

---

## Microbiota e dor: como nossos hóspedes microscópicos podem influenciar a dor que sentimos?

Luiza Carolina França Opretzka\*

A microbiota intestinal, ou microbioma intestinal, é o grupo de microrganismos residente no nosso intestino, também conhecido como “flora” intestinal. Embora esse curioso grupo de microrganismos seja conhecido por auxiliar no processo de digestão e no controle da proliferação de organismos patogênicos, a cada dia estamos descobrindo que os papéis da microbiota no organismo têm um impacto muito mais profundo do que se pensava antes. E seus benefícios propostos vão desde intervenções da moda para emagrecimento a potenciais tratamentos para o controle da dor.

Há mais de 2000 anos Hipócrates teria dito que “todas as doenças começam no intestino”. Apesar de ainda não podermos confirmar tanto a veracidade histórica como científica desta frase, vários estudos recentes têm apontado para uma crescente contribuição do contexto intestinal, incluindo a microbiota intestinal, na manutenção da homeostase do organismo, instalação e até resolução de diversas doenças como depressão, autismo e variadas síndromes de dor crônica. O conhecimento da existência de uma ligação entre o trato gastrointestinal (TGI) e o cérebro não é novo, muito menos os relatos da interferência do sistema nervoso central no TGI e na digestão, e vice-versa (1). De fato, podemos perceber inclusive no nosso dia a dia que essa relação existe, afinal quem nunca ouviu falar da famosa “gastrite nervosa”? A contribuição da microbiota intestinal nessa relação, por outro lado, vem sendo evidenciada mais recentemente.

Uma maior atenção começou a ser dada à microbiota intestinal a partir de 1958 quando um transplante de microbiota fecal foi utilizado para tratar a infecção por *Clostridium difficile* e anos mais tarde, em 1972, foi demonstrado que a microbiota influencia o metabolismo dos medicamentos. Entretanto, foi em 2006 que ocorreu a descoberta que tornaria a microbiota intestinal mais famosa e um potencial alvo terapêutico: camundongos obesos e magros possuíam microbiotas distintas e a transferência de microbiota era capaz de transformar um camundongo magro em obeso. Em 2011, descobriu-se que a microbiota era capaz de interagir com sistemas muito além do próprio TGI. Pesquisadores demonstraram que a falta de microbiota convencional afeta o comportamento, a expressão de genes no cérebro e o desenvolvimento do sistema nervoso de ratos (2). Nascia o conceito do eixo microbiota-intestino-cérebro (MIC), que inclui o cérebro, glândulas endócrinas, intestino, células do sistema imunológico e microbiota intestinal, que se comunicam e modulam bidirecionalmente para manter a homeostase.

A manutenção da microbiota é importante para a homeostase do organismo. De forma geral, no intestino de cada pessoa existem microrganismos comensais, ou “benéficos”, de determinadas espécies em proporções mais ou menos constantes quando a pessoa está saudável. A alteração da microbiota, ou

disbiose, pode ocorrer devido à diminuição da quantidade de microrganismos comensais e aumento do número de microrganismos patogênicos, ou à proliferação além do normal dos microrganismos comensais, que então podem se tornar patogênicos. A disbiose pode contribuir para o estabelecimento e/ou agravamento de uma variedade de doenças metabólicas, cardiovasculares e neurológicas, como autismo, doença de Alzheimer, ansiedade, depressão, e síndromes dolorosas (1).

A influência da microbiota na dor é uma área ainda pouco explorada, mas pesquisas que demonstram o envolvimento da microbiota com o estabelecimento de síndromes dolorosas estão se tornando cada vez mais comuns. O eixo microbiota-intestino-cérebro se comunica por diferentes vias, incluindo vias neuronais, endócrinas, e por meio de componentes do sistema imunológico e produtos do metabolismo da microbiota. A microbiota pode interagir com vias de transmissão e modulação da dor, estimulando ou inibindo os estímulos dolorosos por diferentes vias, entre elas: ativação de vias neuroimunes; sinalização aferente do nervo vago; produção de moléculas sinalizadoras resultantes do metabolismo microbiano, como ácidos graxos de cadeia curta, produtos do metabolismo de ácidos biliares e do triptofano; ativação de receptores de reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs); entre outros. A principal forma de interação da microbiota com as vias de modulação da dor parece ser a ativação de mecanismos neuroimunes. E dentre os metabólitos produzidos pela microbiota, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) e os metabólitos do triptofano parecem estar mais envolvidos com a sinalização dolorosa. Estes metabólitos podem, por exemplo, influenciar na ativação de células microgлияis e astrócitos, dois tipos celulares importantes para a sensibilização dos neurônios nas vias de dor (3).

A correlação entre a microbiota e a dor foi inicialmente estabelecida em síndromes gastrointestinais, como a síndrome do intestino irritável e a doença inflamatória intestinal. Observações de que os sintomas de síndrome do intestino irritável se desenvolveram após uma infecção intestinal levaram a indícios que alterações na composição da microbiota intestinal são relevantes para o desenvolvimento dessa síndrome dolorosa (4). Em doenças inflamatórias intestinais, como colite ulcerativa e doença de Crohn, a composição e a função da microbiota estão alteradas em pacientes em comparação com pessoas saudáveis. A correlação dessa alteração com a dor pode ser evidenciada pela observação de que a hipersensibilidade intestinal pode ser transferida desses pacientes para camundongos por meio do transplante da microbiota fecal (5).

Embora os estudos relacionando o eixo MIC à dor estejam mais focados em síndromes gastrointestinais, a microbiota parece estar relacionada com diversas outras síndromes dolorosas não limitadas ao TGI, como a dor neuropática. Estudo em camundongos mostraram que a microbiota influencia o desenvolvimento de dor neuropática. Animais que nunca desenvolveram microbiota (denominados germ-free) e animais que tiveram sua microbiota removida pelo tratamento com antibióticos, desenvolveram menos a dor neuropática (6). Em modelo de dor

neuropática causada por lesão do nervo, a administração de butirato, um tipo de AGCC produzido pela microbiota, reduziu a dor neuropática comportamental (7).

Ainda não há estudos conclusivos sobre o papel da microbiota intestinal na enxaqueca, mas uma pesquisa norueguesa descobriu que pacientes com enxaqueca têm mais queixas de sintomas gastrointestinais do que indivíduos saudáveis. Ainda, a suplementação com um probiótico contendo uma mistura de microrganismos melhorou a qualidade de vida e a diminuiu a frequência e duração dos ataques de enxaqueca nos pacientes, apoiando o benefício da regulação da microbiota intestinal no controle da enxaqueca (8). A relação da microbiota com fibromialgia também já foi proposta. Pacientes com fibromialgia possuem alteração da composição da microbiota. E há um relato de caso descrevendo a recuperação total dos sintomas de uma paciente com fibromialgia, síndrome do intestino irritável e fadiga crônica, após um transplante de microbiota fecal (9).

Dores de origem inflamatória também podem ser influenciadas pela microbiota. Um estudo realizado na Universidade Federal de Minas Gerais demonstrou que camundongos sem microbiota residente exibem menor resposta à dor induzida por mediadores inflamatórios (10), ou seja, a microbiota comensal é necessária para a dor inflamatória. Esse conceito já foi demonstrado também no contexto clínico. O aumento de determinadas espécies de *Streptococcus* na microbiota intestinal foi associado à maior dor articular no joelho dos pacientes com osteoartrite (11), indicando que a microbiota é um possível alvo terapêutico para dor relacionada à osteoartrite. Por outro lado, já foi demonstrado que, em condições experimentais, a modulação da microbiota pode aliviar a dor associada à inflamação. Em camundongos o tratamento com resveratrol aumentou a quantidade de bactérias produtoras de AGCC, o que modulou a atividade da micróglia e reduziu a dor da articulação temporomandibular (12).

Existem diversas formas de modular a microbiota. O uso de probióticos é uma delas. Probióticos são microrganismos vivos, usualmente componentes da microbiota normal, tais como alguns lactobacilos e leveduras, que quando administrados em quantidades adequadas conferem benefícios à saúde do hospedeiro. Existe atualmente no mercado uma série de produtos comerciais e preparações farmacêuticas contendo microrganismos probióticos selecionados especificamente para cada condição a ser tratada. Essas preparações variam principalmente em relação às espécies e ao número de unidades formadoras de colônia.

A alimentação também é uma forma de selecionar a microbiota, pois talvez você não seja o que você come, mas sua microbiota com certeza é. O uso de prebióticos (carboidratos não-digeríveis que afetam benéficamente o hospedeiro) e o tipo de alimentação usualmente consumida podem estimular seletivamente a proliferação e/ou atividade de populações de bactérias desejáveis no intestino. Uma aplicação desse conceito foi demonstrada em um estudo com pacientes com fibromialgia, no qual uma dieta específica denominada FODMAP

(pobre em polióis e oligo-, di- ou monossacarídeos fermentáveis) resultou em redução significativa nos sintomas de fibromialgia, incluindo escores de dor.

Uma alternativa menos convencional é o transplante de microbiota fecal, com o objetivo de repopular o intestino com um conjunto de microrganismos benéficos. Embora tal ideia pareça inicialmente repulsiva, não há motivos para preocupações. Este transplante é seguro e consiste na infusão de uma suspensão de fezes de um doador saudável no trato gastrointestinal de um paciente, e pode ser realizada utilizando procedimentos como endoscopia, colonoscopia ou enemas.

Apesar do conhecimento ainda limitado a respeito do real impacto da microbiota nos processos de saúde e doença do nosso organismo, esta tem figurado como um componente essencial para a manutenção da homeostase, incluindo para a modulação da dor. Como é observada na maioria dos processos no nosso organismo, a adequada função depende do equilíbrio, e no caso da microbiota, esse equilíbrio é determinado pelo balanço na sua composição. A disbiose pode desencadear ou agravar doenças, e, portanto, o reequilíbrio da microbiota pode ser um alvo para sua resolução. Dessa forma, modular a microbiota intestinal por meio de intervenção dietética, abordagens pre/probióticas ou transplante de microbiota fecal pode representar uma nova estratégia para o controle da dor crônica.

Entretanto, é necessário ressaltar a importância de buscar profissionais habilitados na orientação dessa terapêutica, capazes de avaliar as evidências científicas e orientar corretamente o tratamento. Apesar de probióticos conterem microrganismos não patogênicos, a disbiose também pode ser causada pelo excesso de microrganismos comensais. Nesse sentido, atenção especial deve ser dada ao uso de probióticos, já que estes tendem a ser mais utilizados sem orientação profissional devido à facilidade de acesso e aos modismos. Atualmente já existem protocolos específicos que poderão ser indicados por profissionais habilitados, como médicos, nutricionistas e farmacêuticos.

Para mais informações sobre esse assunto, confira o que já falamos sobre isso nas referências deste editorial.

#### Referências:

1. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4): 1877-2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018
2. Milestones in human microbiota research.
3. Generoso JS, Giridharan VV, Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders [published online ahead of print, 2020 Jul 10]. *Braz J Psychiatry.* 2020;S1516-44462020005021202. doi:10.1590/1516-4446-2020-0987
4. Marshall JK, Thabane M, Garg AX, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology.* 2006;131(2): 445-660. doi:10.1053/j.gastro.2006.05.053

5. Crouzet L, Gaultier E, DelHomme C, et al. The hypersensitivity to colonic distension of IBS patients can be transferred to rats through their fecal microbiota. *Neurogastroenterol Motil.* 2013;25(4):e272-e282. doi:10.1111/nmo.12103
6. Shen S, Lim G, You Z, Ding W, Huang P, Ran C, Doheny J, Caravan P, Tate S, Hu K, Kim H, McCabe M, Huang B, Xie Z, Kwon D, Chen L, Mao J. Gut microbiota is critical for the induction of chemotherapy-induced pain. *Nat Neurosci.* 2017 Sep;20(9):1213-1216. doi: 10.1038/nn.4606. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28714953; PMCID: PMC5575957.
7. Kukkar A, Singh N, Jaggi AS. Attenuation of neuropathic pain by sodium butyrate in an experimental model of chronic constriction injury in rats. *J Formos Med Assoc.* 2014;113(12):921-928. doi:10.1016/j.jfma.2013.05.013
8. de Roos NM, Giezenaar CG, Rovers JM, Witteman BJ, Smits MG, van Hemert S. The effects of the multispecies probiotic mixture Ecologic®Barrier on migraine: results of an open-label pilot study. *Benef Microbes.* 2015;6(5):641-646. doi:10.3920/BM2015.0003
9. Thurm, T., Ablin, J. N., Buskila, D., & Maharshak, N. (2017). Fecal microbiota transplantation for fibromyalgia: a case report and review of the literature. *Open Journal of Gastroenterology*, 7(4), 131-139.
10. Amaral FA, Sachs D, Costa VV, et al. Commensal microbiota is fundamental for the development of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(6):2193-2197. doi:10.1073/pnas.0711891105
11. Boer CG, Radjabzadeh D, Medina-Gomez C, et al. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation. *Nat Commun.* 2019;10(1):4881. Published 2019 Oct 25. doi:10.1038/s41467-019-12873-4
12. Ma Y, Liu S, Shu H, Crawford J, Xing Y, Tao F. Resveratrol alleviates temporomandibular joint inflammatory pain by recovering disturbed gut microbiota. *Brain Behav Immun.* 2020;87:455-464. doi:10.1016/j.bbi.2020.01.016

---

\* Aluna de Doutorado - UFBA

#