

O papel do intestino nas doenças dermatológicas: Revisão de literatura

The role of gut in dermatological diseases: A literature review

Resumo

Introdução A pele e o intestino, como órgãos de interface, possuem um balanço harmonioso de diversas comunidades microbianas indispensáveis para manter a homeostase. Por tanto, não é de se surpreender que alterações a nível intestinal expressem manifestações cutâneas.

Objetivos Este trabalho teve como objetivo fazer uma revisão de literatura para entender os mecanismos envolvidos na disfunção intestinal com as doenças dermatológicas, e formular estratégias para reestabelecer a saúde da pele desde uma visão integrativa.

Materiais / Sujeitos e Métodos Foram revisados artigos e literaturas científicas nas bases de dados online PubMed e Scielo, datados entre 2001 e 2019, em inglês e português, submetidos aos descritores “eixo intestino pele” “doenças autoimunes”, “microbiota”, “disbiose”.

Resultados A microbiota intestinal é responsável pela síntese e absorção de nutrientes, neurotransmissores, proteção contra patógenos e seus metabolitos tóxicos, e por modular a expressão de proteínas inflamatórias influenciando a resposta imunológica na pele quando alterada.

Conclusões Demonstrou-se a importância da dieta, o uso de medicamentos, o estresse psicossocial e a interação com o meio ambiente, como fatores que podem afetar o equilíbrio da pele. O entendimento destes mecanismos resultará em diferentes estratégias para modular as populações microbianas e promover a saúde.

Abstract *The skin and gut, as interface organs, are in harmonious balance of several microbial communities, indispensable for maintaining homeostasis. Therefore, it's not surprising that intestinal alterations express cutaneous manifestations. We aimed to review the literature to understand the mechanisms involved in intestinal dysfunction with dermatological diseases, and to formulate strategies to reestablish skin health from an integrative point of view. Scientific literature was reviewed in PubMed and Scielo databases, between 2001 and 2019. The gut microbiota is responsible of nutrients and neurotransmitters synthesis and absorption, protection against pathogens and their toxic metabolites, and for modulating the expression of inflammatory proteins directly influencing skin immune response. Its composition and function depend on internal and mainly external factors. It's been demonstrated the importance of diet, medication intake, psychosocial stress and environmental interaction as gut dysfunction factors that can affect skin balance. Understanding these mechanisms will result in different strategies for modulating microbial populations and promoting health.*

Autor/Coautor/Orientador

Paola Andrea Calatayud
Pós-graduanda – Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Lívia Maria Rolim
Pós-graduanda – Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Maria Alice Soranz
Pós-graduanda – Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Evelyn del Santo
Pós-graduanda – Dermatologia
Faculdades BWS
Brasil

Margareth Dutra
Orientadora – Dermatologista
Faculdades BWS
Brasil

Palavras-chave

Eixo Intestino Pele. Doenças autoimunes. Microbiota. Disbiose.

Keywords

Gut skin axis. Autoimmune diseases. Microbiota. Dysbiosis.

INTRODUÇÃO

A pele e o intestino são muito semelhantes, ambos contêm rico suprimento vascular, diversas comunidades microbianas e atuam como interfaces vitais entre o corpo humano interno e o ambiente externo. Pensa-se que muitas funções digestivas foram "delegadas" à microbiota intestinal ao longo da evolução. Nessa relação simbiótica, certos micróbios intestinais decompõem os alimentos para fornecer ao hospedeiro vitaminas essenciais, ácidos graxos e outros nutrientes que, de outra forma, não conseguiria extrair. No entanto, o papel da microbiota se estende muito além da digestão: a comunidade de micróbios está em troca contínua com as células da parede intestinal e além, informando nosso sistema imunológico e afetando a permeabilidade intestinal, hormônios e inflamação²². Embora as bactérias sejam um componente importante da microbiota humana, vírus, fungos e arqueias também são membros importantes da comunidade, com efeitos potenciais na saúde humana^{7,13,14}.

Cada indivíduo possui um ecossistema intestinal único e altamente dinâmico, que depende de interações complexas entre fatores genéticos e ambientais, como o modo de nascimento (parto normal ou cesariana), idade e hábitos alimentares, o que resulta numa grande variabilidade intra e interindividual^{10,12}. Porém, existem semelhanças na composição e funções microbianas entre indivíduos saudáveis assim como entre portadores de algumas doenças, sugerindo assim a necessidade de uma microbiota primordial para a manutenção da saúde do hospedeiro^{12,17,19}.

Calcula-se que, na microbiota intestinal, existam cerca de 1.000 espécies, entre bactérias, fungos, arqueia e vírus. A quantidade de microbiota intestinal (mais de 100 trilhões de células) excede em muito o número de células somáticas que constituem nosso corpo (~60 trilhões de células), constituindo acima de 60% das células que formam nosso organismo^{1,6}. Os microrganismos representariam 1 a 3% da massa corporal total (para um adulto de 80 kg, isso significa 0.8 a 2.4 kg de bactérias). Estudos de metagenômica indicam que, somente no intestino, existem 3,3 milhões de genes, 150 vezes mais, em comparação com 22.000 genes presentes no genoma humano. Em termos de seu próprio genoma, os humanos são 99,9% idênticos entre si,

enquanto a microbiota de cada indivíduo pode ser 80-90% diferente uma da outra, o que leva a muitos a chamar a microbiota de verdadeira impressão digital^{15,16,20}.

Nos adultos, 90% das bactérias são Firmicutes (Bacilli, Clostridia e Mollicutes) e Bacteroidetes (Flavobacteria e Sphingobacteria), seguido de Actinobacterias (Bifidobacteria) e Proteobacterias (Enterobacteria)¹. E em mínima quantidade, Synergistetes, Verrucomicrobia, Fusobacteria e Euryarchaeota^{18,19}. Geralmente, o recém-nascido que permanece em contato com a mãe e recebe aleitamento natural é colonizado na pele e mucosas principalmente por *Streptococcus a-hemolítico* e *Staphylococcus coagulase(-)* (pele, mucosa respiratória alta, coto umbilical) e por lactobacilos, outros anaeróbios e *E.Coli* (trato gastrintestinal). Também há colonização por *C. Albicans* (trato gastrintestinal, vagina, períneo) e *Staphylococcus Aureus* (pele e mucosas). Os lactentes apresentam maior variabilidade microbiana, abrigando menos espécies com menor estabilidade. Entre os 2 e 3 anos, o ecossistema intestinal passa a ser comparável ao do adulto. Há estabilização após a primeira infância, mas ocorrerão modificações ao longo da vida em consequência de alterações ambientais e estados patológicos¹⁷. Com o envelhecimento, há redução de Bifidobacterias e Bacteroides, menor produção de ácidos graxos de cadeia curta, e crescimento de anaeróbios facultativos (Fusobacteria, Clostridia, Eubacteria) com maior atividade proteolítica^{6,7,19}.

O balanço harmonioso da microbiota é importante para manter a homeostase. Aprofundar sobre a mesma, poderá conduzir a estratégias para modular as populações bacterianas e promover a saúde desde uma visão integrativa.

MATERIAIS, SUJEITOS E MÉTODOS

Foram revisados artigos e literaturas científicas nas bases de dados online PubMed e Scielo, datados entre 2001 e 2019, em inglês e português, submetidos aos descritores “eixo intestino pele” “doenças autoimunes”, “microbiota”, “disbiose”.

RESULTADOS

Em 1930, *Stokes e Pillsbury* levantaram a hipótese de que estados emocionais podiam alterar a microflora intestinal normal, aumentar a permeabilidade intestinal e contribuir para a inflamação sistêmica¹. No embrião, a pele é formada pelo mesmo tecido que dá origem ao cérebro, a ectoderma. A mesma substância P que, no sistema nervoso, age como um neurotransmissor na ansiedade e no estresse está envolvida nas inflamações cutâneas¹¹. Alguns mecanismos envolvidos no eixo intestinal-cérebro que influenciam diretamente o cérebro e o comportamento já são conhecidos, e incluem uma sinalização direta do nervo vago, migração de células imunes para o cérebro, anticorpos, citocinas e hormônios²². A capacidade da microbiota intestinal e dos probióticos orais para influenciar a inflamação sistêmica, o estresse oxidativo, o controle glicêmico, o conteúdo lipídico dos tecidos e até mesmo o próprio humor, pode ter implicações importantes nas doenças inflamatórias da pele^{11,28}.

A microbiota intestinal pode interagir com os mensageiros químicos envolvidos na transmissão de informações, incluindo monoaminas como a 5-hidroxitriptamina (5-HT), também conhecida como serotonina. As monoaminas não são apenas sintetizadas nas células neurais, mas também são produzidas no sistema gastrointestinal. Tradicionalmente, pensava-se que essas monoaminas funcionavam apenas no sistema nervoso central (SNC) como neurotransmissores e neuromoduladores. No entanto, acredita-se agora que as monoaminas influenciam uma ampla gama de efeitos em todo o corpo²¹. Alguns dos mais conhecidos dos neurotransmissores sintetizados pela microbiota incluem: Ácido glutâmico. GABA. Serotonina. Norepinefrina. Epinefrina. Dopamina. Acetilcolina. Histamina^{1,25,26,32}.

Em um estudo, observou-se que a administração de *Lactobacillus* e *Bifidobacterias* diminuiu os níveis de hormônio corticoide circulante em humanos, enfatizando o papel causal da microbiota na regulação do estresse, sugerindo uma opção terapêutica útil nas doenças dermatológicas que tendem a progredir com exacerbações²³. Por outro lado, a exposição a estressores sociais por apenas 2 horas pode alterar o perfil da comunidade microbiana e reduzir as proporções relativas dos

filos primários. Foi observado também que o estresse pré-natal materno está associado a uma microbiota infantil alterada, potencializando o aumento da inflamação^{2,24}.

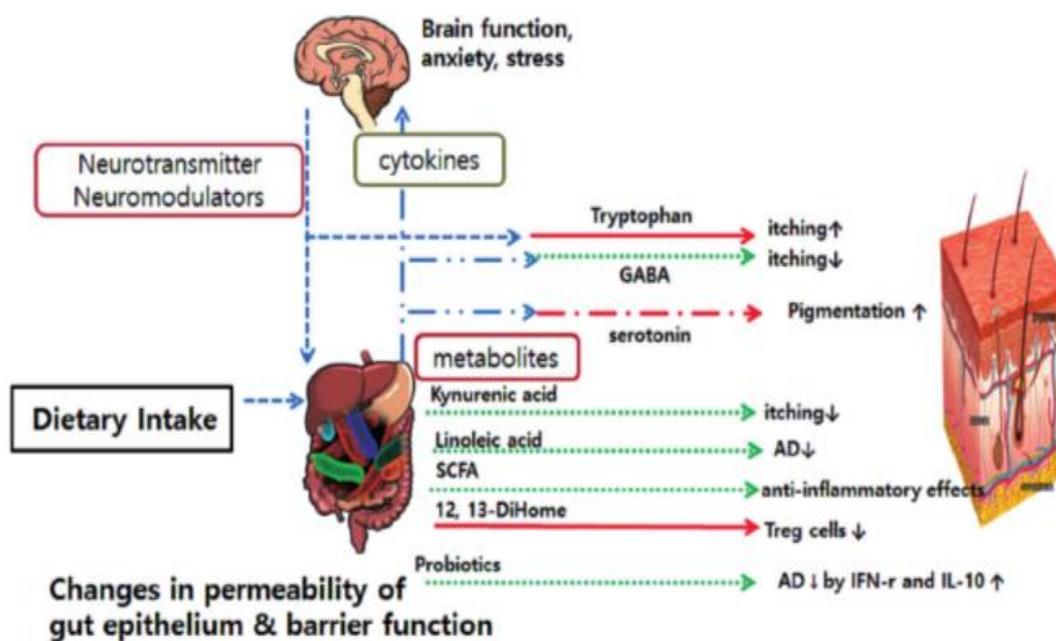


Figura 1 - Eixo Intestino-pele na dermatite Atópica.

Fonte: Lee S.Y. et al²⁷.

Os distúrbios gastrointestinais podem apresentar achados dermatológicos cutâneos. A doença inflamatória intestinal está ligada a manifestações cutâneas, como pioderma gangrenoso, eritema nodoso, síndrome de Sweets e lesões bucais. A doença celíaca está associada a manifestações cutâneas, como dermatite herpetiforme, alopecia, vitiligo e lesões da mucosa bucal. Além disso, a psoríase é mais comumente encontrada em pacientes com doença de Crohn do que pessoas saudáveis. Atualmente, há evidências ligando certos distúrbios dermatológicos à disbiose intestinal, como rosácea, psoríase e dermatite atópica. Assim como já tinha sido associado à obesidade, diabetes tipo 2, atopia e doença inflamatória intestinal^{1,13,27}.

Estudos sugerem uma origem endógena e gastrointestinal da candidemia e candidíase cutânea, evidenciado por análises experimentais, clínicas e moleculares (DNA). Onde uma correspondência exata de espécies foi encontrada no intestino, sangue e pele, em vários, após a administração oral de UFC de *C. Albicans*³¹.

A disbiose intestinal encontra-se intimamente relacionada com o comprometimento da absorção de macro e micronutrientes. O excesso de bactérias no intestino promove competição por nutrientes, comprometendo a biodisponibilidade de vitaminas e minerais, como por exemplo o zinco, que na deficiência se associa com redução da capacidade imunológica, prejuízo no metabolismo de lipídios na pele e hiperqueratose. A flora saudável interfere nos processos digestivos e modula a tolerância oral na primeira infância¹⁰.

As bactérias patogênicas produzem metabólitos tóxicos que danam os enterócitos provocando aumento da permeabilidade intestinal e translocação de lipopolissacarídeos e outros fragmentos celulares bacterianos, acumulando toxinas endógenas no organismo e alterando a resposta imune¹⁷. A microbiota intestinal é responsável por modular a expressão de proteínas inflamatórias que regulam a sobrevivência ou apoptose das células da barreira mucosa. Regula a expansão das células Th1 e Th2 na mucosa gastrointestinal, influenciando a resposta imunológica em outros tecidos. Certos organismos comensais estimulam a secreção de IL-10 e regulam negativamente a expressão de IL-23 e TGF- β , prevenindo a liberação mediada por Th17 de IL-17. Um exemplo é o *Bacteroides fragilis* que estimula as células T reguladoras e, assim, impede a ação das células T pró-inflamatórias. Essas descobertas mostram quanto as bactérias são necessárias para prevenir uma resposta imune exacerbada^{1,8}.

A atividade dos probióticos também se relaciona com redução de estresse oxidativo e da liberação de citocinas inflamatórias na pele, principalmente interleucina-1-alfa. Como resultado da disfunção do sistema imunológico e da deficiência nas células T reguladoras, algumas doenças autoimunes podem resultar em intensa inflamação e dermatite grave^{5,28}.

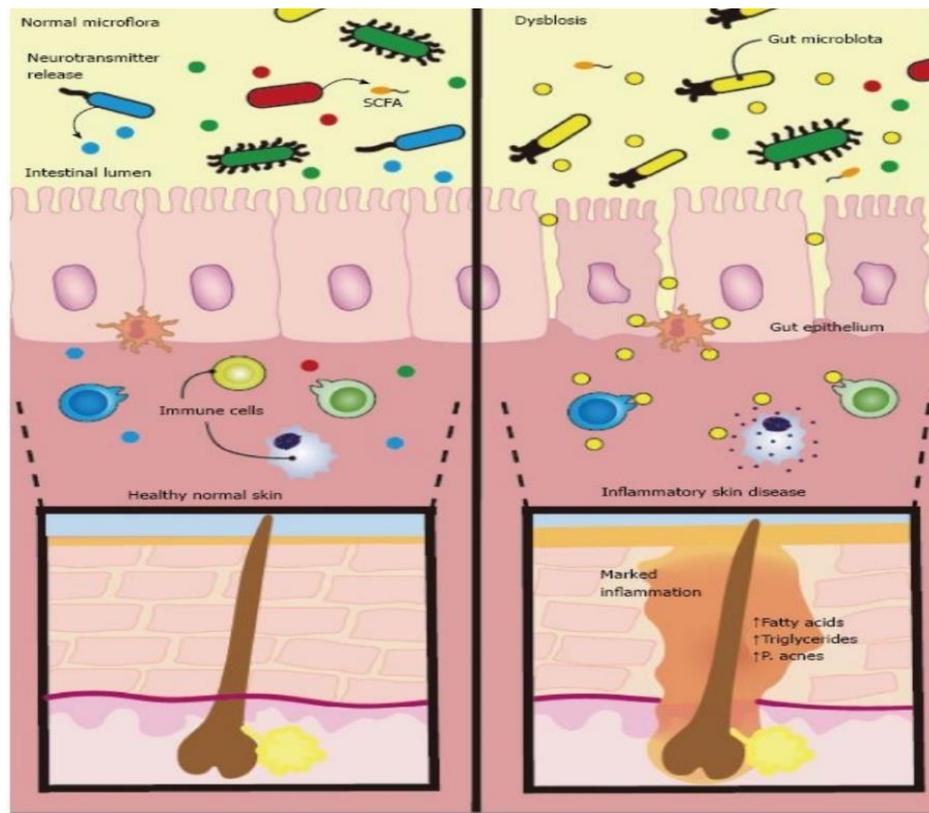


Figura 2 – Eixo Intestino – Pele.

Fonte: Vaughn AR. et al¹.

DISCUSSÃO

A influência do desequilíbrio intestinal sobre a fisiologia da pele pode ser explicada através de vários mecanismos:

1. Produtos microbianos e a dieta podem alterar a estrutura e fisiologia do epitélio intestinal, resultando na absorção de microrganismos, seus metabolitos e moléculas alimentares de alto potencial inflamatório que podem circular sistemicamente e atingir a pele. Sensibilidades e intolerâncias alimentares junto à disbiose causam alteração da permeabilidade intestinal^{3,8}.
2. Neurotransmissores, hormônios e outros produtos químicos bioativos, como ácidos graxos de cadeia curta derivados do intestino, poderiam agir sobre receptores dentro da pele e diretamente alterá-la ou alterar sua flora^{21,32}.
3. Compostos químicos como agrotóxicos, quando absorvidos, podem ter um efeito de dano direto à pele, somado a uma resposta imune exacerbada. Protocolos de

desintoxicação do sistema gastrointestinal junto com a eliminação de possíveis patógenos com medicamentos ou fitoterápicos devem ser realizados antes da reposição com pre e probióticos e/ou suplementos. Se não forem corrigidos os desencadeantes da disbiose o risco da recidiva é alto^{9,17}.

4. Uso indiscriminado de antimicrobianos. Quando se elimina ou se altera a microbiota normal, as condições de competição desaparecem e modifica-se o ambiente, criando-se um vácuo biológico que propicia a proliferação de microrganismos transitórios e outros patogênicos sobreviventes, sendo que os antibióticos constituem o principal fator de alteração da microbiota natural do organismo, o que provoca a sua substituição por germes resistentes às drogas em uso, os quais proliferam e podem provocar patologias diversas^{2,29,30}.
5. Consumo de alimentos industrializados com alto valor calórico, mas sem verdadeiro valor biológico, favorece o crescimento de bactérias gram(-) e anaeróbias, patogênicas quando em excesso, e com repercussão sistêmica. Uma dieta orgânica, com inclusão de legumes e frutas, rica em fibras insolúveis e hidrossolúveis (prebióticos) é essencial para a proliferação de microrganismos benéficos e redução de patógenos na procura da auto-regulação da microbiota^{3,18}.
6. Hipocloridria como fator de supercrescimento bacteriano e desequilíbrio da microbiota local de cada porção intestinal, pela facilitação da migração desde o cólon em sentido ascendente às porções distais do intestino delgado⁹; alterando o pH, a estrutura epitelial e a composição do lúmen com a consequente excreção de metabolitos inflamatórios na torrente sanguínea⁸. Na suspeita, pesquisar distúrbios alimentares (bulimia), uso de bloqueadores H2, e alterações anátomo-funcionais.
7. Estado emocional. Além de causar alterações na função do trato gastrointestinal, já evidenciadas hoje, podem levar a mudanças na microbiota. Da mesma forma uma microbiota alterada leva a um desequilíbrio de neurotransmissores que agem diretamente no estado de ânimo do indivíduo e na pele através de receptores cutâneos. O vago parece diferenciar entre bactérias não patogênicas e potencialmente patogênicas, que podem induzir efeitos ansiogênicos e ansiolíticos, dependendo da natureza do estímulo. Certos sinais vagais do intestino podem

instigar um reflexo anti-inflamatório com sinais aferentes ao cérebro, ativando uma resposta eferente, liberando mediadores^{21,4}.

8. Deficiência da imunidade adquirida durante a primeira infância. O recém-nascido nasce com o sistema imune imaturo, no canal vaginal adquire a flora da mucosa e pele da mãe. Na via cesariana o primeiro contato é com as bactérias peri operatórias e do ambiente hospitalar, que podem não ser patógenas, mas não são normais de encontrar ao nascer². Hoje, inclusive a remoção do vérnix caseoso não é mais recomendada pela função de barreira contra a colonização bacteriana exógena. A flora alterada causada pelo uso excessivo de medicamentos, a excessiva limpeza, a falta de aleitamento materno e o parto por cesariana tem sido associada à incidência maior de alergias alimentares precoces, alergias de pele, dermatite atópica e doenças autoimunes¹⁰. Deve-se orientar aos pais sobre o impacto de cada escolha na saúde futura da criança.

CONCLUSÕES / CONSIDERAÇÕES FINAIS

A literatura fornece evidências de uma associação entre a microbiota intestinal e a saúde da pele. É especialmente importante entender como a dieta, os medicamentos e o estresse psicossocial podem contribuir para comunidades microbianas alteradas no intestino, que podem direta ou indiretamente afetar a saúde da pele. O dermatologista deve se atualizar no referente à nutrição, suplementação e tratamento da disbiose intestinal para realizar intervenções dietéticas específicas. A introdução de probióticos no tratamento ou prevenção de doenças dermatológicas parece bastante promissor. Porém, muito ainda se tem a desvendar sobre seus mecanismos de ação, a dose e posologia para que possam ser empregados terapêutica e/ou profilaticamente de maneira adequada. Além disso, existe uma variabilidade no universo microbiano de cada ser humano pelo que a padronização na prescrição de probióticos, sem respeitar a individualidade, poderia levar a mais alterações do que benefícios. Comparado à vasta informação sobre o papel da microbiota intestinal em doenças sistêmicas, sua contribuição nas doenças de pele precisa ser mais explorada e requer mais pesquisas.

REFERÊNCIAS

1. Vaughn AR, Notay M, Clark AK, Sivamani RK. Skin-gut axis: The relationship between intestinal bacteria and skin health. *World J Dermatol*. 2017;6(4):52-58.
2. Rook GA, Lowry CA, Raison CL. Hygiene and other early childhood influences on the subsequent function of the immune system. *Brain Res*. 2014;1617:47-62.
3. Lakdawala N, Babalola O, Fedeles F, McCusker M, Ricketts J, Whitaker-Worth D, et al. The role of nutrition in dermatologic diseases: Facts and controversies. *Clinics in dermatology*. 2013;31:677-700.
4. Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. In: Lyte M, Cryan J. *Microbial Endocrinology: Microbiota Gut-Brain Axis in Health and Disease*. New York: Springer. 2014;115-127.
5. Muizzuddin N, Maher W, Sullivan M, Schnittger SF, Mammone T. Physiological effect of a probiotic on skin. *J Cosmet Sci*. 2012;63(6):385-95.
6. Moraes AC, Silva IT, Almeida-Pititto B, Ferreira SG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(4):317-327.
7. Jerónimo AR. Patogênese de infecções causadas pela flora endógena [Dissertação]. Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnol. 2013.
8. Bowe WP, Logan AC. Acne, probiotics and the gut-brain-skin axis – back to the future?. *Gut Pathog*. 2011;3:1-11.
9. Duriaux JM. Imunologia digestiva, modulação da microbiota. Conferência da Alimentaryum saude natural. 2019 out 19-20; São Paulo, Brasil.
10. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma F, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics*. 2006;118(2):511-521.
11. Pavlovic S, Daniltchenko M, Tobin DJ, Hagen E, Hunt SP, Klapp B, et al. Further exploring the brain-skin connection: stress worsens dermatitis via substance P-dependent neurogenic inflammation in mice. *J Invest Dermatol*. 2008;128(2):434-446.
12. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012;486(7402):207–214.
13. Sadanand S. Beyond bacteria: studies of other host-associated microorganisms. *Milestones, Nature Medicine*. 2019;8:S12.

14. Breitbart M, Hewson I, Felts B, Mahaffy JB, Nulton J, Salamon P, et al. Metagenomic analyses of an uncultured viral community from human feces. *J. Bacteriol.* 2003;185:6220–23.
15. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.
16. Fukuda S, Ohno H. Gut microbiome and metabolic diseases. *Seminars in Immunopathology.* 2014;36(1):103–114.
17. McBurney MI, Davis C, Fraser CM, Schneeman BO, Huttenhower C, Verbeke K, et al. Establishing What Constitutes a Healthy Human Gut Microbiome. *The Journal of Nutrition.* 2019;49(11):1882–95.
18. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174-80.
19. D’Argenio V, Salvatore F. The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica Chimica Acta.* 2015;451(Part A):97-102.
20. Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol.* 2016;14(8):e1002533.
21. Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O’Connor G, et al. Neurotransmitters: The critical modulators regulating gut-brain axis. *J Cell Physiol.* 2017;232(9):2359–72.
22. Seitz J, Belheouane M, Schulz N, Dempfle A, Baines JF, Herpertz-Dahlmann B. The Impact of Starvation on the Microbiome and Gut-Brain Interaction in Anorexia Nervosa. *Front Endocrinol.* 2019;10:41.
23. O’Neill CA, Monteleone G, McLaughlin JT, Paus R. The gut-skin axis in health and disease: A paradigm with therapeutic implications. *BioEssays.* 2016;38:1167-76.
24. Opazo MC, Ortega-Rocha EM, Coronado-Arrázola I, Bonifaz LC, Boudin H, Neunlist M, et al. Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Diseases. *Front Microbiol.* 2018;9:432.
25. Barcik W, Wawrzyniak M, Akdis CA, O’Mahony L. Immune regulation by histamine, histamine-secreting bacteria. *Curr Opin Immunol.* 2017;48:108-113.
26. Deans E. Groovy Probiotics: Are the beasties in your belly communicating with your brain?. 2012 Jun 09. In: *Psychology Today Magazine* [Internet]. New York: Jo Colman CEO. c1967. Available from: <https://www.psychologytoday.com>

27. Lee SY, Lee E, Park YM, Hong SJ. Microbiome in the gut-skin axis in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(4):354–362.
28. Levy M, Blacher E, Elinav E. Microbiome, metabolites and host immunity. *Curr Opin Microbiol.* 2017;35:8–15.
29. Santos TT, Varavallo MA. A importância dos probióticos para o controle e/ou reestruturação da microbiota intestinal. *Rev ITPAC.* 2011;4(1):1.
30. Mims C, Dockrell HM, Goering RV, Roitt I, Wakelin D, Zuckerman M. *Microbiologia Médica*[3 ed]. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
31. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the Source of Candidemia: Skin or Gut?. *Clin Infect Dis.* 2001;33(12):1959–67.
32. Martin AM, Sun EW, Rogers GB, Keating DJ. The Influence of the Gut Microbiome on Host Metabolism Through the Regulation of Gut Hormone Release. *Front Physiol.* 2019;10:428.