bioquímicas, células imunológicas e anticorpos. Barreiras físicas, como a pele e pêlos do corpo auxiliam na imunidade ao impedir a entrada de microorganismos. Se estes não são eficientes, os mecanismos bioquímicos identificam e eliminam a molécula invasora. Já a barreira microbiológica temos a nossa microbiota, composta por bactérias comensais que competem com as patogênicas, diminuindo sua replicação.

Após a primeira infância, a maioria das células imunes são produzidas a partir da medula óssea. Dentre temos os neutrófilos, monócitos, eosinófilos, basófilos e linfócitos. Outros componentes também fazem parte do sistema imune, como amígdalas, linfonodos, timo, baço, apêndice, placa de peyer e vasos linfáticos.



Neutrófilos

Resposta rápida, fagocitose e morte local



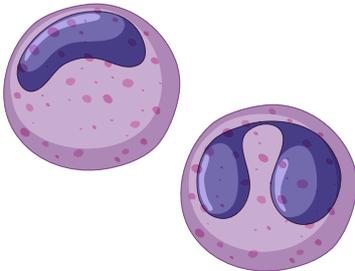
Linfócitos

Imunidade adaptativa, sub-dividida em células T e células B



Monócitos

Resposta rápida, fagocitose e apresentação de antígenos. Matura-se como macrófago no tecido



Basófilos e eosinófilos

Granulócitos raros na circulação. Ligados a IgE, defesa contra parasitas e alergias.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5091071/>

A resposta imune é dividida em inata e adaptativa. Quando um microorganismo é capaz de atravessar as barreiras, o nosso organismo tem como primeira linha de ação a resposta imune inata, com os neutrófilos, macrófagos e natural killer (NK) agindo no combate ao antígeno.

Essas duas primeiras células atuam por meio da fagocitose, processo em que o microorganismo invasor será englobado e degradado, enquanto a NK atua liberando grânulos contendo proteínas que induzem a apoptose da célula-alvo.

Durante esse processo, substâncias são secretadas, como enzimas que digerem proteínas e citocinas e quimiocinas que funcionam como sinalizadores químicos, estimulando a atração de mais células para o local da reação, processo denominado como quimiotaxia. Essas reações iniciam um processo de inflamação, com o acúmulo de leucócitos, proteínas plasmáticas e mediadores químicos (histamina, citocina...), o que explica os sintomas de febre, dor, edema, calor, rubor, perda de apetite e afins, normalmente associados ao processo inflamatório.

Na maioria dos casos os microorganismos são eliminados pela ação do sistema imune inato. Contudo, as infecções que não são destruídas ativam a resposta imune adaptativa, responsável por gerar células e citocinas mais especializadas para combater o antígeno, como os linfócitos. Essas células são capazes de incorporar funções de adaptação e memória, o que permite que o sistema imunológico fique cada vez mais eficaz, com respostas mais específicas. Portanto, essa resposta é nossa segunda linha de defesa, com a participação de linfócitos T, linfócitos B, células dendríticas e anticorpos.

No final da resposta imune, quando a infecção estiver cessada, as células de memória geradas permanecem por vários anos, caso ocorra um segundo contato com esse mesmo microorganismo invasor, combatendo-o com mais facilidade.

Um sistema imunológico eficaz é capaz de reconhecer as mudanças que ocorrem no nosso dia a dia e responder de maneira adequada.

2.

Relação do sistema imune e intestino



O intestino não é mais conhecido apenas como um órgão responsável pelos processos de digestão e absorção, tendo importantes papéis na manutenção da homeostase.

Quando falamos sobre a sua relação com o sistema imunológico, o primeiro ponto abordado envolve a sua área de superfície epitelial ser o lar de 70-80% das células imunes do corpo. Portanto, os diversos tipos de células presentes no intestino são responsáveis pela absorção, comunicação e proteção.

Além disso, a nossa mucosa intestinal fica exposta a uma grande quantidade de antígenos, bacterianos e invasores, normalmente provenientes dos alimentos, sendo função da barreira da mucosa intestinal fornecer defesa imune contra esses microorganismos. Essa função imunológica do intestino depende de 3 fatores: da integridade da barreira intestinal, da efetividade do sistema imunológico e da microbiota intestinal. Dessa forma, esses 3 componentes interagem entre si.

Entender um pouco sobre o epitélio intestinal é importante para entender o sistema imunológico. Os enterócitos são as células absorptivas presentes no epitélio. As células caliciformes são responsáveis pela produção de mucinas, proteínas capazes de fornecer uma barreira protetora e de troca molecular entre o ambiente e o epitélio. Enquanto isso, as células de Paneth secretam produtos antimicrobianos quando o epitélio detecta padrões moleculares associados aos micróbios.

Ao manter a integridade do epitélio através das tight junctions, a barreira física para antígenos e patógenos se torna eficiente. Outros mecanismos como a liberação de imunoglobulinas, a secreção de muco e enzimas digestivas e o peristaltismo contribuem para a diminuição da exposição à antígenos no lúmen intestinal.

Por sua vez, o intestino representa uma importante parcela do tecido linfóide, contribuindo para o sistema imunológico do hospedeiro. As placas de Peyer, os linfonodos mesentéricos e a extensa superfície com linfócitos difusos são exemplos da interação entre o intestino e o sistema imune.

Já citado anteriormente, as placas de Peyer são componentes linfóides que contém linfócitos T CD4 e CD8, plasmócitos, macrófagos e células dendríticas, que atuam na resposta imune. Os plasmócitos são responsáveis por secretar imunoglobulina A, que vão neutralizar as toxinas da superfície mucosa e bloquear a aderência de bactérias no epitélio.

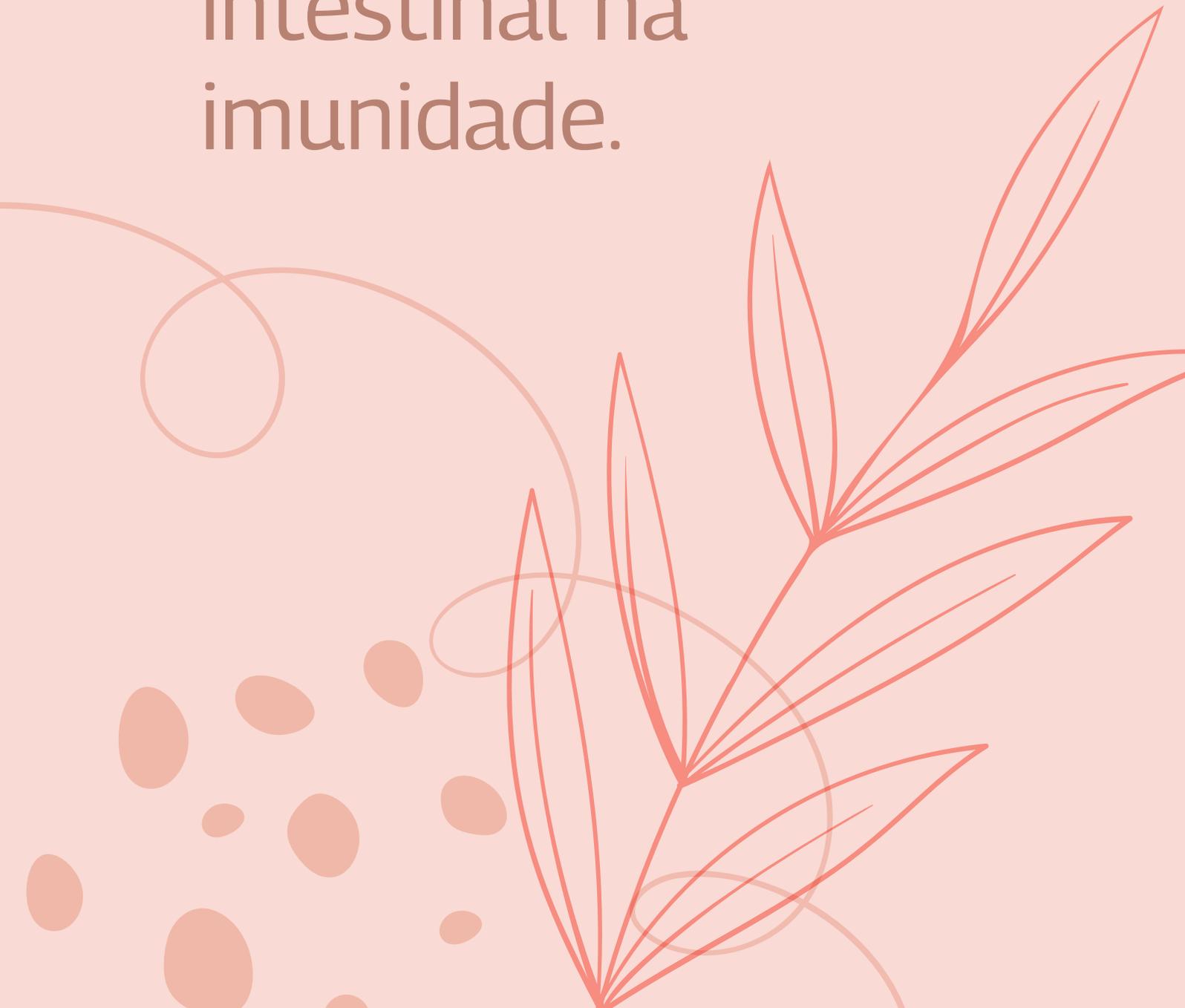
Acima das placas de Peyer temos as células M, que promovem endocitose, transportando microorganismos intactos através do lúmen e apresentando-os às células T e B, melhorando a indução à resposta imune.

Além da indução de anticorpos para proteção contra agentes patogênicos, existe uma outra resposta do sistema imune no intestino, envolvendo a proteção e supressão de proteínas alimentares, prevenindo casos de hipersensibilidade e alergia, ou seja, anticorpos também podem ser liberados quando antígenos de proteínas alimentares entram em contato com o epitélio.

Um exemplo típico é a alergia à proteína do leite de vaca, reação imunológica quando a criança entra em contato com, principalmente, caseína, beta-lactoglobulina e alfa-lactoalbumina.

3.

Papel da
microbiota
intestinal na
imunidade.



A colonização intestinal ainda no período intrauterino pode acontecer por uma comunicação via barreira placentária e por meio da ingestão de fluido amniótico pelo bebê, o que pode influenciar o desenvolvimento do sistema imunológico do feto.

Até alguns anos atrás, essa não era uma hipótese plausível, pois acreditava-se que o ambiente uterino era estéril. Mas agora já se sabe que pode haver uma passagem de bactérias do intestino materno para o meio extra digestivo, e essas bactérias podem alcançar a placenta e as glândulas mamárias. Além disso, considera-se que essa transferência de microbiota nesse período possa contribuir na programação da imunidade fetal antes do nascimento.

Já está mais que claro que a microbiota intestinal impacta diretamente na saúde humana. Com o sistema imunológico não seria diferente. A microbiota intestinal é o conjunto de microorganismos simbiotes presentes no trato gastrointestinal capazes de regular diversos aspectos envolvendo o sistema imune inato e adaptativo, protegendo o hospedeiro. Alguns mecanismos que explicam o papel da microbiota intestinal na imunidade são:

Amensalismo

Ocorre quando um organismo libera um composto tóxico que inibe o desenvolvimento de outras espécies. Um exemplo é a secreção de ácidos graxos de cadeia curta pelas bactérias intestinais, que inibem bactérias patogênicas, como a *Salmonella*.

Competição

Ocorre quando dois ou mais grupos competem por determinado nutriente ou fator ambiental, e estes não estão disponíveis em quantidades suficientes para atender a alta demanda.

Predação

Uma bactéria maior se alimenta de uma bactéria menor.

Parasitismo

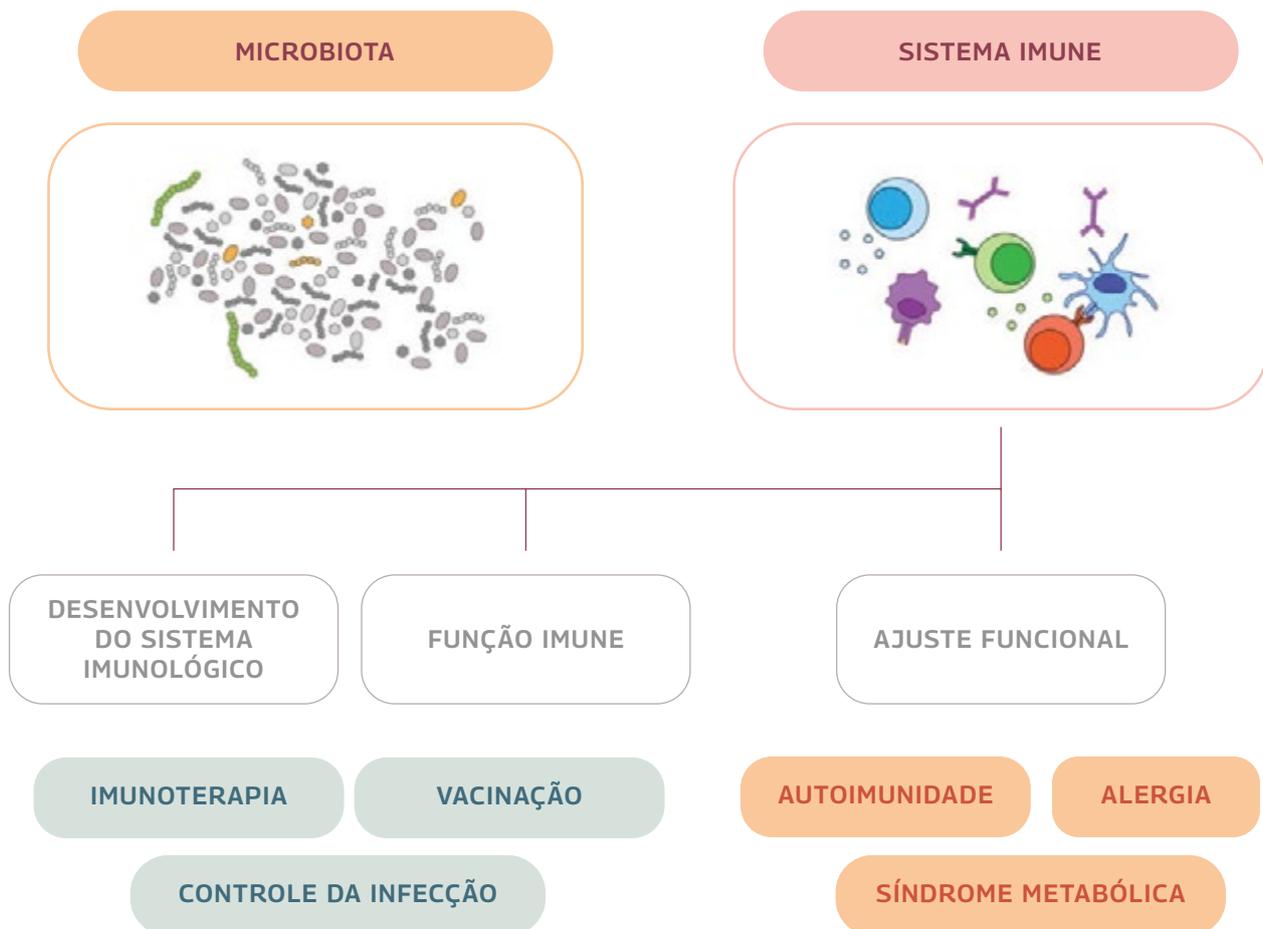
Quando determinado microorganismo infecta outro.

Portanto, a colonização e composição da microbiota intestinal possui um importante papel no desenvolvimento do sistema imunológico local e sistêmico.

O desequilíbrio dessa composição, denominado disbiose, está associado ao aumento da susceptibilidade a infecções e alterações imunes, devido ao predomínio de bactérias patogênicas.

Dessa forma, a microbiota desempenha um papel fundamental da indução, educação e função do sistema imune, e em troca disso, esse sistema desenvolveu meios para manter uma relação simbiótica com a microbiota. Na figura abaixo podemos ver como a microbiota e o sistema imunológico se relacionam. Uma adequada colonização da microbiota é capaz de garantir um sistema imunológico mais eficiente, reforçando a imunidade tumoral, a ação em quadros de micróbios resistentes à antibióticos, vacinação e evitando distúrbios inflamatórios, incluindo alergias e a síndrome metabólica.

A microbiota produz uma série de metabólitos a partir de componentes exógenos não digeridos e de compostos endógenos produzidos por microorganismos e pelo hospedeiro. Como exemplo temos os ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), butirato, propionato e acetato, produzidos através do processo de fermentação de fibras alimentares. Esses SCFAs estimulam a produção de citocinas anti-inflamatórias e aumento de secreção de IgA.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5604871/>

O trato gastrointestinal também possui uma grande quantidade de poliaminas, moléculas derivadas da dieta e da microbiota, responsáveis por estimular a produção de proteínas de junção intercelular, melhorando a integridade da barreira epitelial.

A modulação imunológica também pode ocorrer através dos componentes microbianos. Vamos pensar que o sistema imune é equipado com receptores de reconhecimento de padrões (PRR), responsáveis por detectar padrões moleculares associados a microrganismos (MAMPs) de origem bacteriana, fúngica ou viral. Ao ativar as vias de sinalização do PRR, temos a produção de citocinas, quimiocinas e fatores apoptóticos. Dessa forma, MAMPs específicos como PSA, peptídeo formil e HBP influenciam na resposta imunológica do hospedeiro.

4.

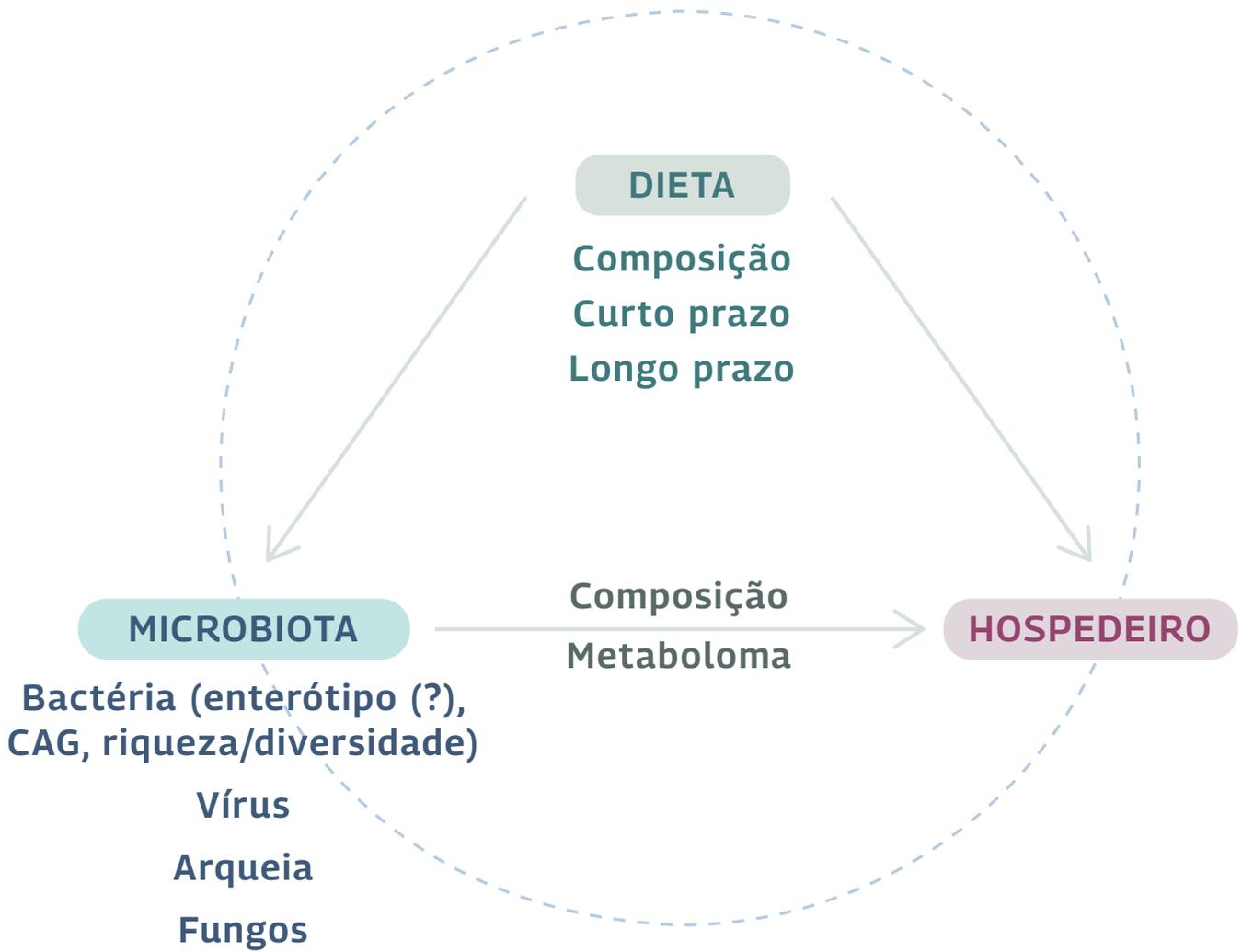
Como manter seu intestino saudável



Como discutido até aqui, um intestino saudável pode ser sinônimo de um sistema imunológico eficaz, e um intestino saudável envolve uma colonização adequada da nossa flora intestinal.

Por sua vez, a colonização da microbiota depende de fatores ambientais, se desenvolvendo desde o nascimento, dependendo do tipo de parto, da amamentação, da introdução alimentar, dos hábitos de vida, de quadros infecciosos e da exposição a antibióticos.

O meio mais comentado de manter a saúde intestinal envolve a dieta, capaz de afetar diretamente o hospedeiro e a microbiota intestinal. Apostar em uma dieta rica em vegetais, frutas, fibras, com uma ingestão adequada de água e reduzida em gordura é uma alternativa para aumentar a riqueza microbiana. Uma dieta deficiente em fibras reduz a produção de muco e conseqüentemente a espessura da barreira epitelial, aumentando a permeabilidade intestinal e a exposição a microorganismos patogênicos.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4216184/>

Ademais, componentes específicos da dieta servem como substratos para a microbiota intestinal, produzindo metabólitos que afetam a fisiologia do hospedeiro e conseqüentemente o sistema imunológico. Sendo assim, alguns cuidados com a alimentação tornam-se extremamente importantes quando falamos da saúde intestinal:

Diminuir o consumo de açúcar refinado e carboidrato simples.

Consumir alimentos fontes de fibras.

Optar por fontes de gordura boa, como azeite, abacate e castanhas.

Evitar excesso de álcool e tabagismo, por aumentarem a permeabilidade intestinal.

Praticar exercícios físicos regularmente.

Controlar o peso, visto que o excesso deste causa uma inflamação crônica e desregulação da composição da microbiota intestinal.

5.

Papel das vitaminas A, C e D na maturação do sistema imune local

As vitaminas são micronutrientes fundamentais na nossa dieta e que impactam os órgãos vitais do nosso corpo e influenciam fortemente o sistema imunológico. Esses compostos são necessários em pequenas quantidades na dieta pois não são sintetizados pelo organismo.

Mesmo necessária em menores quantidades, as vitaminas desempenham diversas funções e atuam como antioxidantes, hormônios e em diversas vias metabólicas.

Vitamina A



A vitamina A é obtida da dieta como retinol (origem animal, como leite, óleo de peixe e fígado), ésteres de retinil ou beta-caroteno (origem vegetal, encontrado em vegetais de cor alaranjada ou verde escura, como cenoura, mamão e espinafre). O retinol é esterificado em ésteres de retinil e armazenado no fígado, enquanto no tecido, o retinol e o beta-caroteno são oxidados. Suas principais ações se relacionam com o processo de diferenciação celular, desenvolvimento ocular, expressão gênica e função imunitária.

Esse micronutriente é solúvel em gordura e desempenha um papel chave em diversas funções imunológicas, incluindo na regulação da homeostase do trato gastrointestinal. A mudança da concentração de vitamina A, mesmo que transitória, afeta a comunidade bacteriana, e dentro do TGI, as células epiteliais expressam o receptor de ácido retinóico (RAR).

Um exemplo da relação entre vitamina A, intestino e sistema imune é a regulação da expressão de moléculas associadas à tight junctions e a função da barreira intestinal. Níveis adequados de vitamina A e a suplementação desta aumenta a integridade da barreira epitelial, diminuindo a permeabilidade e processos inflamatórios.

Ademais, essa vitamina regula a imunidade tanto inata quanto a adaptativa, por ser responsável pelo desenvolvimento e função adequada das células ILC3 presentes no intestino, recrutamento de linfócitos T e B, induzindo citocinas anti-inflamatórias e peptídeos antibacterianos e inibindo citocinas pró-inflamatórias, o que regula a inflamação.

A ingestão recomendada de vitamina A varia com a idade, gênero e necessidades especiais. Para homens acima de 19 anos o recomendado é de 900µg RAE/dia e para mulheres 700µg RAE/dia. Gestantes precisam de 770µg RAE/dia enquanto lactantes 1.300µg RAE/dia. É importante lembrar que 1 UI de retinol equivale a 0,3µg RAE.

Vitamina C

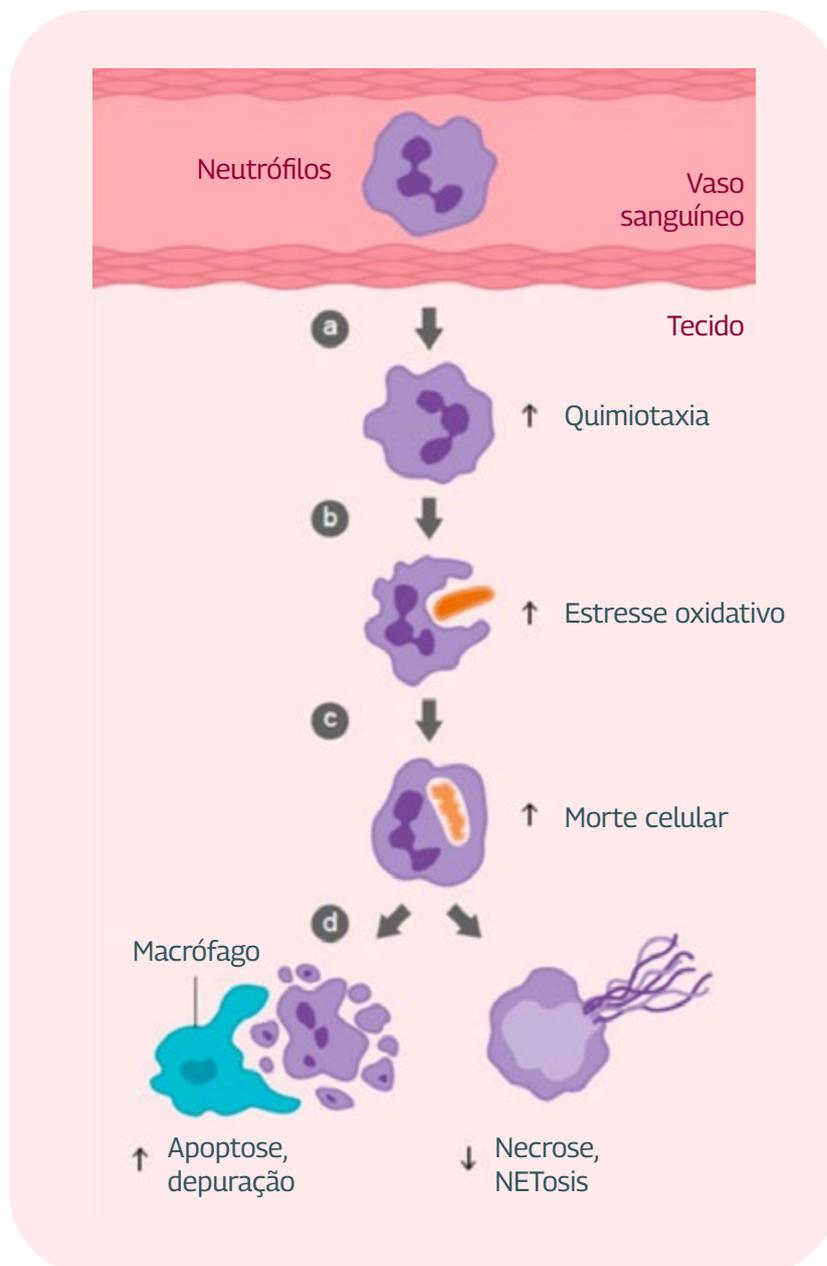


Incapaz de ser sintetizada pelo organismo, a vitamina C é um nutriente naturalmente presente nos alimentos, principalmente frutas e legumes (laranja, kiwi, repolho, tomate e espinafre), também conhecida como ácido ascórbico. Esse micronutriente solúvel em água é amplamente conhecido pela função antioxidante, prevenindo contra os efeitos dos radicais livres. Devido a baixa capacidade de armazenamento do corpo, a ingestão de vitamina C deve ser regular e adequada para prevenir a hipovitaminose C.

Existe uma série de atividade que relaciona vitamina C com a imunidade. Os leucócitos, como neutrófilos e monócitos, acumulam vitamina C provenientes da ingestão dietética, indicando funções importantes da mesma dentro das células. Essa capacidade de concentrar vitamina C nos neutrófilos protege a célula contra o dano oxidativo. Se ocorre uma alteração entre a geração de oxidantes e as defesas antioxidantes, vias de síntese de espécies oxidativas e mediadores inflamatórios são ativadas, como a do fator nuclear kB. Por outro lado, concentrações adequadas de vitamina C podem atenuar a geração de oxidantes quanto a ativação de NFkB.

Além de modular a função imunológica através das vias de sinalização celular redox-sensíveis como citado acima, a vitamina C influencia na quimiotaxia de neutrófilos. Essa função é importante pois a infiltração dessas células de defesa no tecido infectado é um passo inicial na imunidade inata. Achados na literatura sugerem que a deficiência de vitamina C pode influenciar na capacidade de células de defesa migrarem para o local da inflamação. Ademais, essa vitamina também se relaciona com a diminuição da geração de citocinas pró-inflamatórias, como TNF-alfa e aumento da produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10, modulando o processo inflamatório.

Na figura abaixo podemos ver de forma resumida o papel da vitamina C na função fagocitária, que envolve: (1) aumento da migração de neutrófilos em resposta a quimiotaxia, (2) aumento do processo de fagocitose de microorganismos patogênicos. (3) estimula a morte de micróbios (4) suporta a apoptose (morte celular programada) e inibe a necrose, atuando na resposta inflamatória e atenuando o dano tecidual.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707683/>

A vitamina C também suporta a função de barreira epitelial contra patógenos invasores, diminuindo assim a permeabilidade intestinal. Quando falamos da pele, esse micronutriente auxilia na cicatrização de feridas, por aumentar a expressão de colágeno em fibroblastos.

A ingestão recomendada para homens acima de 19 anos é de 90mg/dia e para mulheres 75mg/dia. Gestantes precisam de 85mg/dia enquanto lactantes 120mg/dia.

Vitamina D



A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que, diferente das demais, está naturalmente presente em pouquíssimos alimentos. Sua produção pelo organismo é estimulada quando a luz ultravioleta, mais especificamente a UVB, entra em contato com a pele. Tanto a consumida por meio de alimentos, suplementos ou a sintetizada pela pele são inertes, devendo ser hidroxilada 2x no corpo, primeiro em 25 (OH) vitamina D (calcidiol) pelo fígado e depois pelos rins em 1,25 (OH)₂ vitamina D (calcitriol).

Além de atuar na absorção de cálcio pelo intestino, como hormônio, na remodelação óssea, no crescimento celular e neuromuscular, a vitamina D também atua na função imunológica:

Inibe a proliferação de células B

Bloqueia a diferenciação de células B e a secreção de imunoglobulinas

Suprime a proliferação de células T

Afeta a maturação de células T facilitando a indução de células T regulatórias

Melhora a capacidade fagocitária e a quimiotaxia

Ativa a transcrição de peptídeos antimicrobianos

Todos esses efeitos citados acima resultam na diminuição de citocinas inflamatórias (IL-17, IL-1, IL-12, IL-8 e IL-21) e aumento de citocinas pró-inflamatórias (IL-10)

Esse micronutriente também inibe a diferenciação e maturação de células dendríticas, papel importante quando falamos de autoimunidade e autotolerância. Células imunológicas (células B, T, monócitos e dendríticas) de doenças autoimunes respondem aos efeitos imunomoduladores da vitamina D.

A hipovitaminose D está associada ao risco aumentado do desenvolvimento de esclerose múltipla, doenças inflamatórias intestinais e lúpus. Além de tudo, a suplementação de vitamina D no início da vida é um fator protetor contra o desenvolvimento de DM1, doença autoimune crônica caracterizada pela destruição das células beta pancreáticas mediadas pelas células T.

Um fator importante que deve ser lembrado quando falamos de vitamina D é a sazonalidade. O status de vitamina D do indivíduo deve ser considerado conforme a estação do ano. Os níveis de 25(OH)D são mais baixos após o inverno e mais altos no verão. Encontramos vitamina D em alguns alimentos como óleo de fígado de bacalhau, salmão, cogumelos, atum, fígado bovino, gema de ovo e sardinha.

6.

Ação intestinal do ômega 3

O ômega 3 é um ácido graxo essencial, ou seja, não produzido pelo organismo, sendo encontrado em alimentos (peixes de água fria, sementes de linhaça e chia) ou suplementos.

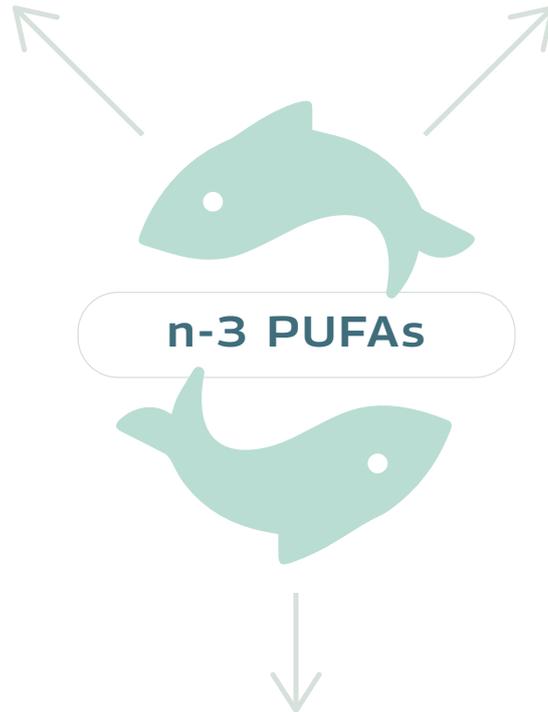
A inflamação desempenha um papel fundamental na progressão de diversas doenças crônicas. Por outro lado, a microbiota intestinal e os PUFAs (ácidos graxos poliinsaturados) n-3 regulam a inflamação e o sistema imunológico. Alguns efeitos do ômega 3 podem ser observados na imagem abaixo. Este, possui papel em doenças cardiovasculares, neurológicas, inflamatórias e em desordens metabólicas

DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Hipertrigliceridemia severa (PMID: 16919519)
Infarto de miocárdio (PMID: 30415628)
Ataque cardíaco (PMID: 27482002)
Doença arterial coronariana (PMID: 28511049)
Fibrilação atrial (PMID: 26981208)

DOENÇAS NEUROLÓGICAS

Alzheimer (PMID: 28466678)
Parkinson (PMID: 21414422)
Depressão (PMID: 26936905)
Desordens psiquiátricas (PMID: 25387473)
Função cognitiva (PMID: 28498345)



n-3 PUFAs

DOENÇAS INFLAMATÓRIAS e METABÓLICAS

Diabetes mellitus tipo 2 (PMID: 31043161)
Doenças hepáticas (PMID: 28139281)
Doença inflamatória intestinal (PMID: 20564531)
Artrite reumatoide (PMID: 27818127)
Doença pulmonar obstrutiva coronariana (PMID: 30513804)
Degeneração macular com o avançar da idade (PMID: 26305649)
Glaucoma (PMID: 16883366)

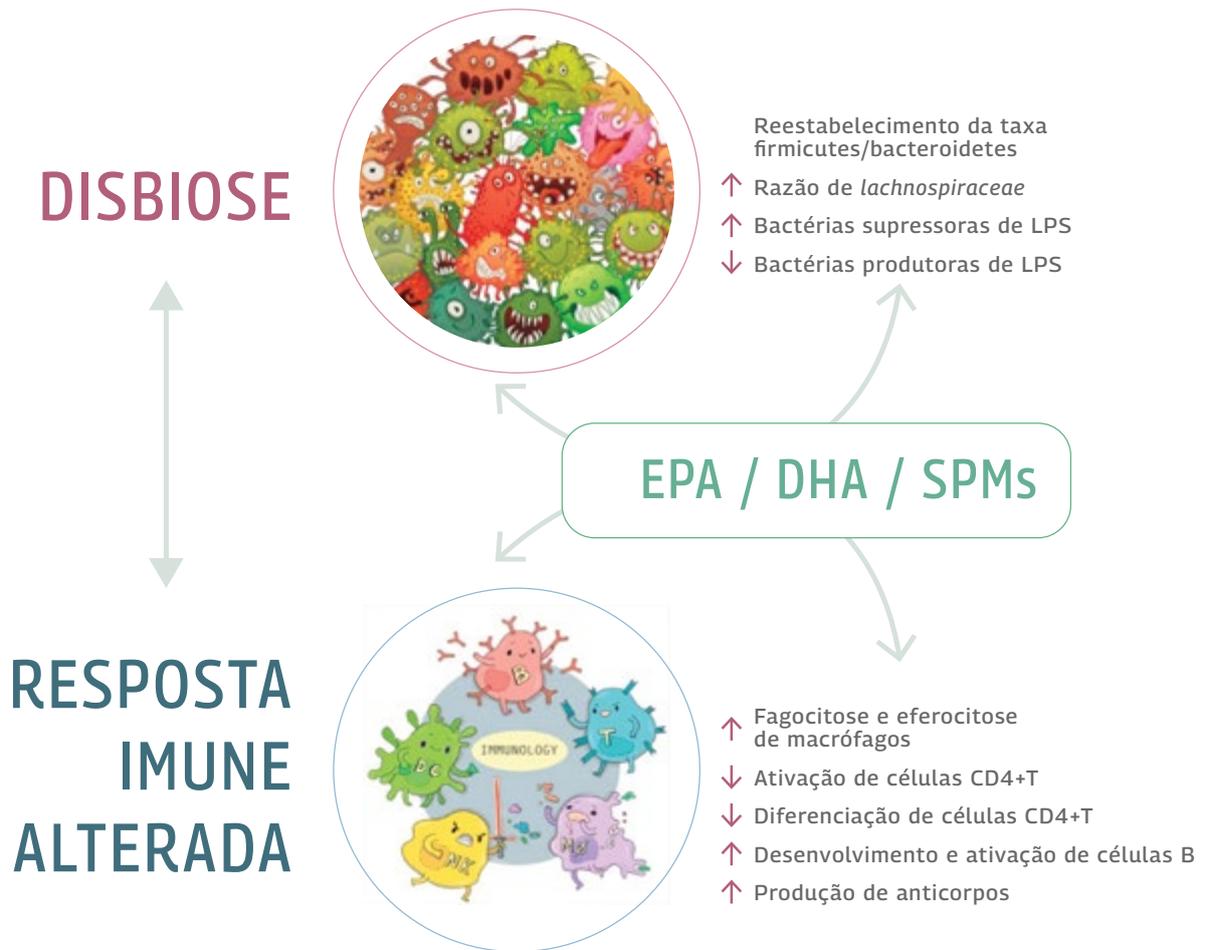
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627897>

Uma microbiota alterada está relacionada com o desenvolvimento de diversas doenças, assim como a inflamação. A redução de bactérias intestinais promotoras da saúde, como Lactobacillus e Bifidobactérias estão associadas ao desenvolvimento de doenças metabólicas como obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, fibrose cística, doenças neurológicas e à fragilidade musculoesquelética. O tipo de gordura ingerido através da dieta vai impactar na microbiota intestinal e consequentemente na saúde do indivíduo.

Uma dieta rica em gorduras, principalmente saturada, está associada a quadros de disbiose, diminuindo as concentrações de Bacteroidetes e aumentando de Firmicutes, além de alterar a função da barreira intestinal, diminuindo sua integridade e aumentando a permeabilidade intestinal, levando à uma inflamação sistêmica.

Dessa forma, o principal papel do ômega 3 na saúde intestinal está relacionado com a sua influência na composição da microbiota intestinal, podendo atuar em situações de disbiose. Este, tem a capacidade de: (1) Restaurar a relação Firmicutes e Bacteroidetes, aumentando suas concentrações; (2) aumentar a abundância de produtores de butirato: Bifidobacterium, Roseburia, Lactobacillus e Lachnospira; (3) diminuir a abundância de Faecalibacterium associado ao aumento de Lachnospiraceae, Roseburia e Bacteroidete

Essas alterações também irão impactar no sistema imunológico, aumentando a ação fagocitária dos macrófagos, a ação das células T CD4, ação das células B e a produção de anticorpos e diminuindo a diferenciação das células T. Tudo isso pode ser observado na figura abaixo.



<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6627897>

Os PUFA também garantem um ambiente correto para a função das proteínas de membrana, por serem constituintes importantes dos fosfolídeos de todas as membranas celulares. O aumento da ingestão de PUFA n-3 modifica a composição de ácidos graxos das células inflamatórias, aumentando o teor de ácido eicosapentaenoico (EPA) e ácido docosahexaenoico (DHA).

Essa mudança na composição de fosfolípidios na membrana influencia na função imunológica, por meio de:

Alterações na fluidez e estrutura da membrana

Efeitos nas vias de sinalização celular

Alteração dos mediadores lipídicos

Quando falamos em epitélio intestinal, o ômega 3 influencia na manutenção da integridade da barreira intestinal, influenciando no estado inflamatório do intestino. Este ácido graxo serve como precursor da síntese de eicosanoides anti-inflamatórios, regulando a função das tight junctions.

7.

Prebióticos, probióticos e pós-bióticos aplicados à imunidade

Como elucidado até agora, o trato gastrointestinal é um dos ecossistemas microbiologicamente mais ativos que desempenham um papel importante no sistema imunológico. Dessa forma, diversas alternativas vêm sendo estudadas para melhorar a saúde intestinal, dentre elas temos os prebióticos, probióticos e pós-bióticos.

Prebióticos



Os prebióticos possuem um papel importante para a manutenção do estado de simbiose entre a flora intestinal e o hospedeiro, modulando dessa forma o sistema imunológico.

Estes são oligossacarídeos não digeríveis, como inulina, galacto-oligossacarídeos (GOS) e fruto-oligossacarídeos (FOS) e também polifenóis. Além de encontrados por meio da suplementação, existem os "alimentos probióticos", ricos em carboidratos não digeríveis. Como exemplo temos aveia rica em beta-glucana e cebola e alho ricos em inulina e fruto-oligossacarídeos.

Para um alimento ser caracterizado como um prebiótico, ele não deve ser absorvido no intestino delgado, deve ser fermentado por bactérias comensais na região do cólon (como Bifidobacterium e Lactobacillus,) e deve ser capaz de conferir benefícios através da adequada composição da microbiota intestinal, estimulando o crescimento de bactérias simbiotes.

Quando falamos de fibras prebióticas, a oligofrutose é capaz de atuar no sistema imunológico por aumentar o número de linfócitos e leucócitos e aumentar a secreção de IgA. Além disso, inulina e oligofrutose possuem ação de estimular o crescimento de Bifidobactérias no intestino, por conferir competitividade com microorganismos patogênicos.

Probióticos



Os probióticos são microorganismos que suplementados em quantidades suficientes produzem efeitos benéficos ao ser humano.

Os principais alvos envolvendo seu uso são a mucosa intestinal e a microbiota.

Quando falamos de função imunológica, as bactérias probióticas agem ocupando sítios de ligação (receptores) localizados na mucosa intestinal, formando uma barreira contra bactérias patogênicas, visto que as mesmas não conseguirão se conectar ao seus receptores, sendo excluídas por competição.

Dessa maneira, os probióticos promovem a saúde ao inibir o crescimento de bactérias patogênicas por meio da competição por sítios de ligação e induzir sua morte pela competição por nutrientes para crescimento e proliferação. Um exemplo encontrado na literatura é a suplementação de *Lactobacillus rhamnosus* cepa GG e *L. plantarum* inibindo a ligação de *Escherichia coli* no trato gastrointestinal.

Outros mecanismos dos probióticos que se relacionam com a imunidade é a capacidade de aumentar a secreção de IgA pelas células B, de agentes antibactericidas conhecidos como bacteriocinas e aumentar a junção entre as células, diminuindo a permeabilidade intestinal e prevenindo a invasão de bactérias intracelulares.

Essa ação de reforçar a integridade da barreira intestinal pelo aumento da expressão gênica na sinalização das "tight junctions" pode ser observada pela suplementação de *S. thermophilus* e *L. acidophilus* limitando a invasão de *E.coli*.

Outro efeito imunomodulador dos probióticos se dá pela ação na liberação de citocinas, como interleucina, interferons e quimiocinas, que regulam o sistema imunológico tanto inato quanto adaptativo. Bactérias probióticas são capazes de induzir a secreção de citocinas pró-inflamatórias e diminuir a secreção de citocinas anti-inflamatórias.

Dessa forma, as bactérias probióticas são ferramentas eficazes na manutenção da homeostase intestinal e na estimulação do sistema imunológico tanto da mucosa intestinal quanto em locais distantes, melhorando a imunidade do indivíduo.

Pós-bióticos



Os pós-bióticos estão ganhando cada vez mais notoriedade, considerados um passo além dos pré e probióticos. A definição desse termo envolve o composto “biótico”, que remete a organismos vivos e “pós”, prefixo que significa depois. Juntos, esse termo sugere “após a vida”, dando origem ao que vêm sendo amplamente estudados: organismos não vivos.

Portanto, um pós-biótico é uma preparação de microorganismos inanimados ou produtos de bactérias ou até mesmo proteínas produzidas por essas bactérias, que conferem benefícios à saúde do hospedeiro por meio de mecanismos semelhantes aos probióticos, mas com riscos minimizados.

Quando falamos de sistema imunológico, os pós-bióticos possuem papel importante na imunorregulação. Isso ocorre através da indução da diferenciação dos linfócitos T reguladores e síntese de citocinas anti-inflamatórias, gerando um equilíbrio entre os linfócitos Th1 e Th2, diminuindo a ocorrência de distúrbios imunológicos.

Dentre os pós-bióticos descritos na literatura temos: (1) sobrenadantes livres de células contendo metabólitos biologicamente ativos, (2) exopolissacarídeos produzidos pelos microorganismos, (3) enzimas, (4) fragmentos da parede celular, (5) ácidos graxos de cadeia curta, (6) lisados bacterianos, (7) metabólitos produzidos pela microbiota.

Correlacionado novamente com imunidade, temos os ácidos graxos de cadeia curta, como o butirato, capaz de induzir a diferenciação de células T reguladoras e sobrenadante e fragmentos de parede celular, capazes de induzir a produção de citocinas anti-inflamatórias e inibir a secreção de citocinas pró-inflamatórias.

8.

Suplementação de zinco, ferro e selênio no contexto da imunidade

Assim como as vitaminas, alguns minerais são de extrema importância para o sistema imunológico e para a saúde intestinal. A homeostase do zinco, ferro e selênio é crucial para os processos fisiológicos, incluindo o efeito da resposta imune.

Zinco



O zinco é o segundo metal traço mais abundante no corpo, não podendo ser armazenado, devendo ser ingerido diariamente. Esse micronutriente é um componente estrutural em proteínas, estimula a atividade de aproximadamente 100 enzimas que participam de reações bioquímicas, atua na proliferação e diferenciação celular, síntese de DNA e RNA, auxilia na cicatrização de feridas, mantém o paladar e o olfato e ainda auxilia na resposta imune.

A relação entre zinco e imunidade pode ser observada em situações de deficiência desse mineral, que causa atrofia do timo e linfopenia, ou seja, redução das concentrações de linfócitos, reduzindo principalmente células T CD4+, além de diminuir a atividade de células natural killer, capazes de reconhecer antígenos invasores.

Outros sinais da deficiência são as alterações que ocorrem nos processos de quimiotaxia e fagocitose, diminuindo a resposta imune. Ademais, a maturação de células dendríticas e a expressão de citocinas anti-inflamatórias são altamente dependentes da homeostase de zinco.

Essas relações acima explicam o aumento da suscetibilidade a infecções em indivíduos com deficiência de zinco e ressalta a importância da manutenção de concentrações adequadas do mesmo.

O zinco é encontrado em uma ampla variedade de alimentos, como ostras, carne bovina, feijão, castanha de caju, amêndoas, aveia e leite.

A recomendação para homens acima de 19 anos é de 11µg/dia e para mulheres 8 µg/dia. Gestantes necessitam de 11 µg/dia enquanto lactante 12 µg/dia.

Ferro



O ferro é um nutriente com importante papel no transporte de oxigênio, por fazer parte da hemoglobina e da mioglobina, além de compor também muitas proteínas e enzimas. O ferro heme é encontrado em alimentos de origem animal (ostra, fígado, carne vermelha, aves e salmão) e é absorvido mais eficientemente pelo organismo. Por sua vez, o ferro não heme é encontrado em alimentos de origem vegetal (grãos integrais, leguminosas, espinafre, brócolis, damasco e amêndoas).

A carência de ferro é a deficiência nutricional mais prevalente no mundo, afetando principalmente crianças e gestantes. Contudo, quando falamos do ferro devemos lembrar a importância do equilíbrio do mesmo. Assim como ele é um nutriente essencial para a saúde, ele também tem capacidade de formar radicais oxidativos tóxicos. Dessa forma, tanto a deficiência quanto o excesso de ferro podem ser prejudiciais para o indivíduo.

Com relação à imunidade, o ferro possui efeito tanto na resposta adaptativa quanto na inata. Respectivamente, em situações de deficiência de ferro, temos diminuição da proliferação e diferenciação de células T e da secreção de citocinas, como também diminuição da capacidade fagocitária dos neutrófilos e da eficiência das células natural killer. Portanto, a homeostase do mesmo influencia na imunocompetência.

A recomendação para homens de 19-50 anos é de 8mg/dia e para mulheres 18 mg/dia, devido à menstruação, enquanto homens e mulheres acima de 50 anos necessitam de 8mg/dia.

Para gestantes a recomendação é de 27 mg/dia enquanto lactante 9 mg/dia.

Selênio



O selênio é um mineral muito falado por se incorporar às proteínas e produzir selênio-proteínas, enzimas antioxidantes de extrema importância por prevenir dano celular pelas espécies reativas de oxigênio. Alguns alimentos ricos em selênio são: castanha do pará, espinafre, atum, carne bovina e frango.

A importância da homeostase de selênio e sua incorporação adequada em selenoproteínas na imunidade está vinculada à deficiência do mesmo aumentar a suscetibilidade à infecções. Concentrações baixas de selênio e selenoproteínas implicam em níveis mais altos de citocinas inflamatórias, incluindo no trato gastrointestinal.

Quando a ingestão de selênio muda de níveis deficientes para níveis suficientes, os processos inflamatórios também se alteram. Quantidades adequadas de selênio influenciam na proliferação de células T, na atividade de células NK e na modulação de interleucina-6.

Na figura abaixo temos um resumo das respostas imunes frente a concentração de selênio. Em quantidades deficientes é possível observar uma redução da resposta adaptativa e exacerbação da inflamação. Situações de infecção crônica como HIV-1 e a própria idade alteram as concentrações do mesmo. Por outro lado, níveis ótimos desse mineral impactam nos adventos citados no parágrafo acima, como também na resposta à vacinação.

DEFICIÊNCIA DE SELÊNIO

- Ingestão pobre de selênio reduz a imunidade adaptativa e aumenta a inflamação;
- Baixo status de selênio em infecções crônicas (ex. HIV e tuberculose);
- A diminuição do status de selênio pode diminuir a imunidade.



Concentração plasmática de selênio varia entre 60 - 175 ng/ mL

STATUS ÓTIMO DE SELÊNIO

- Estimula proliferação de células T, atividade de NK e função das células do sistema imune inato;
- Melhor resposta às vacinas e resposta imune robusta contra patógenos;
- Menor resposta inflamatória em alguns tecidos (intestino, pulmões)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6163284>

9.

Considerações finais

Devido a recorrente exposição a microorganismos patogênicos, principalmente no momento atual de pandemia, cuidar da imunidade torna-se essencial. Como exposto no decorrer do e-book, o intestino e a microbiota intestinal possuem um importante papel na regulação das respostas imunes, tanto inata quanto adaptativa.

Desse modo, cuidar da saúde intestinal é sinônimo de um sistema imunológico eficaz, e para isso, uma dieta equilibrada é crucial, com ingestão adequada de fibras, verduras, legumes e gordura, dando preferência para as poli e insaturadas. Junto com uma dieta equilibrada, observamos a importância das concentrações adequadas de determinadas vitaminas e minerais, assim como da suplementação de pré, pró e pós-bióticos, tanto para o intestino quanto para a função imunológica.

Referências



- Nicholson, Lindsay B. "The immune system". *Essays in Biochemistry*, vol. 60, no 3, outubro de 2016, p. 275-301. PubMed Central, <https://doi.org/10.1042/EBC20160017>.
- Iddir, Mohammed, et al. "Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis". *Nutrients*, vol. 12, no 6, maio de 2020, p. 1562. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/nu12061562>.
- Ferreira, Janaína dos Santos, et al. "O sistema imunológico e a autoimunidade". *Revista Científica do UBM*, 2018, p. 40-58. revista.ubm.br, <https://doi.org/10.52397/rcubm.v20i39.950>.
- Yoo, Bryan B., e Sarkis K. Mazmanian. "The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut". *Immunity*, vol. 46, no 6, junho de 2017, p. 910-26. PubMed Central, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.05.011>.
- Hooper, Lora V., et al. "Interactions between the microbiota and the immune system". *Science (New York, N.Y.)*, vol. 336, no 6086, junho de 2012, p. 1268-73. PubMed Central, <https://doi.org/10.1126/science.1223490>.
- . *Nature*, v
- Maynard, Craig L., et al. "Reciprocal Interactions of the Intestinal Microbiota and Immune System". *Nature*, vol. 489, no 7415, setembro de 2012, p. 231-41. PubMed Central, <https://doi.org/10.1038/nature11551>.
- Sylvia, Kristyn E., e Gregory E. Demas. "A gut reaction: Microbiome-brain-immune interactions modulate social and affective behaviors". *Hormones and behavior*, vol. 99, março de 2018, p. 41-49. PubMed Central, <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.02.001>.
- Gaboriau-Routhiau, Valérie, e Nadine Cerf-Bensussan. "Microbiote intestinale et développement du système immunitaire". *médecine/sciences*, vol. 32, no 11, novembro de 2016, p. 961-67. www.medecinesciences.org, <https://doi.org/10.1051/medsci/20163211011>.
- Rooks, Michelle G., e Wendy S. Garrett. "Gut microbiota, metabolites and host immunity". *Nature reviews. Immunology*, vol. 16, no 6, maio de 2016, p. 341-52. PubMed Central, <https://doi.org/10.1038/nri.2016.42>.

Referências



Belkaid, Yasmine, e Oliver J. Harrison. "Homeostatic immunity and the microbiota". *Immunity*, vol. 46, no 4, abril de 2017, p. 562–76. PubMed Central, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.04.008>.

La Fata, Giorgio, et al. "Probiotics and the Gut Immune System: Indirect Regulation". *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, vol. 10, no 1, 2018, p. 11–21. PubMed Central, <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9322-6>.

Gensollen, Thomas, et al. "How colonization by microbiota in early life shapes the immune system". *Science (New York, N.Y.)*, vol. 352, no 6285, abril de 2016, p. 539–44. PubMed Central, <https://doi.org/10.1126/science.aad9378>.

Round, June L., e Sarkis K. Mazmanian. "The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease". *Nature reviews. Immunology*, vol. 9, no 5, maio de 2009, p. 313–23. PubMed Central, <https://doi.org/10.1038/nri2515>.

Albenberg, Lindsey G., e Gary D. Wu. "Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions, and Implications for Health and Disease". *Gastroenterology*, vol. 146, no 6, maio de 2014, p. 1564–72. PubMed Central, <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.058>.

Houghteling, Pearl D., e W. Allan Walker. "Why is initial bacterial colonization of the intestine important to the infant's and child's health?" *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, vol. 60, no 3, março de 2015, p. 294–307. PubMed Central, <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000597>.

Mora, J. Rodrigo, et al. "Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage". *Nature reviews. Immunology*, vol. 8, no 9, setembro de 2008, p. 685–98. PubMed Central, <https://doi.org/10.1038/nri2378>.

Cantorna, Margherita T., et al. "Vitamin A and vitamin D regulate the microbial complexity, barrier function and the mucosal immune responses to insure intestinal homeostasis". *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, vol. 54, no 2, abril de 2019, p. 184–92. PubMed Central, <https://doi.org/10.1080/10409238.2019.1611734>.

Referências



Oliveira, Luana de Mendonça, et al. "Impact of Retinoic Acid on Immune Cells and Inflammatory Diseases". *Mediators of Inflammation*, vol. 2018, agosto de 2018, p. 3067126. PubMed Central, <https://doi.org/10.1155/2018/3067126>

Beijer, Marieke R., et al. "Vitamin A and dendritic cell differentiation". *Immunology*, vol. 142, no 1, maio de 2014, p. 39-45. PubMed Central, <https://doi.org/10.1111/imm.12228>.

Carr, Anitra C., e Silvia Maggini. "Vitamin C and Immune Function". *Nutrients*, vol. 9, no 11, novembro de 2017, p. 1211. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/nu9111211>.

Maggini, S., et al. "Essential Role of Vitamin C and Zinc in Child Immunity and Health". *Journal of International Medical Research*, vol. 38, no 2, abril de 2010, p. 386-414. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1177/147323001003800203>.

Thomas, W. R., e P. G. Holt. "Vitamin C and immunity: an assessment of the evidence." *Clinical and Experimental Immunology*, vol. 32, no 2, maio de 1978, p. 370-79. PubMed Central, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1541262/>.

Hemilä, Harri. "Vitamin C, respiratory infections and the immune system". *Trends in Immunology*, vol. 24, no 11, novembro de 2003, p. 579-80. PubMed Central, <https://doi.org/10.1016/j.it.2003.09.004>.

Aranow, Cynthia. "Vitamin D and the Immune System". *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, vol. 59, no 6, agosto de 2011, p. 881-86. PubMed Central, <https://doi.org/10.231/JIM.0b013e31821b8755>.

Priehl, Barbara, et al. "Vitamin D and Immune Function". *Nutrients*, vol. 5, no 7, julho de 2013, p. 2502-21. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/nu5072502>.

Mora, J. Rodrigo, et al. "Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage". *Nature reviews. Immunology*, vol. 8, no 9, setembro de 2008, p. 685-98. PubMed Central, <https://doi.org/10.1038/nri2378>.

Martens, Pieter-Jan, et al. "Vitamin D's Effect on Immune Function". *Nutrients*, vol. 12, no 5, abril de 2020, p. 1248. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/nu12051248>.

Referências



Parolini, Cinzia. "Effects of Fish n-3 PUFAs on Intestinal Microbiota and Immune System". *Marine Drugs*, vol. 17, no 6, junho de 2019, p. 374. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/md17060374>.

Marton, Ledyane Taynara, et al. "Omega Fatty Acids and Inflammatory Bowel Diseases: An Overview". *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 20, no 19, setembro de 2019, p. 4851. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/ijms20194851>.

Watson, H., et al. "A Randomised Trial of the Effect of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplements on the Human Intestinal Microbiota". *Gut*, vol. 67, no 11, setembro de 2017, p. 1974-83. eprints.whiterose.ac.uk, <https://eprints.whiterose.ac.uk/121282/>.

Costantini, Lara, et al. "Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota". *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 18, no 12, dezembro de 2017, p. 2645. PubMed Central, <https://doi.org/10.3390/ijms18122645>.

Azad, Md. Abul Kalam, et al. "Immunomodulatory Effects of Probiotics on Cytokine Profiles". *BioMed Research International*, vol. 2018, outubro de 2018, p. 8063647. PubMed Central, <https://doi.org/10.1155/2018/8063647>.

Frei, Remo, et al. "Prebiotics, Probiotics, Synbiotics, and the Immune System: Experimental Data and Clinical Evidence". *Current Opinion in Gastroenterology*, vol. 31, no 2, janeiro de 2015, p. 153-58. www.zora.uzh.ch, <https://doi.org/10.1097/MOG.000000000000151>.

Maldonado Galdeano, Carolina, et al. "Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System". *Annals of Nutrition and Metabolism*, vol. 74, no 2, 2019, p. 115-24. www.karger.com, <https://doi.org/10.1159/000496426>.

Referências



Zhang, Chen-xing, et al. "Interactions between Intestinal Microflora/Probiotics and the Immune System". *BioMed Research International*, vol. 2019, novembro de 2019, p. 6764919. PubMed Central, <https://doi.org/10.1155/2019/6764919>.

Maynard, Craig L., et al. "Reciprocal Interactions of the Intestinal Microbiota and Immune System". *Nature*, vol. 489, no 7415, setembro de 2012, p. 231-41. PubMed Central, <https://doi.org/10.1038/nature11551>.

Read, Scott A., et al. "The Role of Zinc in Antiviral Immunity". *Advances in Nutrition*, vol. 10, no 4, julho de 2019, p. 696-710. PubMed Central, <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>.

Cherayil, Bobby J., et al. "Iron and intestinal immunity". *Current opinion in gastroenterology*, vol. 27, no 6, outubro de 2011, p. 523-28. PubMed Central, <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e32834a4cd1>.



KARINA
AL ASSAL
nutrição e modulação intestinal