

MICROBIOTA INTESTINAL

em todas as fases da vida



KARINA AL ASSAL
nutrição e modulação intestinal

Índice

01. Introdução.....	03
02. Gestação.....	05
03. Microbiota intestinal do bebê.....	10
04. Microbiota intestinal aos dois anos de vida.....	16
05. Microbiota intestinal de adolescentes e adultos.....	18
06. Microbiota intestinal no envelhecimento.....	26

Introdução

O intestino tem sido considerado um órgão complexo que atua tanto na digestão como apresenta uma complexa relação com diferentes sistemas, tais como endócrino, nervoso, cardiovascular, muscular e reprodutor. Um dos seus principais papéis está relacionado ao desenvolvimento e regulação do sistema imunológico.

Grande parte das funções imunológicas estão associadas a microbiota intestinal, com mais de 1000 espécies que interagem com as células do hospedeiro presentes no intestino. Tem sido considerado o maior órgão linfóide do corpo humano, com cerca de 70% de todas as células do sistema imune.

Através da co-evolução, o corpo humano passou não só a tolerar, mas também a precisar da colonização por microrganismos benéficos, fazendo seu controle através de receptores de reconhecimento de padrões nas mucosas do trato digestivo.

A microbiota se faz necessária ao ponto de que um eventual desequilíbrio entre o sistema imune do hospedeiro e essas colônias de microrganismos, seja considerado um marcador para doenças inflamatórias intestinais, como colite ulcerativa e doença de Crohn.

Isso ocorre pois esses microrganismos atuam como uma barreira contra patógenos, tanto na competição pelos nutrientes disponíveis no trato gastrointestinal como na eliminação direta desses patógenos, e a disbiose se dá por uma ruptura ou um desequilíbrio dessa barreira.

A microbiota é afetada por diversos fatores, como a colonização inicial ao nascimento que depende do tipo de parto, aleitamento materno, alimentação, uso de medicamentos, especialmente antibióticos, prática de exercício físico, conexão com o sistema imunológico e a própria microbiota.

O desequilíbrio na microbiota tem sido caracterizado por um quadro de disbiose, que promove uma inflamação local e sistêmica, promovendo maior risco para o desenvolvimento de doenças metabólicas e autoimunes.

Considera-se uma microbiota saudável aquela com maior diversidade. Contudo alguns filos e sua distribuição na microbiota têm sido relacionados a perfis de indivíduos mais saudáveis, como uma relação maior de Bacteroidetes: Firmicutes, assim como quantidades menores de proteobactérias.

Tendo em vista a importância deste assunto, neste e-book eu vou falar sobre a microbiota intestinal em todas as fases da vida, desde a sua formação e fatores moduladores, sua complexa relação com o sistema imune e sistema nervoso entérico, assim como o papel dos substratos metabólicos dessa microbiota com as estruturas do intestino, e como essas complexas interações modulam a funcionalidade intestinal.



Gestação

a influência materna no estabelecimento da microbiota fetal:

A colonização intestinal ainda no período intra-uterino 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. A microbiota materna durante a gravidez molda a microbiota vaginal e do leite materno, o que irá alterar a microbiota infantil pioneira durante uma janela crítica no desenvolvimento imunológico tanto no útero como também no bebê depois de nascer.

Os microrganismos comensais maternos podem ser translocados do intestino materno para a placenta ou intestino fetal durante a gravidez (eixo da placenta do intestino materno) ou para as glândulas mamárias.

Esses microrganismos afetam o desenvolvimento da imunidade fetal por meio de vários mecanismos, incluindo alterações epigenéticas, liberação de ácidos graxos de cadeia curta e alteração da expressão de citocinas inflamatórias. Em teoria, o intestino fetal pode ser exposto a microrganismos comensais e seus produtos no líquido amniótico deglutido, o que pode, portanto, ser um importante promotor do desenvolvimento imunológico inicial.

Por exemplo, células T CD4 + e T CD8 + de memória podem ser identificadas no final do primeiro trimestre no intestino fetal humano. Células T CD4 de memória em intestinos fetais podem produzir IFN - γ , IL - 2 ou fator de necrose tumoral (TNF) - α , promovendo o desenvolvimento da imunidade intestinal.

Além disso, a exposição fetal precoce a antígenos microbianos maternos pode modular sua imunidade. Bactérias ou metabólitos bacterianos podem ser transferidos para as glândulas mamárias (eixo intestino-leite materno), afetando a colonização intestinal do bebê e o desenvolvimento imunológico contínuo após o parto.

Embora não seja um efeito direto durante a gravidez, a microbiota materna durante a gravidez molda a microbiota vaginal e do leite materno, o que irá alterar a microbiota infantil pioneira durante uma janela crítica no desenvolvimento imunológico.

A formação de uma microbiota ainda dentro do útero parece ser importante para a preparação do feto através do desenvolvimento na tolerância a alergênicos orais e respiratórios.

Estudos mais recentes mostram a presença de material genético bacteriano encontrado no cordão umbilical, no líquido amniótico, na placenta e no mecônio de recém nascidos, evidenciando a formação antenatal da microbiota fetal.

Apesar da existência da barreira epitelial que impede a entrada de bactérias da luz intestinal da mãe para o sistema circulatório, ocorre a captura dessas bactérias por células dendríticas intestinais que as transportam por via sanguínea para as glândulas mamárias e também para a placenta, como na figura 1:

Figura 1: Mecanismo de translocação de bactérias intestinais maternas para a placenta.

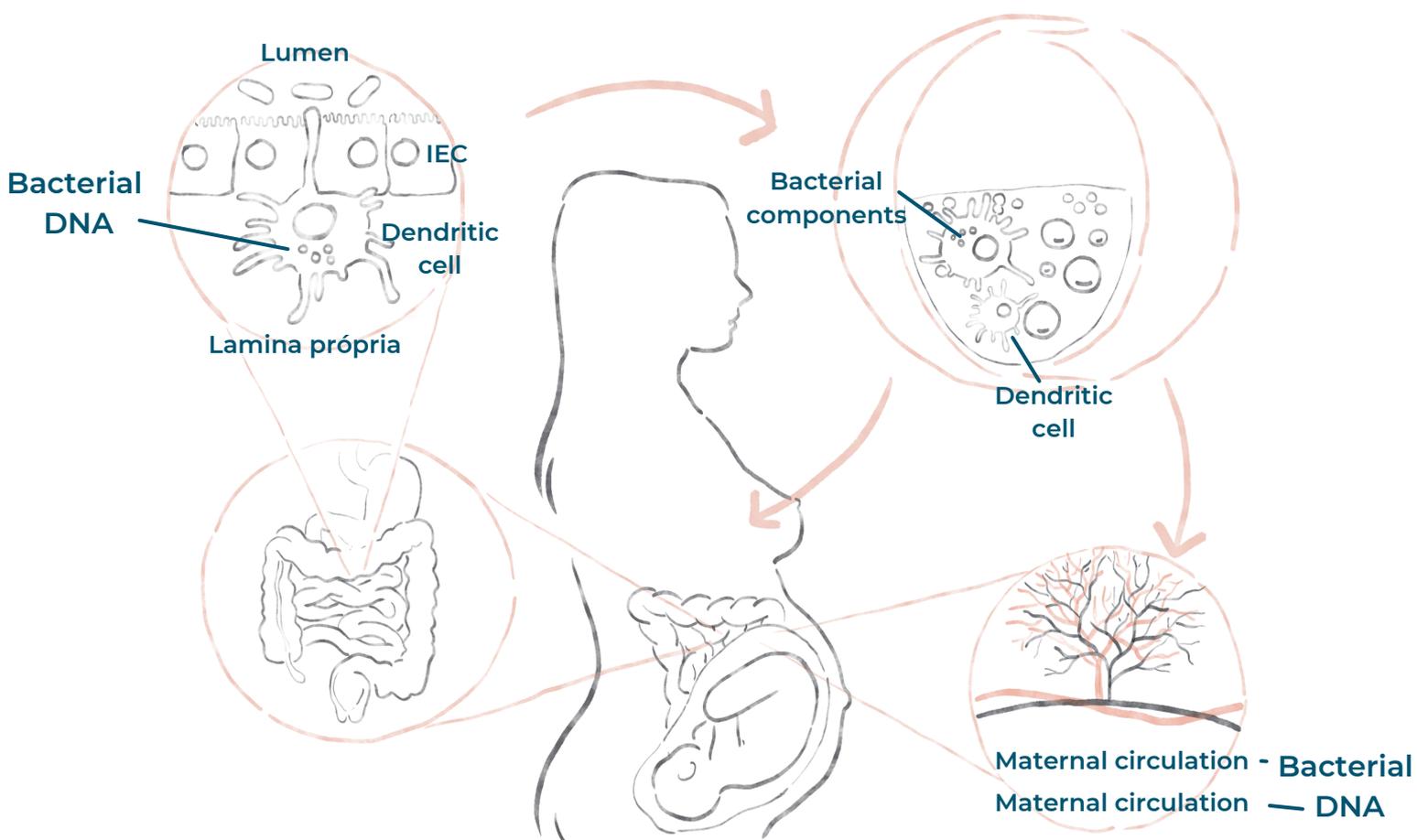
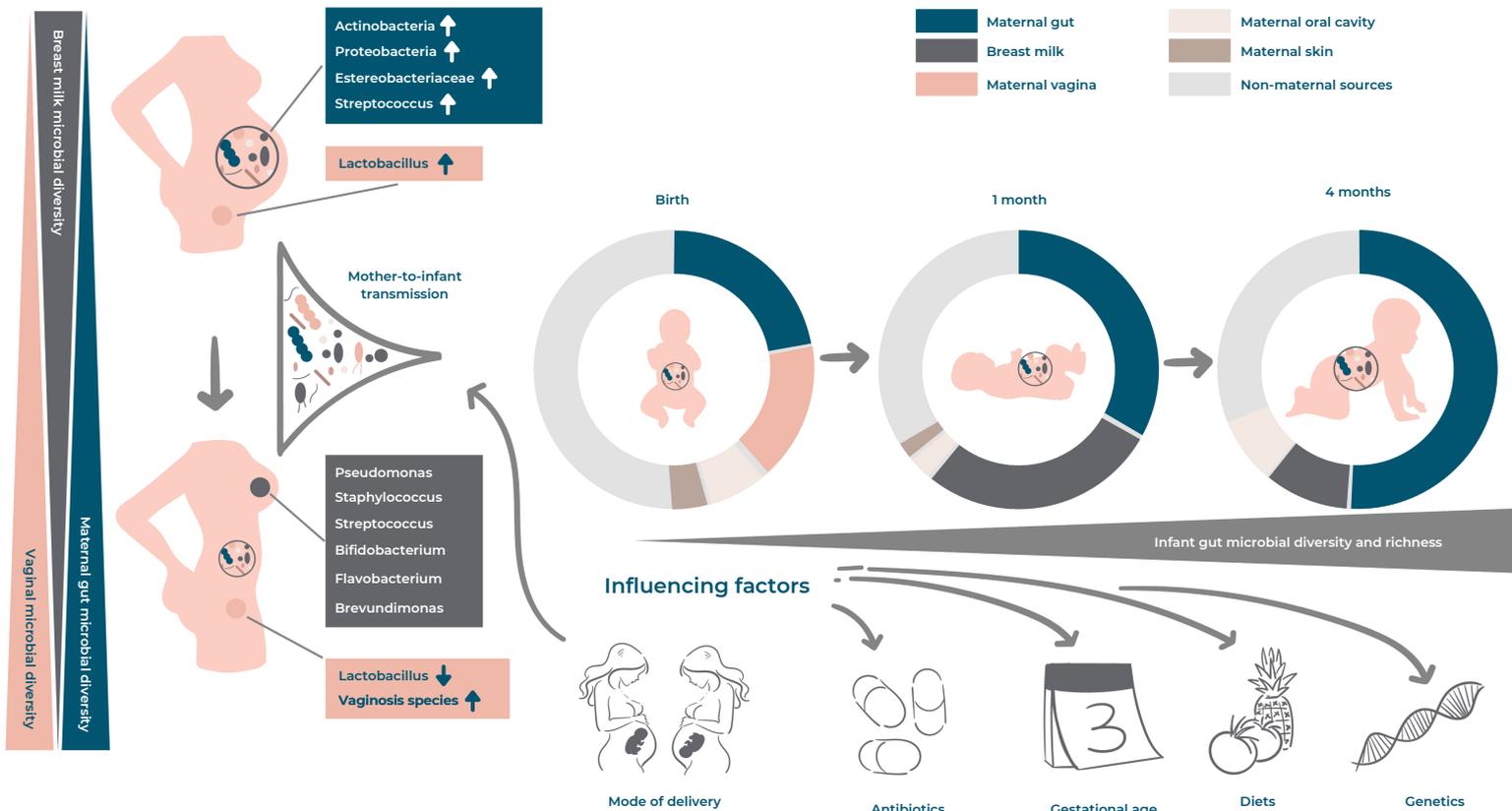


Figura 2: Fatores que influenciam a microbiota do bebê.



A figura 2 ilustra os fatores que podem interferir na constituição da microbiota do bebê, como canal do parto, idade gestacional, uso de antibióticos durante a gestação, a dieta e fatores genéticos.

Também é possível visualizar os mecanismos de transmissão da microbiota materna para o bebê, como o leite materno, transmissão por parto, e transmissão de microbiota intestinal, assim como as bactérias mais destacadas em cada um dos meios de transmissão.

A imagem também destaca a composição dessa microbiota inicial logo no nascimento e nos períodos de 1 e 4 meses, onde pode-se observar que no parto vaginal a porção da microbiota que o bebê adquire da mãe logo ao nascimento é constituída em sua maior parte por uma microbiota semelhante àquela do microbioma vaginal e intestinal da mãe, seguido pelo microbioma oral e o microbioma presente na pele da mãe.

No caso de um parto cesariana, por exemplo, seria possível observar que a porção da microbiota do bebê que se assemelha mais a da pele da mãe.

Considerando que é possível que haja essa transferência de microbiota ainda durante a gestação, a alimentação materna durante a gestação tem papel central na modulação do sistema imune do feto considerando o eixo intestino - placenta.

Microbiota intestinal do bebê

formas de nascimento e aleitamento

A forma de nascimento e o aleitamento são os fatores mais importantes para a formação da microbiota intestinal de um recém-nascido. Outros fatores como o nível de estresse materno, doenças maternas e neonatais, ambiente familiar, nível socioeconômico (estilo de vida e higiene), idade gestacional, dieta (tanto materna quanto do recém-nascido), uso de antibióticos, também podem afetar a constituição do microbioma intestinal do bebê.

A seguir vamos destacar os fatores mais impactantes para a microbiota do bebê:

Tipo de Parto:

O contato direto do recém-nascido com a microbiota materna presente no canal vaginal é um fator determinante para a colonização adequada da microbiota gastrointestinal do bebê ao nascimento. A colonização intestinal ao nascimento é de extrema importância para a saúde do bebê e posteriormente da criança, adolescente e até mesmo para a fase adulta.

A manutenção de uma microbiota saudável protege os bebês contra bactérias patogênicas, além de estimular o sistema imune, e promover a síntese de metabólitos nutricionais relevantes para a saúde na primeira infância. A composição da microbiota intestinal tem seu início ainda no útero e com o passar dos anos podem ocorrer algumas variações, com estabilização por volta dos dois anos de vida.

Estudos indicam que o ambiente intrauterino não é estéril, pois existe uma comunicação materno-fetal da microbiota que ocorre durante a gravidez. Ainda assim, a colonização que ocorre durante o nascimento, de acordo com a via de parto, parece ter impacto na saúde do bebê.

Alguns fatores externos como, tipo de parto, aleitamento materno ou artificial, contaminação ambiental, uso de antibióticos durante a gestação e/ou período neonatal, desenvolvimento do sistema imune e características genéticas, além do ambiente familiar, idade gestacional ao nascimento, dieta materna, higiene ambiental e estilo de vida da família tem impacto nesse momento de colonização intestinal inicial.

Esse processo ocorre por meio de sítios de adesão específicos, que são determinados geneticamente e podem sim sofrer interferências ou até mesmo causar alterações nos receptores de células da mucosa intestinal. As espécies que se encaixam nesse contexto colonizam de forma permanente o intestino e tornam-se a microbiota natural do trato gastrointestinal (TGI) do bebê.

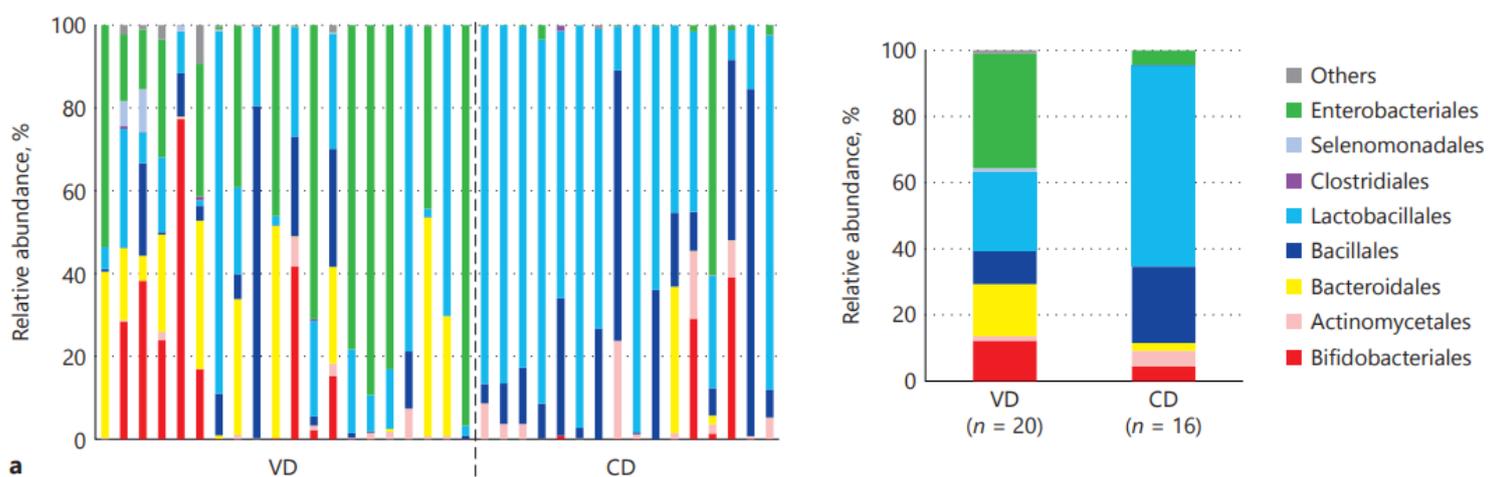
Como já sabemos, a mãe é a primeira fonte de microrganismos da criança. Dessa forma, os bebês que nascem de parto normal entram em contato com as bactérias mais rápido do que os bebês que nasceram de parto cesáreo, uma vez que no parto normal o recém-nascido tem contato direto com a microbiota vaginal materna por meio do canal de parto, onde temos o predomínio de *Lactobacillus* e quando amamentados na primeira hora de vida em sua microbiota irão predominar as bifidobactérias.

Os recém-nascidos amamentados enriquecem a microbiota comensal com bifidobactérias e induzem a inibição de bactérias patogênicas por meio de fatores imunológicos encontrados no leite materno.

Contudo, bebês alimentados com leites artificiais apresentam uma microbiota variada com Bacteroides, enterobactérias, enterococcus e Clostridium sp.

Já aqueles nascidos de parto cesárea, a microbiota tende a ter altos níveis de Staphylococcus, Corynebacterium e Propionibacterium, com baixos níveis ou ausência de bifidobactérias.

Figura 3: Microbiota de bebês com 4 dias de vida nascidos por vias de parto diferentes.



Na figura 3 é possível observar um menor número de bifidobactérias na microbiota de bebês que nasceram por parto cesariana. Além disso, nota-se a menor variedade de bactérias presentes na microbiota dos bebês nascidos de parto cesariana.

Aleitamento:

O leite materno oferece à criança todos os elementos necessários durante os seis primeiros meses de vida, e por isso, deve ser ofertado de forma exclusiva nesse período. As proteínas suspensas são as responsáveis pelo crescimento celular da criança, as proteínas do soro as protegem dos agentes infecciosos, e os carboidratos atuam como fonte de energia e fermentação para as bactérias que estão iniciando a colonização do intestino do bebê.

O leite materno é rico em probióticos, as bactérias encontradas no leite materno pertencem em sua maioria aos gêneros *Lactobacillus*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* e *Bifidobacterium*. Também é rico em fibras prebióticas do tipo oligossacarídeos, de 20 a 23 g/L no colostro e 12 a 13 g/L no leite maduro, que promovem o desenvolvimento de Bifidobactérias, processo chamado efeito bifidogênico.

O leite materno é considerado o alimento perfeito para os bebês, com efeitos biológicos incomparáveis impulsionados pela ação combinada de seus componentes nutricionais e bioativos. Os efeitos positivos da amamentação do ponto de vista nutricional, fisiológico e de desenvolvimento infantil são amplamente conhecidos.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) recomendam o início da amamentação na primeira hora do nascimento e orientam sobre a amamentação exclusiva nos primeiros seis meses de vida, sem qualquer outro alimento ou líquido, incluindo água. Embora a introdução de alimentos complementares seja segura a partir dos seis meses, a OMS e o UNICEF recomendam prosseguir com a amamentação por até dois anos.

O leite humano possui uma infinidade de benefícios à saúde, tanto a curto quanto a longo prazo, ou seja, podemos dizer que o leite materno pode impactar a saúde do indivíduo até a idade adulta. A relação entre a amamentação e a saúde do bebê é baseada em seus componentes nutricionais e não nutricionais que têm diversos papéis.

O leite humano apresenta uma concentração adequada de nutrientes, incluindo carboidratos, proteínas, gorduras, vitaminas, minerais e também água, que juntos garantem uma composição dinâmica, bem desenvolvida para atender às necessidades de crescimento infantil.

Além dos nutrientes, o leite humano contém muitos constituintes bioativos, como imunoglobulinas, fatores de crescimento, microRNAs e oligossacarídeos do leite humano. Estes formam um sistema complexo que liga o estilo de vida da mãe, como dieta e microbiota intestinal, com desfechos no crescimento infantil, microbiota intestinal, imunidade e outras características de desenvolvimento.

A amamentação protege substancialmente contra a morbidade e mortalidade por diarreia, com uma redução de 50% na morbidade e 80-90% na mortalidade e internações hospitalares, em comparação com bebês não amamentados ou amamentados por pouco tempo.

Além de trazer benefícios para o bebê, o aleitamento materno traz vantagens para mãe, pois reduz os riscos de câncer de mama e do endométrio na menopausa.

Mulheres que amamentam apresentam menos osteoporose e menos fratura, retorno ao peso pré-gestacional mais precocemente e menos sangramento uterino pós-parto, conseqüentemente menos anemia, devido a involução uterina mais rápido provocada pela liberação de ocitocina que é provocada pela estimulação da precoce do bebê.

A amamentação proporciona à criança uma respiração correta, mantendo uma boa relação entre as estruturas duras e moles do aparelho estomatognático e proporciona uma adequada postura de língua e vedamento de lábios. Além disso, associada ao mecanismo de sucção, desenvolve os órgãos fonoarticulatórios e a articulação dos sons das palavras, reduzindo a presença de maus hábitos orais e também de patologias fonoaudiológicas.

O ato de amamentar propicia o contato físico entre mãe e bebê, estimulando a pele e os sentidos. Se a amamentação é feita com amor e carinho, sem pressa, o bebê não só sente o conforto de ver suas necessidades satisfeitas, mas também sente o prazer de ser segurado pelos braços de sua mãe, de ouvir sua voz, sentir seu cheiro, perceber seus embalos e carícias.

Microbiota intestinal aos dois anos de vida

como a introdução alimentar influencia o desenvolvimento da microbiota

A introdução de alimentos complementares, por volta dos seis meses de vida, tem um papel importante no desenvolvimento de uma microbiota saudável em bebês, especialmente naqueles que foram amamentados de forma exclusiva. A colonização nos primeiros anos influencia os desfechos de saúde a longo prazo, ou seja, com efeitos até a vida adulta.

A comunidade microbiana do intestino infantil, principalmente bactérias, são considerados importantes para a programação metabólica e imunológica no início da vida, podendo afetar a suscetibilidade do hospedeiro a doenças, por isso nesse período, a alimentação é um fator importante que contribui para as diferenças na microbiota intestinal.

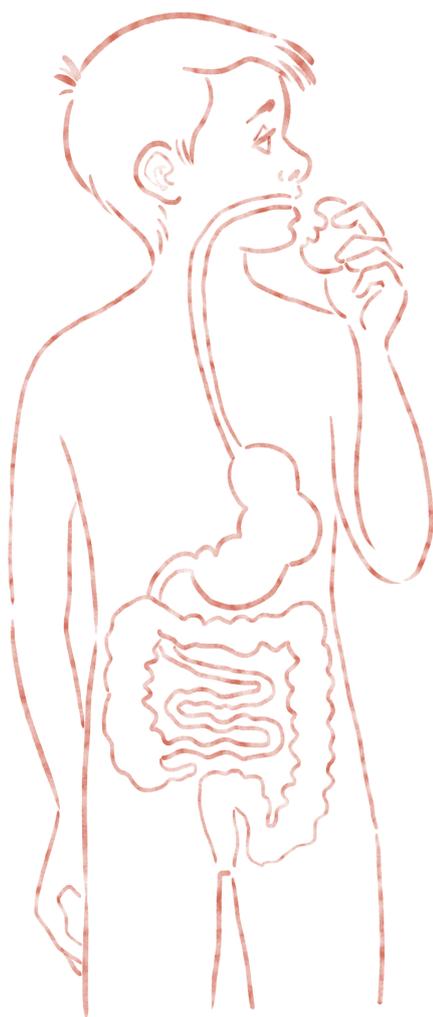
A dieta é um dos fatores mais importantes que afetam diretamente a composição e o metabolismo da microbiota. Por exemplo, a diversidade alimentar pode aumentar os substratos disponíveis para a microbiota intestinal, aumentando assim a diversidade microbiana, o que está associado a um bom estado de saúde.

No entanto, a crescente dependência de alimentos ultraprocessados e processados desafiam a relação simbiótica estabelecida com os microrganismos residentes e diminui a diversidade da microbiota intestinal, o que pode gerar hipersensibilidades alimentares.

O efeito biológico benéfico da dieta sobre a microbiota é atribuído aos componentes prebióticos. A atuação desses componentes se manifestam como fontes de combustível para a fermentação seletiva por microrganismos que promovem a saúde do trato gastrointestinal, que são necessários para proteger contra patógenos ou para melhorar a função de barreira intestinal, orquestrar as vias imunológicas e influenciar também a função cerebral.

Os alimentos in natura, integrais, ricos em fibras alimentares e fitoquímicos devem ser os alimentos preferencialmente escolhidos para uma modulação intestinal adequada.

Benefícios potenciais dos prebióticos para a saúde da criança.



- Reduz cólicas
- Minimiza infecções
- Estimula o peristaltismo
- Reduz a produção de gases abdominais
- Melhora a frequência e consistência das fezes

Microbiota intestinal de adolescentes e adultos

fatores dietéticos, medicamentos e exercício físico

Fatores dietéticos

Uma boa colonização na infância é muito importante para uma boa saúde futura, tanto na adolescência quanto na vida adulta, e sua manutenção diária pode reduzir a proliferação e disseminação de bactérias patogênicas.

Não existe uma composição padrão da microbiota intestinal, uma vez que é diferente para cada indivíduo. De fato, a microbiota intestinal humana é caracterizada por uma variabilidade que tem como determinante os hábitos de vida e dieta. Uma comunidade microbiana rica e diversa leva a uma composição da microbiota intestinal bem equilibrada e saudável.

A dieta é um dos principais moduladores da composição da microbiota intestinal que influencia diretamente a homeostase do hospedeiro e nos processos biológicos, por isso uma das formas de fazer a manutenção da microbiota intestinal para que continue saudável ou a torne saudável são os hábitos alimentares, pois todos os componentes dietéticos que comemos (ou não comemos) podem desempenhar um papel crucial na formação da composição da microbiota intestinal.

Componentes alimentares que favorecem uma modulação positiva da microbiota:

- **Vitaminas e minerais:**

Vitaminas e minerais desempenham função na regulação do metabolismo energético, no crescimento, na diferenciação celular e nas funções imunológicas.

Um exemplo são as vitaminas antioxidantes, como os carotenóides, responsáveis pelas cores amarela, laranja e vermelha de muitas frutas e vegetais, que essas vitaminas podem influenciar a composição da microbiota intestinal por possuir ação anti-inflamatória.

- **Fibras:**

Existem dois tipos de fibras, as insolúveis e as solúveis. Ambas possuem seus benefícios, porém as solúveis são facilmente fermentadas por bactérias no cólon, o que as tornam mais interessantes para a modulação da microbiota.

As fibras solúveis podem ser encontradas na aveia, na maçã e no feijão. Estão envolvidas no equilíbrio microbiota pois estimulam a proliferação e diferenciação das células epiteliais, a absorção de sais e água, a manutenção da integridade da mucosa, o que diminui a inflamação local.

Além disso as fibras fermentáveis podem exercer outros efeitos benéficos, desempenhando um papel crucial na regulação epigenética e atuando como agentes anticâncer, aumentando o tempo de trânsito intestinal e conseqüentemente a saciedade.

- **Prebióticos:**

Os prebióticos são ingredientes alimentares não digeríveis (pelo hospedeiro) que têm um efeito benéfico por meio de seu metabolismo seletivo no trato intestinal, favorecendo o crescimento de bactérias probióticas.

O impacto dos probióticos, reside no compartilhamento de genes e metabólitos com a microbiota, influenciando diretamente as células epiteliais e imunológicas e no equilíbrio da microbiota intestinal.

Alimentos que são fontes prebióticas: frutas, legumes, aveia, feijões, ervilha, lentilha, grão de bico, banana, aspargos, alho, cebola, alho poró, entre outros.



Banana



Melancia



Cenoura



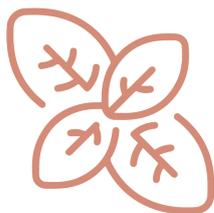
Cogumelo



Abacate



Tomate



Manjericão



Laranja

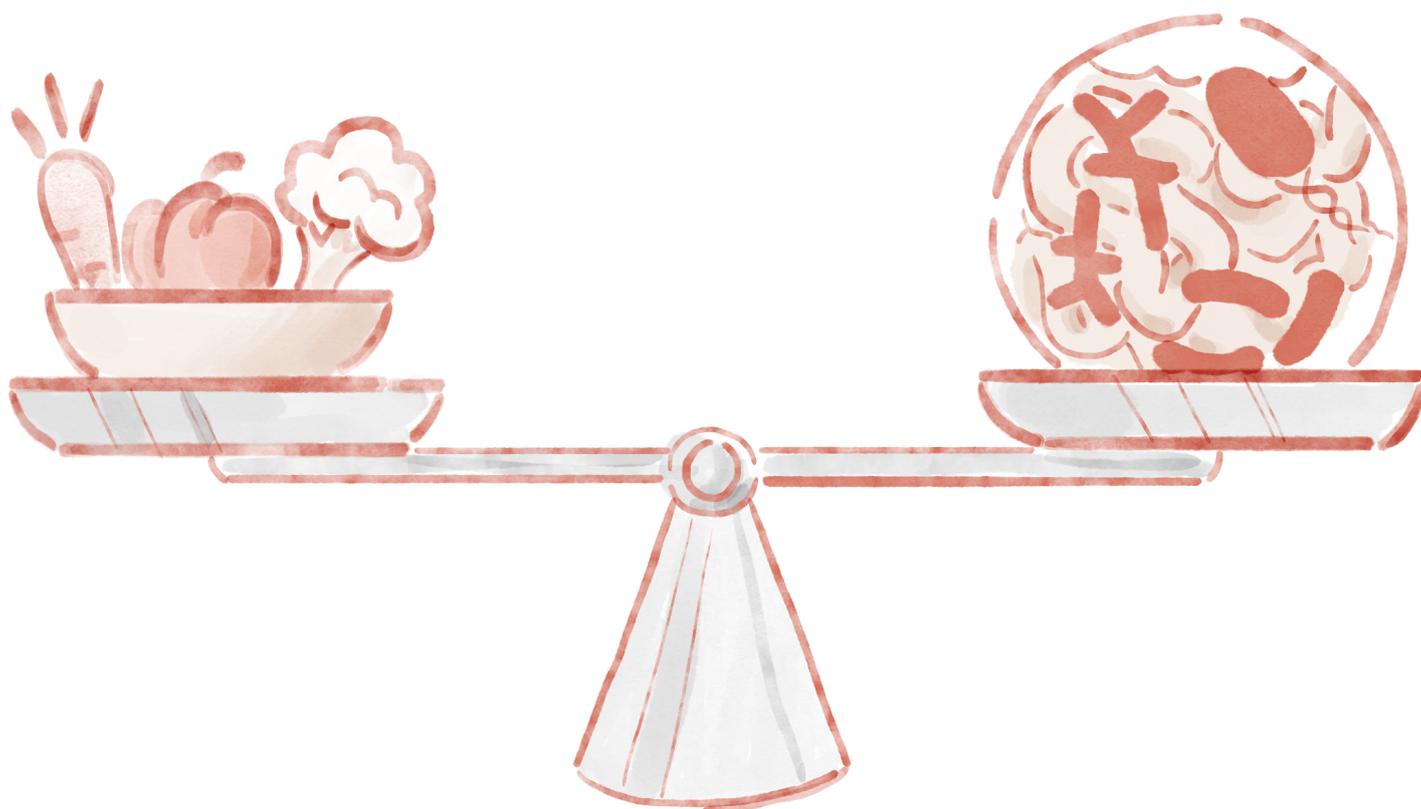


Brócolis

Em contrapartida, existem alimentos que alteram a homeostase imunológica intestinal e levam ao aumento da vulnerabilidade à inflamações.

A dieta ocidental, baseada em alimentos ultraprocessados, com grande concentração de aditivos alimentares, como adoçantes não nutritivos e emulsificantes aprovados para uso alimentar pela indústria, tem impacto negativo na saúde intestinal. Adoçantes e corantes artificiais são incorporados a quase todos os alimentos processados, muitas vezes para ajudar na estabilidade e no prazo de validade, e para melhorar o sabor e a textura.

Muitos estudos mostraram que o consumo de produtos alimentícios industriais pode alterar a microbiota intestinal e induzir efeitos adversos mediados pela microbiota no hospedeiro.



- **Exercício físico:**

Outra maneira de manter a microbiota saudável é o exercício físico, isso porque o exercício moderado pode modular positivamente a microbiota intestinal.

A lista crescente de benefícios à saúde relatados com o exercício inclui: prevenção do câncer de cólon e tratamento do diabetes, síndrome do intestino irritável e depressão.

O treinamento físico também aumenta os ácidos graxos de cadeia curta no intestino, que servem como fonte de energia para uma variedade de tecidos e podem reduzir a inflamação, melhorar a sensibilidade à insulina e alterar a morfologia do sistema nervoso central.

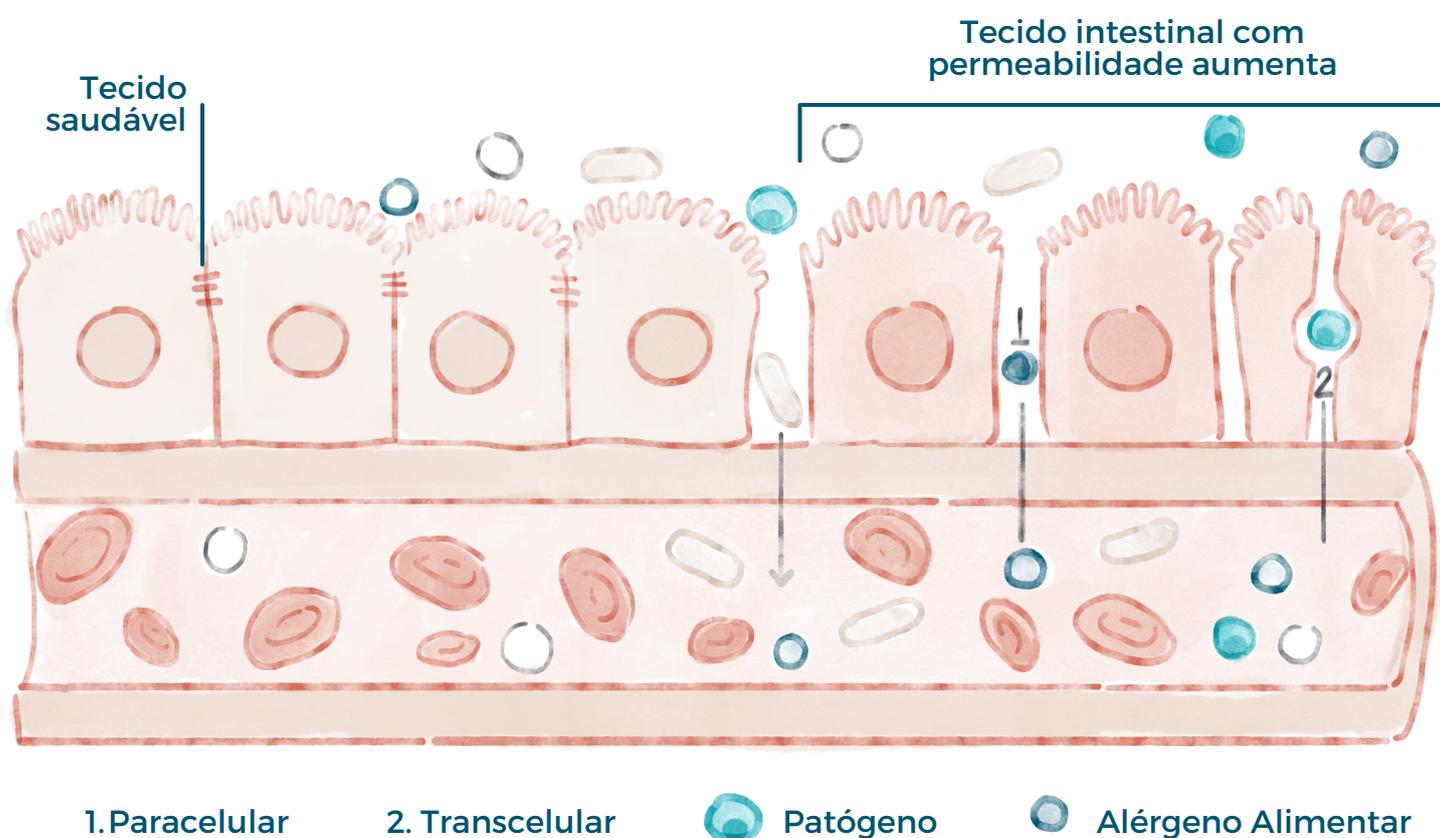
A interação que o exercício regular promove entre cérebro-intestino está relacionada a uma diversidade de respostas biológicas. Um exemplo, é o aumento do tônus vagal, uma estrutura do intestino que é anti-inflamatório e imunomodulador.

Além disso, é ele responsável também por regular vários processos homeostáticos, incluindo apetite, saciedade e digestão. Outros benefícios estão associados a um menor grau de permeabilidade intestinal, preservação da espessura da mucosa e menores taxas de translocação bacteriana, juntamente com a regulação positiva da produção de proteínas antimicrobianas e expressão gênica no tecido intestinal.

Porém o exercício excessivo prolongado tem uma influência deletéria na função intestinal. O exercício intenso redistribui o sangue da circulação do sistema gastrointestinal para os tecidos que respiram ativamente.

A baixa irrigação sanguínea intestinal prolongada prejudica a homeostase da mucosa e pode causar lesão de enterócitos, podendo ocorrer isquemia intestinal, particularmente no quadro de desidratação, manifestando-se como cólicas abdominais, diarreia ou, ocasionalmente, diarreia com sangue.

Como resultado, ocorre um aumento da permeabilidade intestinal o que torna a mucosa intestinal suscetível à translocação de endotoxinas.



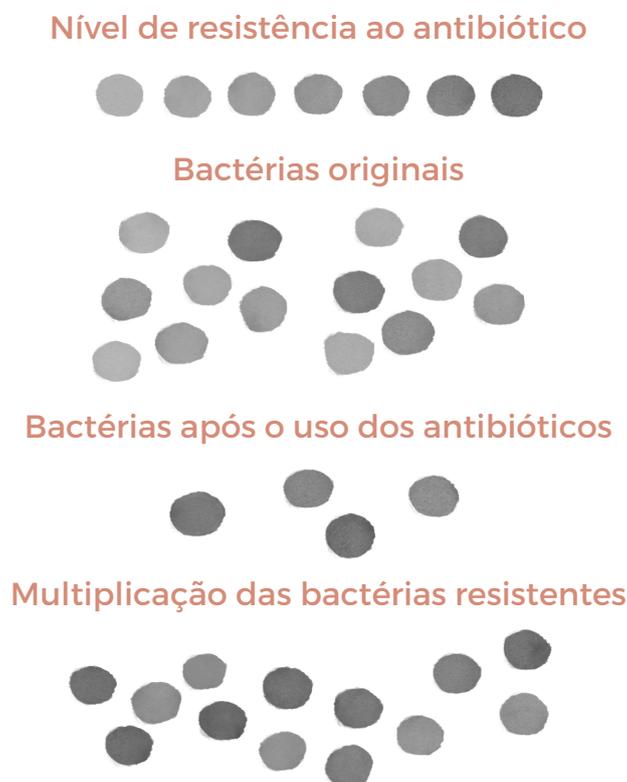
A prescrição segura de exercícios é cada vez mais reconhecida como um tratamento eficaz para distúrbios gastrointestinais como síndrome do intestino irritável e doenças inflamatórias intestinais, pois apresenta potencial feito no eixo músculo -cérebro-intestino

- **Medicamentos:**

Para manter uma microbiota saudável, também é importante observar o uso de medicamentos, pois podem influenciar na composição microbiana intestinal negativamente.

Medicamentos como antibióticos permanecem com seus efeitos por longos períodos no corpo humano e geram alterações na microbiota intestinal, isso acarreta uma pressão para a seleção de bactérias, destacando as comunidades bacterianas mais sensíveis que são destruídas com a medicação e os que sobrevivem se destacam como resistentes, que atuam impedindo o crescimento ou causando a morte das bactérias sensíveis, com isso, ocorre a extensão e a persistência dos antibióticos sobre a microbiota intestinal.

Isso promove a seleção de bactérias multirresistentes, como por exemplo as enterobactérias, resistentes aos antibióticos.



Outro medicamento são os inibidores da bomba de prótons, usados no tratamento do refluxo gastroesofágico e na prevenção de úlceras gástricas, estão entre os remédios mais usados no mundo.

Um representante conhecido da classe é o Omeprazol. Seu uso pode alterar a microbiota pois aumenta o risco de infecções entéricas causadas por *Clostridium difficile*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp e *Campylobacter* spp.

Além disso, o uso desses medicamentos reduz a acidez do estômago alterando a digestão de alimentos, especialmente proteicos, o que favorece ao desenvolvimento de supercrescimento bacteriano (SIBO).

Esses são somente dois exemplos, mas o mau uso de medicamentos em geral, principalmente sem recomendação médica, pode alterar a composição da microbiota e consequentemente realizar desequilíbrio e diminuição na diversidade da comunidade bacteriana e aumento de certos gêneros e espécies que podem causar disbiose.

Porém, quando o uso de medicamentos é necessário e recomendado por um médico, a alimentação balanceada, associada a um estilo de vida equilibrado que considere tempo adequado de sono, atividade física e bem-estar, podem auxiliar em uma microbiota mais saudável.

Microbiota intestinal no envelhecimento

principais alterações e implicações metabólicas

Sabe-se que durante o processo de envelhecimento diversas mudanças ocorrem no organismo, o trato gastrointestinal também sofre essas mudanças, sendo algumas delas: degeneração do sistema nervoso entérico, alteração da motilidade do intestino e da barreira mucosa com redução da função de defesa, o que, por si só, já pode ser responsável por várias patologias.

Essas funções geram uma mudança na microbiota intestinal (conjunto de microrganismos presentes no organismo humano), com consequências no eixo intestino-cérebro. Essas alterações na composição da microbiota intestinal têm sido associadas a doenças inflamatórias do intestino, distúrbios metabólicos, diabetes, doenças cardiovasculares, câncer colorretal, constipação intestinal e fragilidades que podem ocorrer no idoso.

A microbiota tem um papel muito importante nos mecanismos de defesa contra bactérias patogênicas, mas em idosos, ocorre um declínio nas funções corpóreas, e com isso, o sistema imunológico é diretamente afetado, podendo resultar na instalação de infecções oportunistas, que vulnerabiliza ainda mais o idoso e o deixa mais suscetível a doenças e problemas agravantes na saúde.

Foi observado que bactérias como Actinobacteria e Bifidobacterium, responsáveis por diminuir as respostas pró-inflamatórias, diminuem com a idade; já a Proteobacteria, que é um grupo de bactérias indutoras de inflamação, aumentam com a idade.

A perda de paladar, olfato e perda de apetite em pessoas de maior idade se justifica como uma consequência da diminuição no número de bacteroides e bifidobactérias no envelhecimento. As mudanças na microbiota intestinal relacionadas à idade iniciam após uma idade determinada geneticamente e ambientalmente (geralmente, após os 65 anos), dependendo de características individuais relacionadas à raça, etnia, uso de drogas, estilo de vida, hábitos alimentares, uso de antibióticos, estresse e estado imunológico, aumentando o número de microrganismos nocivos à saúde.

Além dos fatores citados acima, a disbiose pode ser considerado como um fator desencadeante para disfunções na microbiota; disbiose é a redução das colônias de bacteroides, bifidobacteria e crescimento de anaeróbios facultativos, aumentando as bactérias patogênicas e diminuindo as que auxiliam no processo de homeostase; ou seja, o desequilíbrio entre bactérias protetoras e patogênicas.

A disbiose pode causar a multiplicação de bactérias patogênicas e, conseqüentemente, a produção de toxinas metabólicas que podem exacerbar os processos inflamatórios. As possíveis causas da disbiose são a má alimentação, a idade avançada, o estresse, a má digestão, o tempo de trânsito intestinal, o PH intestinal, entre outros.

Como já mencionado, no envelhecimento, pode ocorrer uma redução das colônias de bacteroides, bifidobactérias e uma menor produção de ácidos graxos de cadeia curta, e também o crescimento de anaeróbios facultativos, como fusobactérias, clostrídeos, eubactérias e maior atividade proteolítica.

Essas variações podem ser atribuídas à dieta, pois os alimentos consumidos servirão de combustível para as bactérias intestinais. Logo, uma dieta e hábitos inadequados poderão contribuir para o aparecimento da disbiose.

A diversidade diminuída em comparação a pessoas mais jovens é algo característico na composição da microbiota intestinal dos idosos, além de uma abundância reduzida de espécies produzindo butirato e a presença de patógenos potenciais no organismo.

O uso de suplementos alimentares como os prebióticos e os probióticos estão sendo analisados como ações preventivas e terapêuticas, a ingestão regular destes suplementos está associada com uma maior produção de enterobactérias protetoras como os lactobacilos e as bifidobactérias.

Os probióticos e prebióticos estão presentes na alimentação e atuam na manutenção da microbiota intestinal, gerando efeitos benéficos. Esses suplementos fazem com que as bifidobactérias produzam sais orgânicos, estimulando o peristaltismo, acelerando o trânsito intestinal e melhorando a constipação intestinal.

A baixa qualidade da dieta de pessoas idosas, juntamente com a atividade física diminuída, provoca uma diminuição da motilidade intestinal, alteração na fermentação bacteriana reduzida e uma microbiota fecal menos diversa. Isso é mais comum em idosos que vivem em instituições de longa permanência, por ter uma menor variabilidade dos alimentos.

Essa baixa qualidade da dieta se refere a inadequação na ingestão calórica, de macro e micronutrientes, e do consumo insuficiente de fibras, devido ao baixo consumo de frutas.

As mudanças fisiológicas e metabólicas que ocorrem durante o envelhecimento fazem com que o idoso se torne mais suscetível a quadros de desnutrição e deficiências nutricionais, ocasionando diminuição da força, fadiga, perda da autonomia e da qualidade de vida. Um dos fatores que podem favorecer o desenvolvimento desses quadros é o isolamento social decorrente da COVID-19.

A microbiota possui um papel muito importante no metabolismo de xenobióticos (compostos químicos estranhos ao corpo humano, como fármacos, pesticidas, plásticos, etc.), desta forma, a microbiota consegue converter fármacos inativos (pró-fármacos) em formas ativas, como no caso da sulfassalazina, usada no tratamento de colite ulcerosa.

A microbiota também pode codificar enzimas que destoxificam os xenobióticos, resultando em alterações na eficácia e na toxicidade do fármaco. Sendo assim, é possível que a microbiota do idoso já não consiga processar os fármacos da mesma forma que uma microbiota jovem, podendo não converter corretamente formas inativas ou falhando em detoxificar os xenobióticos.

A modulação da microbiota intestinal pode ajudar a facilitar o processo de envelhecimento fisiológico e não patológico, e talvez, contrastar a progressão dos mecanismos degenerativos. Espera-se que essas intervenções possam ser benéficas para idosos, em especial, como efeito direto e indireto sobre a resposta imune, podendo modificar o risco de doenças infecciosas que são frequentemente observadas nos idosos, reduzindo indiretamente a hospitalização e cuidados a longo prazo. Saudável e, portanto, a restauração dessa homeostase é um suporte para a longevidade humana.

Estudos sobre a microbiota dos idosos encontraram uma composição peculiarmente diferente na composição intestinal observada em jovens adultos, especialmente nas proporções de *Bacteroides* spp. e grupos *Clostridium*, o que pode estar associado com a ocorrência da maior gama de morbidades relacionadas com o avançar da idade e o subsequente uso de medicamentos para tratá-los. O eixo cérebro-intestino-microbiota é um sistema de comunicação bidirecional no qual possibilita que microrganismos se comuniquem com o cérebro e o cérebro com o intestino.

Estudos pré-clínicos apontaram o nervo vago como uma chave de comunicação neural entre os microrganismos intestinais e efeitos comportamentais.

A microbiota intestinal também orchestra os principais neurotransmissores centrais, como a serotonina, alterando os índices de precursores. Por exemplo, *Bifidobacterium infantis* instiga a elevação dos níveis plasmáticos de triptofano, influenciando, desta forma, a transmissão da serotonina central.

A biossíntese e a liberação de neurotransmissores por bactérias tem sido relatado em *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* spp, por produzirem ácido gama-aminobutírico (GABA); *Escherichia*, *Saccharomyces* spp e *Bacillus*, por sintetizar noradrenalina; *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* e *Enterococcus* spp podem produzir serotonina; *Bacillus* é capaz de produzir dopamina; e *Lactobacillus* pode produzir acetilcolina.

Esses neurotransmissores sintetizados a partir de microrganismos eventualmente podem atravessar o intestino, embora seja pouco provável que estes neurotransmissores influenciam diretamente a função cerebral.

A disbiose do microbioma intestinal, frequentemente acompanhada por fungos, produz e libera conjuntamente, por exemplo, neurotransmissores e mediadores pró-inflamatórios.

As moléculas acima provavelmente aumentam a permeabilidade da mucosa intestinal e da barreira hematoencefálica, e isso intensifica significativamente a reação neuro inflamatória e a geração e deposição de amilóide no cérebro.

As anormalidades acima associadas à disbiose permitem a entrada de uma grande quantidade de amiloides bacterianos, lipopolissacarídeos e outras moléculas no sistema circulatório periférico e da circulação periférica para o cérebro.

É mais provável que a disbiose associada a moléculas tóxicas possa causar ou apoiar processos neurodegenerativos, por meio de distúrbios do sistema imunológico, que estão associados à síntese excessiva e acúmulo de amilóide, deposição de proteína tau disfuncional e indução de neuro inflamação crônica no tecido cerebral.

Isso confirma as observações associadas a mudanças neuropatológicas no cérebro de pacientes com doença de Alzheimer.

A troca bidirecional de informações entre o microbioma intestinal e o cérebro sugere que o conteúdo intestinal pode afetar o desenvolvimento, a maturação, a atividade cognitiva, as funções e a saúde do cérebro. Devemos enfatizar com alta probabilidade que bactérias e fungos do intestino podem causar neuro inflamação e reações autoimunes durante o envelhecimento e o desenvolvimento da doença de Alzheimer.



Referências

COELHO, Rute Irina Costa Cavaco Kittler et al. Impacto do microbioma intestinal na ação dos medicamentos. 2020. Tese de Doutorado.

CONRADO, Bruna Ágata et al. Disbiose Intestinal em idosos e aplicabilidade dos probióticos e prebióticos. Cadernos UniFOA, v. 13, n. 36, p. 71-78, 2018.

Dahl WJ, Rivero Mendoza D, Lambert JM. Dieta, nutrientes e microbioma. Prog Mol Biol Transl Sei. 2020; 171: 237-263. doi: 10.1016 / bs.pmbts.2020.04.006. Epub 2020, 25 de abril. PMID: 32475524

Daniel A Medina, Francisco Pinto, Veronica Ortuzar, Daniel Garrido, Simulação e modelagem de mudanças dietéticas no microbioma intestinal infantil, FEMS Microbiology Ecology , Volume 94, Issue 9, September 2018, fiy140, <https://doi.org/10.1093/femsec/fiy140>

FERNANDES, Tadeu Fernando. Impactos da microbiota intestinal na saúde do lactente e da criança em curto e longo prazo. International Journal of Nutrology, v. 10, n. S 01, p. S335-S342, 2017.

WEISS, G. Adrienne; HENNET, Thierry. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. Cellular and Molecular Life Sciences, v. 74, n. 16, p. 2959-2977, 2017.

AKAGAWA, Shohei et al. Effect of delivery mode and nutrition on gut microbiota in neonates. Annals of Nutrition and Metabolism, v. 74, n. 2, p. 132-139, 2019.

FIGUEIREDO, M. C. F. de; ARAÚJO, D. S.; NASCIMENTO, J. M. F. do; MOURA, F. V. P. de; SILVA, T. R.; BARROS, F. D. D.; MEDEIROS, S. R. A.; OLIVEIRA, V. A. de; SOUSA, A. C. P.; PEREIRA-FREIRE, J. A. Effects from probiotics about the intestinal microbiota and metabolism in seniors. *Research, Society and Development*, [S. l.], v. 9, n. 4, p. e133942969, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i4.2969

GOMES, Patrícia Carneiro; DA COSTA MAYNARD, Dayanne. Relação entre o hábito alimentar, consumo de probiótico e prebiótico no perfil da microbiota intestinal: Revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 9, n. 8, p. e718986101-e718986101, 2020.

Miqdady M, Al Mistarihi J, Azaz A, Rawat D. Prebiotics in the Infant Microbiome: The Past, Present, and Future. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. Janeiro de 2020; 23 (1): 1-14. doi: 10.5223 / pghn.2020.23.1.1. Epub 2020, 9 de janeiro. PMID: 31988871; PMCID: PMC6966216.

Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019 Oct 7;11(10):2393. doi: 10.3390/nu11102393. PMID: 31591348; PMCID: PMC6835969.

Stewart, CJ, Ajami, NJ, O'Brien, JL et al. Desenvolvimento temporal do microbioma intestinal na primeira infância do estudo TEDDY. *Nature* 562, 583–588 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>

Mangiola F, Nicoletti A, Gasbarrini A, Ponziani FR. Gut microbiota and aging. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018 Nov;22(21):7404-7413. doi: 10.26355/eurrev_201811_16280. PMID: 30468488.

Iwauchi M, Horigome A, Ishikawa K, Mikuni A, Nakano M, Xiao JZ, Odamaki T, Hironaka S. Relationship between oral and gut microbiota in elderly people. *Immun Inflamm Dis*. 2019 Sep;7(3):229-236. doi: 10.1002/iid3.266. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31305026; PMCID: PMC6688080.