

## MICROBIOTA INDÍGENA DE SERES HUMANOS

INDIGENOUS MICROBIOTA OF HUMAN BEINGS

PAULO HENRIQUE ORLANDI MOURÃO\* PAULA PRAZERES MAGALHÃES\* EDILBERTO NOGUEIRA MENDES\*\*\*

## RESUMO

As superfícies do corpo humano são colonizadas por uma comunidade de organismos, principalmente bactérias, que constitui a microbiota indígena. A composição desta microbiota se altera ao longo da vida e é influenciada por diversos fatores, tais como dieta e status imunológico do hospedeiro. A microbiota pode agir de maneira benéfica ou, em algumas situações, pode ser prejudicial para o indivíduo. Podem ser distinguidas a microbiota residente, constituída por organismos específicos, encontrados, freqüentemente, em determinadas áreas e a microbiota transitória, que consiste de microrganismos provenientes do ambiente, que habitam a pele e as superfícies mucosas por horas ou poucas semanas. Trato gastrointestinal, vagina, cavidade oral e pele possuem a microbiota mais rica e diversificada do corpo humano. O conhecimento da constituição da microbiota indígena é extremamente relevante para os médicos, principalmente para orientar a interpretação de resultados de exames microbiológicos e a escolha da terapia antimicrobiana empírica mais adequada. Deve-se salientar que a microbiota geralmente é benéfica. Por esse motivo, é fundamental que se tenha consciência dos riscos do rompimento da homeostasia entre microbiota e hospedeiro.

**Palavras-chave:** Constituição Corporal; Secreções Corporais/microbiologia; Intestinos/microbiologia; Pele/microbiologia; Olho/microbiologia; Orelha Externa/microbiologia; Boca/microbiologia; Cavidade Nasal/microbiologia; Faringe/microbiologia; Trato Gastrointestinal/microbiologia; Vagina/microbiologia; Uetra/microbiologia; Relações Hospedeiro-Parasita; Probióticos/uso terapêutico

## INTRODUÇÃO

As superfícies do corpo em contato com o meio exterior, como pele, cavidade oral, trato respiratório superior, trato gastrointestinal, porção distal da uretra e vagina, são colonizadas por uma comunidade de microrganismos que constituem a microbiota indígena, composta principalmente por bactérias e, em menor escala, fungos e protozoários<sup>1</sup>.

Há evidências demonstrando que a microbiota pode exercer efeitos positivos e negativos sobre a saúde do hospedeiro<sup>2</sup>. De fato, a microbiota indígena deve ser considerada parte de um ecossistema complexo, cujos efeitos sobre o indivíduo serão variáveis, na dependência de fatores que influenciam o equilíbrio dinâmico entre microrganismos e hospedeiro<sup>3</sup>.

A microbiota pode ser classificada em residente (ou autóctone) e transitória (ou alóctone). A microbiota residente consiste em tipos relativamente fixos de microrganismos, encontrados com regularidade em determinada área, podendo sofrer alterações relacionadas com a idade, em algumas regiões do organismo. Se for perturbada, pode recompor-se prontamente. A

microbiota transitória, por outro lado, é formada por microrganismos provenientes do meio ambiente, que habitam a pele e as mucosas por horas, dias ou semanas, não se estabelecendo de forma permanente<sup>4</sup>.

O conhecimento da microbiota é importante do ponto de vista médico porque, entre outros motivos, constitui um reservatório de microrganismos potencialmente patogênicos. Além disso, espécimes obtidos para exame microbiológico podem ser contaminados, durante a colheita, por membros da microbiota. Assim, a interpretação de resultados desse tipo de exame requer informações relativas à composição da microbiota de regiões específicas do organismo, à natureza do material obtido e ao procedimento adotado na colheita do espécime.

## IMPLANTAÇÃO DA MICROBIOTA

A colonização do corpo humano tem início no momento do nascimento; o indivíduo entra em contato, de forma fortuita, com microrganismos presentes no canal do parto e ambiente e, a seguir, microrganismos passam a ser introduzidos, também, com os alimentos. Fatores que influenciam a composição inicial da microbiota incluem via de parto (passagem pelo canal vaginal ou cesariana), dieta (leite materno ou fórmula) e, ainda, características do ambiente, como condições sanitárias ou exposição à microbiota hospitalar<sup>3,5</sup>.

Os microrganismos pioneiros criam um ambiente favorável ao seu desenvolvimento, dificultando a colonização por microrganismos introduzidos posteriormente no ecossistema, razão pela qual a colonização inicial é relevante para a composição da microbiota indígena<sup>5</sup>. Geralmente, ocorre uma sucessão ordenada, específica para cada local, de aquisição e eliminação de microrganismos, até a formação de uma comunidade clímax, ou seja, uma coleção estável de organismos adaptados a determinado ecossistema. De acordo com diversos autores, depois

\*Médico Residente de Patologia Clínica, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). \*\*Doutora em Microbiologia, Professora Adjunta do Departamento de Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. \*\*\*Doutor em Microbiologia, Professor Titular do Departamento de Propeútica Complementar da Faculdade de Medicina da UFMG

Endereço para correspondência:

Edilberto Nogueira Mendes - Departamento de Propeútica Complementar, Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Alfredo Balena, 190 - sala 6018, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG.  
e-mail: enmendes@medicina.ufmg.br

Data de submissão: 24/12/03  
Data de aprovação: 30/11/04

de algumas semanas de vida, a microbiota torna-se semelhante àquela dos adultos<sup>2</sup>.

A predileção dos microrganismos por um sítio é influenciada por propriedades como temperatura, pH, potencial de oxidação-redução, osmolaridade e presença de nutrientes e de receptores na superfície de células-epiteliais, entre outros<sup>4,6</sup>. A capacidade de adesão à superfície dos tecidos, que é célula-específica e relacionada à expressão de adesinas, é um dos principais requisitos para a colonização. Como exemplo, glicolípideos presentes na superfície do epitélio renal, denominados antígenos de grupo sanguíneo P, possibilitam a colonização por *Escherichia coli* com pili P. Outra proteína adesiva, presente em células epiteliais, a fibronectina, apresenta predileção por bactérias Gram positivas. Em diversas condições debilitantes, a proporção de bactérias Gram negativas aumenta significativamente na orofaringe, provavelmente devido à diminuição da produção de fibronectina pelo epitélio deste sítio. Esta alteração pode explicar a alta incidência de pneumonia por bactérias Gram negativas em pacientes hospitalizados.<sup>3,4,7,8</sup> A aderência pode ocorrer, também, por um processo de agregação interbacteriana, que resulta na formação de biofilme, definido como uma comunidade de microrganismos aderidos a uma superfície. Pode ser formado por uma ou múltiplas espécies e aderir a superfícies bióticas ou abióticas. Diversos microrganismos, entre eles *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *enterococos* e *Candida albicans* já foram identificados em biofilmes<sup>6</sup>.

## EFEITOS DA MICROBIOTA INDÍGENA

A microbiota indígena exerce numerosos efeitos, tanto na defesa do hospedeiro como na produção de nutrientes, no processo digestivo e no desenvolvimento de tecidos e órgãos. Eventualmente, pode constituir importante reservatório de agentes etiológicos para doenças infecciosas.

### Defesa do hospedeiro

A microbiota indígena pode atuar na proteção contra infecções através da exclusão de microrganismos e da estimulação do sistema imunitário.<sup>4,7,8,9,10</sup>

O termo “interferência bacteriana” refere-se à habilidade de determinado organismo de proteger o hospedeiro contra a invasão por microrganismos exógenos, interferindo com sua capacidade de adesão ou produzindo substâncias antagonistas ou tóxicas, como bacteriocinas, ácidos ou peróxido de hidrogênio, entre outros. Bacteriocinas produzidas por estreptococos do grupo viridans são consideradas barreira importante contra a colonização da orofaringe por *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e bastonetes Gram negativos<sup>11</sup>. De maneira semelhante, a produção de ácidos graxos de cadeia curta pela microbiota do intestino grosso pode dificultar a colonização do órgão por patógenos. *Lactobacillus fermentum* RC-14 pode inibir ou, em certas

circunstâncias, impedir completamente o desenvolvimento de infecções agudas por *S. aureus*, sem, no entanto, eliminá-lo. Os mecanismos que podem explicar a ação do *L. fermentum* incluem competição por sítios de adesão, estimulação do sistema imunológico, neutralização de toxinas produzidas pelo patógeno e ativação de eventos intracelulares, nos microrganismos patogênicos, responsáveis pelo bloqueio da produção de fatores de virulência<sup>3,11</sup>. Outra forma de interferência é o gerenciamento e o consumo de nutrientes presentes no microambiente, impedindo a aderência e/ou a colonização por microrganismos potencialmente patogênicos para o hospedeiro<sup>5</sup>.

Os biofilmes podem, também, desempenhar papel importante no mecanismo de interferência. A maior parte das comunidades bacterianas nas cavidades oral, vaginal e intestinal organizam-se como biofilmes. Pouco se sabe, ainda, sobre a forma de coagregação desses microrganismos e como os patógenos evitam a interferência do biofilme. Estudos sobre a expressão de fatores como proteases, que podem ser usadas seletivamente por um determinado microrganismo para romper um biofilme, podem ser úteis na compreensão da relação entre microrganismos exógenos e biofilme<sup>11</sup>.

A estimulação antigênica por membros da microbiota indígena induz a produção de imunoglobulinas, inclusive IgA e IgG. Estes anticorpos podem apresentar reação cruzada com componentes tissulares, por exemplo, antígenos do grupo sanguíneo ABO, ou com antígenos de microrganismos patogênicos<sup>8</sup>. A importância da microbiota na produção de anticorpos tem sido demonstrada em animais isentos de germes, que apresentam uma variedade de deficiências imunológicas<sup>3,5,12</sup>.

### Nutrição e Metabolismo

Certos membros da microbiota indígena, particularmente do intestino, são capazes de sintetizar vitaminas K, B12, folato, piridoxina, biotina, pantotenato e riboflavina, que podem contribuir para a nutrição do hospedeiro. Por outro lado, a microbiota pode competir com o hospedeiro por certas vitaminas, por exemplo, ácido ascórbico e vitamina B1<sup>23</sup>.

Membros da microbiota indígena estão, também, envolvidos na reabsorção de sais biliares. Estas substâncias são excretadas na bile, conjugadas com glicuronídeos ou sulfatos não reabsorvíveis e desconjugadas por bactérias produtoras de glicuronidases e sulfatases, possibilitando sua reabsorção. Em contraste, a desconjugação de ácidos biliares por bactérias na porção superior do intestino delgado pode causar diminuição da absorção de gordura, provocando esteatorréia<sup>1,3,8</sup>.

No intestino grosso, a principal função metabólica da microbiota indígena é a fermentação de resíduos não digeridos, oriundos da dieta. No ceco e cólon ascendente, a fermentação é intensa, com formação de grande quantidade de ácidos graxos de cadeia curta e multiplicação bacteriana

acelerada. No ceco, são produzidos, principalmente, acetato, propionato e butirato. O butirato é quase totalmente consumido pelo epitélio colônico, representando a fonte principal de energia para os colonócitos, além de estimular a multiplicação e a diferenciação das células epiteliais. Acetato e propionato, absorvidos pela circulação portal, são metabolizados nos tecidos periféricos, principalmente músculos, e no fígado. Na porção distal do cólon, o processo de putrefação é quantitativamente mais importante e a multiplicação bacteriana é lenta<sup>5</sup>.

Embora não haja evidências conclusivas, a microbiota colônica parece interferir no risco de desenvolvimento de câncer nos seres humanos. Vários investigadores propuseram que a dieta influencia a composição da microbiota intestinal. Dieta rica em carne e pobre em vegetais aumenta a excreção fecal de compostos ricos em compostos N-nitrosos, um grupo de substâncias genotóxicas produzidas por bactérias intestinais, associadas ao desenvolvimento de câncer de cólon. Por outro lado, alguns microrganismos são capazes de neutralizar tais substâncias. Foi demonstrado que a predominância de *Bacteroides* ou de *Lactobacillus* na microbiota fecal está associada a risco aumentado ou diminuído, respectivamente, de desenvolvimento da doença. Além disso, bactérias da microbiota intestinal produtoras de sulfatase conferem o adoçante artificial ciclamato (sulfato de ciclohexamina) em agente carcinógeno (ciclohexamina) com ação na bexiga<sup>3,5,8</sup>.

### Desenvolvimento de tecidos e órgãos

É possível que bactérias da microbiota indígena sejam capazes de induzir modificações fenotípicas no hospedeiro. No intestino, parece que a interação entre microbiota e hospedeiro é necessária para o desenvolvimento normal do órgão. Sabe-se que modificações profundas ocorrem no ecossistema intestinal de mamíferos no período de substituição do leite materno por alimentos sólidos. Por exemplo, o intestino de seres humanos apresenta, no período neonatal, predominância de anaeróbios facultativos, como *E. coli* e estreptococos e, com a introdução de alimentos sólidos, bactérias anaeróbias estritas, principalmente dos gêneros *Bacteroides* e *Clostridium*, passam a predominar<sup>13</sup>.

As alterações da microbiota coincidem com a maturação funcional e morfológica do intestino, notando-se, principalmente, aumento da atividade celular do sistema imune local, produção de proteínas antimicrobianas e angiogênese, resultando na formação de uma rede capilar robusta na mucosa intestinal. Especula-se que estas modificações sejam, pelo menos em parte, dependentes da maturação da comunidade microbiana intestinal. Estas conclusões baseiam-se no fato de que camundongos isentos de germes, ao contrário de animais convencionais, apresentam mucosa intestinal pouco desenvolvida, pobre em capilares e com baixos níveis de proteínas antimicrobianas. A introdução,

mesmo na idade adulta, de microrganismos da microbiota intestinal é capaz de reverter esse quadro.<sup>13</sup>

### Agressão

Em certas circunstâncias, qualquer microrganismo, inclusive membros da microbiota indígena, pode causar doença. O potencial patogênico dos integrantes da microbiota é variável. No caso de ruptura de alça intestinal, por exemplo, centenas de espécies de bactérias são inoculadas no peritônio, porém apenas algumas serão responsáveis pela peritonite<sup>7,8</sup>.

É importante salientar que o grau de imunocompetência de cada indivíduo influencia o resultado final da interação do microrganismo com o hospedeiro. Com o aumento da frequência de situações que levam ao comprometimento do sistema imunológico, doenças causadas por membros da microbiota indígena, denominadas infecções oportunistas, tornaram-se mais prevalentes. Por exemplo, *C. albicans*, observada na microbiota intestinal, é a causa mais comum de septicemia em pacientes em quimioterapia para câncer, e *Pneumocystis carinii*, um habitante comum do trato respiratório, pode causar pneumonia específica, uma causa importante de óbito em pacientes com AIDS<sup>8</sup>.

Componentes da microbiota podem provocar doença no sítio de origem ou em outros locais, por exemplo, após ruptura de barreiras que separam compartimentos corporais estéreis ou não. Procedimentos como cateterização, intubação e extrações dentárias, doenças como úlceras perforadas e queimaduras, ou ainda ferimentos traumáticos podem levar à introdução de microrganismos em locais anteriormente estéreis. Microrganismos indígenas podem, também, complicar processos infecciosos pré-existentes. Um exemplo clássico é a superinfecção por *S. pneumoniae*, originário da microbiota indígena da orofaringe, que pode complicar pneumonia de origem viral<sup>3,7,8</sup>.

Pequeno número de bactérias indígenas atravessam, continuamente, a mucosa do trato gastrointestinal, processo denominado translocação bacteriana, que, dependendo da circunstância, pode ser benéfico, estimulando o sistema imune, ou prejudicial, especialmente para o hospedeiro imunocomprometido. Enquanto no indivíduo saudável estas bactérias são, usualmente, destruídas, possivelmente por macrófagos, no paciente com deficiência do sistema imunitário elas podem alcançar linfonodos, fígado e baço e, subsequentemente, dispersar-se, causando sepse. Incremento da população bacteriana, dano físico à barreira mucosa e comprometimento das defesas imunológicas podem favorecer o processo de translocação. Entretanto, a relevância clínica da translocação bacteriana ainda é controversa<sup>1,5,14</sup>.

Embora a microbiota indígena, por meio da estimulação antigênica, possa desempenhar papel protetor, em determinadas circunstâncias, a estimulação excessiva do sistema imune pode ser um componente importante na etiopatogenia de doenças inflamatórias intestinais. Nos

pacientes com doença de Crohn, os linfócitos T intestinais são hiper-reativos contra antígenos bacterianos. Tanto nesta doença como na colite ulcerativa, há aumento da produção de IgG contra várias bactérias da microbiota. Esta classe de anticorpos causa dano à mucosa intestinal porque ativa o complemento e a cascata de mediadores inflamatórios. Pacientes com doença de Crohn apresentam número aumentado de bactérias aderidas às células epiteliais da mucosa intestinal<sup>5</sup> e, em algumas circunstâncias, no interior das mesmas, como descrito para espécies do gênero *Bacteroides*<sup>1,3,8</sup>.

### AÇÃO DE ANTIMICROBIANOS SOBRE A MICROBIOTA INDÍGENA

A administração de agentes antimicrobianos causa ruptura do balanço ecológico entre hospedeiro e microbiota. A extensão das alterações depende do espectro, da dose, da via de administração, das propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do agente antimicrobiano, bem como de sua interação com o ambiente. Deve ser salientado que o transporte de agentes antimicrobianos pela mucosa intestinal e vaginal, pelas glândulas salivares e sudoríparas ou na bile interfere com a microbiota de diversos locais anatômicos<sup>7,15</sup>.

### PROBIÓTICOS

Probióticos são definidos como microrganismos vivos que, se ingeridos em quantidade apropriada, exercem efeitos benéficos à saúde. Em contraste, prebióticos são ingredientes não-digeríveis presentes em alimentos, beneficiando o hospedeiro por meio do estímulo à multiplicação seletiva e/ou atividade de um grupo restrito de bactérias no cólon<sup>1,5</sup>.

Alguns probióticos são úteis no tratamento de pacientes com diarreia aguda, por exemplo, por rotavírus. Além disso, a administração de probióticos, juntamente com drogas antimicrobianas, reduz significativamente a prevalência da diarreia associada ao uso destas drogas, em crianças e adultos. Foi demonstrado, ainda, que uma protease produzida por *Saccharomyces boulardii* inibe a toxina A de *Clostridium difficile*, razão pela qual probiótico tem sido empregado no tratamento de pacientes com colite associada ao microrganismo<sup>11</sup>. Probióticos podem, também, melhorar a digestão da lactose, contribuindo para aliviar as manifestações clínicas provocadas pela malabsorção do carboidrato<sup>5</sup>, e reduzir a frequência de eczema atópico recorrente<sup>16,17</sup>.

### MICROBIOTA POR REGIÃO ANATÔMICA (QUADRO 1)

#### Microbiota da pele

A microbiota indígena da pele apresenta características distintas de acordo com a região analisada. Locais com oclusão parcial (axila, perineo e artelhos) abrigam

mais microrganismos que locais abertos (pernas, braços e tronco). O número de bactérias anaeróbias facultativas em áreas úmidas pode alcançar 107 bactérias/cm<sup>2</sup>, enquanto áreas secas abrigam 102 ou menos organismos no mesmo espaço. Vale a pena ressaltar que a umidade favorece a multiplicação de bactérias Gram negativas, raras nas áreas mais secas<sup>18</sup>.

Outros fatores interferem no ecossistema da pele, ocasionando alterações na população microbiana. Fatores ambientais incluem temperatura, salinidade e exposição à luz e, entre os fatores relativos ao hospedeiro, pode-se citar idade, sexo, imunocompetência, hábitos de higiene, uso de medicamentos (antimicrobianos, esteróides, etc), uso de cosméticos e integridade da pele. A produção de lisozima e a manutenção de ambiente ácido limitam a proliferação de microrganismos e a contínua descamação do estrato córneo da pele dificulta a colonização e contribui para a remoção dos mesmos<sup>19</sup>.

Os microrganismos predominantes na microbiota residente da pele são cocos Gram positivos, em especial *S. epidermidis*<sup>19,20</sup>. Ocasionalmente, estes organismos causam infecções nosocomiais em pacientes em uso de cateter intravenoso ou com implante de válvula cardíaca. A pele pode ser colonizada transitoriamente por diversas bactérias, entre elas *S. aureus*, *S. pyogenes* e *P. aeruginosa*<sup>18,19</sup>. *Staphylococcus aureus* é a causa mais comum de infecção bacteriana cutânea em pacientes com AIDS, provocando lesões superficiais ou profundas e levando a complicações potencialmente graves<sup>19</sup>. *Propionibacterium acnes* é o anaeróbio estrito corineforme predominante, sendo encontrado nas camadas profundas da pele e causa freqüente de contaminação de hemoculturas<sup>19,21</sup>.

#### Microbiota do olho

A superfície ocular é colonizada por uma comunidade esparsa de microrganismos, predominando estafilococos coagulase negativos e corinebactérias, entre elas *P. acnes*. Entretanto, cerca de 17% a 49% das culturas de amostras obtidas da região mostram-se negativas<sup>17,22,23</sup>.

O mecanismo de abrir e fechar das pálpebras, a cada intervalo de poucos segundos, remove os elementos externos em contato com a conjuntiva, inclusive bactérias. Além disso, a secreção lacrimal contém substâncias bactericidas, como lisozima. Portanto, há pouca probabilidade de microrganismos, que não dispõem de mecanismos específicos de adesão e resistência à lisozima, colonizarem a conjuntiva em condições normais. O uso de lentes de contato, por outro lado, pode prover um meio adequado para o desenvolvimento de microrganismos<sup>22</sup>. A prevalência de bactérias não usuais na microbiota do olho, como *S. pneumoniae*, e Gram negativos, entre os quais *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae* e *P. aeruginosa*, encontra-se aumentada em usuários de lentes de contato<sup>24</sup>.

**Quadro 1** - Grupos de bactérias da microbiota predominante de diferentes regiões anatômicas do corpo humano

Região anatômica	Gram positivos				Gram negativos			
	Cocos		Bastonetes		Cocos		Bastonetes	
	Anaeróbios facultativos	Anaeróbios estritos	Anaeróbios facultativos	Anaeróbios estritos	Anaeróbios facultativos	Anaeróbios estritos	Anaeróbios facultativos	Anaeróbios estritos
Pele	<i>S. epidermidis</i> <i>S. hominis</i> <i>Micrococcus</i>		<i>Corynebacterium</i>	<i>Propionibacterium</i>			<i>Acinetobacter</i>	
Cavidade oral	<i>Enterococcus</i> <i>Micrococcus</i> <i>Staphylococcus</i> <i>S. salivarius</i> <i>S. sanguis</i> <i>S. mutans</i>	<i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i>	<i>Actinomyces</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Lactobacillus</i>	<i>Bifidobacterium</i> <i>Eubacterium</i> <i>Propionibacterium</i>	<i>Veillonella</i>	<i>Actinobacillus</i> <i>Capnocytophaga</i> <i>Eikenella</i>	<i>Bacteroides</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Porphyromonas</i> <i>Prevotella</i> <i>Wolinella</i>	
Cavidade nasal	<i>Staphylococcus</i>		<i>Corynebacterium</i>					
Faringe	<i>Streptococcus grupo viridans</i> <i>Staphylococcus</i>		<i>Corynebacterium</i>				<i>Haemophilus</i>	
Intestino delgado	<i>Enterococcus faecalis</i>			<i>Lactobacillus</i>				
Intestino grosso	<i>Enterococcus faecalis</i>			<i>Bifidobacterium</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Eubacterium</i>		<i>Enterobactérias (Escherichia coli)</i>	<i>Clostridium</i> <i>Bacteroides</i> <i>Fusobacterium</i>	
Vagina (idade reprodutiva)	<i>Estafilococos coagulase-negativo</i> <i>S. aureus</i> <i>Streptococcus grupo viridans</i> <i>S. agalactiae</i> <i>Enterococcus</i>	<i>Peptostreptococcus</i>	<i>Corynebacterium</i>	<i>Lactobacillus</i>		<i>Enterobactérias G. vaginalis*</i>	<i>Bacteroides</i>	
Uretra	<i>S. epidermidis</i> <i>Streptococcus grupo viridans</i> <i>Enterococcus</i>		<i>Corynebacterium</i>			<i>Enterobactérias (E. coli)</i>	<i>Bacteroides</i>	

\*: Gram variável

### Microbiota do ouvido externo

A microbiota do canal auditivo externo é composta, principalmente, por bactérias Gram positivas. Os microrganismos mais frequentemente isolados em culturas são estafilococos coagulase negativo, principalmente *S. epidermidis*, e *Corynebacterium spp.* Bactérias Gram negativas são raras, constituindo cerca de 1% dos microrganismos isolados. Fungos, como *C. albicans* e *Malassezia furfur*, também podem ser observados em alguns indivíduos<sup>25,26,27,28</sup>.

### Microbiota da cavidade oral

A presença de nutrientes, restos de células epiteliais e secreções fazem da cavidade oral um local favorável para a multiplicação de uma grande variedade de bactérias<sup>20</sup>.

A microbiota oral de seres humanos é composta por mais de 500 taxa bacterianas, além de fungos e protozoários. Sua distribuição varia de acordo com as características de cada habitat e sofre variações ao longo da vida, relacionadas, entre outros fatores, à presença do elemento dental<sup>29</sup>.

As espécies pioneiras na microbiota oral são, geralmente, estreptococos, especialmente *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis* e *Streptococcus salivarius*. Nos primeiros

anos de vida, a microbiota oral é constituída, principalmente, por *Streptococcus*, *Neisseria*, *Veillonella* e *Staphylococcus*. *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus mutans colonizam* a cavidade oral após a erupção dos dentes. Em idosos, as mudanças incluem aumento da proporção de estafilococos e lactobacilos, após os setenta anos, e de *C. albicans*, na nona década de vida<sup>29</sup>.

Streptococos constituem o principal habitante da mucosa oral, com predominância de *S. oralis* e *S. sanguis*. Na língua, *S. salivarius*, *S. mitis* e *Veillonella* são os grupos bacterianos predominantes<sup>29</sup>.

Muitos microrganismos colonizam os dentes, formando um biofilme conhecido como placa dental. Após a escovação, ocorre deposição de um filme acelular de natureza protéica na superfície dos dentes. Duas a quatro horas após, bactérias colonizam esta película. Os microrganismos pioneiros são, principalmente, *S. sanguis*, *S. oralis* e *S. mitis*. Diversas interações bacterianas, incluindo coagregação, produção de substâncias antimicrobianas e cadeias de produção de alimento aumentam a diversidade da comunidade bacteriana. O consumo de oxigênio por espécies anaeróbias facultativas favorece a colonização por anaeróbios estritos, como *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Bacteroides* e espiro-

quetas. A complexidade da microbiota aumenta até que uma comunidade clímax se estabeleça<sup>29</sup>.

Os componentes da microbiota oral podem estar associados a doenças infecciosas, geralmente de natureza polimicrobiana, tanto na cavidade oral (cárie e doenças periodontais) como em outros sítios do organismo, entre eles, osso, pulmão e cérebro. Além disso, estreptococos podem ser introduzidos na circulação sanguínea durante procedimentos odontológicos; se isso ocorrer em indivíduos com válvulas cardíacas lesadas, os estreptococos podem aderir às válvulas danificadas e iniciar endocardite bacteriana subaguda<sup>29,30</sup>.

### Microbiota da cavidade nasal e da faringe

A mucosa da cavidade nasal apresenta diversos tipos de epitélio. A parte central é recoberta por epitélio pseudoestratificado colunar e a parte posterior (nasofaringe) sofre, gradualmente, transformação para epitélio escamoso, também característico da orofaringe. Na porção anterior, a cavidade nasal estende-se até as narinas, recobertas por epitélio estratificado ceratinizado, como o da pele. Portanto, é concebível que a cavidade nasal consista de compartimentos colonizados por diferentes tipos de microrganismos<sup>31</sup>.

A microbiota da cavidade nasal do adulto mostra predominância de bactérias Gram positivas, em particular corineformes e estafilococos. As narinas são colonizadas, principalmente, por *S. epidermidis* e corinebactérias. Este sítio constitui importante reservatório de *S. aureus*<sup>24</sup>. A colonização por bactérias Gram negativas pode ser facilitada por infecções virais, que danificam o epitélio colunar. Deve-se ressaltar que organismos Gram negativos, como *H. influenzae* e *Neisseria meningitidis*, colonizam seletivamente epitélio não ciliar ou que apresente células danificadas<sup>31</sup>.

A faringe é colonizada, basicamente, pelas mesmas espécies de bactérias encontradas na microbiota oral, além de *Neisseria*, *Branhamella*, *Corynebacterium* e *Staphylococcus*. Predominam estreptococos, em especial do grupo viridans<sup>20,32</sup>.

### Microbiota do trato gastrointestinal

A maioria dos microrganismos que compõem a microbiota indígena colonizam o trato gastrointestinal<sup>33</sup>.

Pouco é descrito sobre a microbiota esofágica na literatura. Admite-se que a microbiota da região seja heterogênea, com predominância de estreptococos do grupo *viridans*, semelhante, portanto, àquela da orofaringe<sup>34</sup>.

O estômago, principalmente devido ao pH extremamente baixo do suco gástrico, apresenta, apenas transitariamente, microrganismos ingeridos com alimentos. O intestino de um indivíduo saudável abriga centenas de espécies bacterianas. Estima-se que 1.014 células microbianas colonizem a mucosa intestinal, número cerca de 10 vezes superior ao de células eucariotas do ser humano<sup>5</sup>.

O duodeno e a porção proximal do jejuno são colonizados por um número relativamente pequeno de microrganismos (10<sup>6</sup> células/ml), devido, entre outros fatores, às secreções do sistema digestivo e ao peristaltismo intestinal. Os microrganismos mais comumente observados nesta porção do intestino delgado são lactobacilos e estreptococos tolerantes ao pH ácido. À medida que se progride na direção caudal, a microbiota do intestino delgado vai se tornando semelhante à do intestino grosso. Nesta região do aparelho digestivo, a microbiota indígena é muito diversificada, alcançando concentrações de 1.012 células/grama de conteúdo luminal, correspondendo a cerca de 60% da massa fecal<sup>1,5</sup>. Admite-se que o número de bactérias anaeróbias estritas da microbiota fecal seja 100 a 1.000 vezes maior que o de espécies bacterianas facultativas. Os gêneros *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* e *Ruminococcus* são os anaeróbios estritos predominantes nos seres humanos, enquanto integrantes de gêneros anaeróbios facultativos como *Escherichia*, *Enterococcus* e *Lactobacillus* estão presentes em menor número<sup>5,33,35</sup>.

### Microbiota da vagina

Döderlein publicou, em 1892, o primeiro estudo sobre a microbiota vaginal humana. Ele considerou a microbiota homogênea, constituída basicamente de bastonetes Gram positivos, agora reconhecidos como pertencentes ao gênero *Lactobacillus*. Atualmente, sabe-se que a microbiota vaginal consiste de uma diversidade de microrganismos Gram positivos e Gram negativos, com predominância de espécies anaeróbias estritas<sup>36</sup>.

A microbiota vaginal sofre variações de acordo com a idade, pH do microambiente e alterações hormonais. Ao nascimento, o estrogênio materno estimula a deposição de glicogênio no epitélio vaginal, favorecendo a multiplicação de lactobacilos. Após eliminação do hormônio, ocorre elevação do pH vaginal para um valor próximo à neutralidade. Desta fase da vida até a puberdade, predominam *S. epidermidis*, *Streptococcus* e *E. coli*<sup>21,36</sup>.

Entre a puberdade e a menopausa, o estrogênio promove maturação e diferenciação do epitélio vaginal em células superficiais maduras e ricas em glicogênio. O glicogênio é metabolizado, resultando na produção de lactato e acidificação vaginal (pH entre 4 e 4,5). Os membros predominantes da microbiota, neste período, são representantes dos gêneros *Lactobacillus*, *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Bacteroides*, além de *C. albicans* e outras leveduras. Bactérias do gênero *Lactobacillus* representam cerca de 90% da microbiota vaginal, alcançando concentrações de 10<sup>7</sup> a 10<sup>8</sup> bactérias/grama de fluido vaginal<sup>21,36</sup>.

Após a menopausa, com a diminuição da produção de estrogênio, o pH vaginal se eleva até aproximadamente sete, e a composição da microbiota volta a ser semelhante àquela observada antes da menarca<sup>21,36</sup>.

Outros fatores que alteram a composição da microbiota vaginal são menstruação (redução da população de lactobacilos e aumento de anaeróbios facultativos), gravidez (aumento da população de lactobacilos e leveduras) e uso de antimicrobianos de amplo espectro, que pode levar ao supercrescimento de fungos, como *C. albicans*<sup>21,36</sup>.

O baixo pH vaginal durante o período fértil da vida é um mecanismo primário para controlar a população microbiana. O ácido láctico e alguns ácidos graxos produzidos por lactobacilos podem contribuir para a acidez vaginal, mas este não é, necessariamente, a fonte primária da acidez. Ácidos graxos e, em particular, lactato, produzidos pelas células epiteliais, provavelmente, são o mecanismo mais importante. Além disso, a produção de outras substâncias, entre elas H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, participa da regulação da microbiota. A acidez pode inibir a multiplicação de bastonetes Gram negativos oriundos do trato intestinal, bem como de *G. vaginalis* e de *Mobiluncus*<sup>36</sup>.

### Microbiota da uretra

A porção distal da uretra apresenta microbiota semelhante à encontrada na pele, porém em número relativamente pequeno. O restante do trato urinário é estéril. Os microrganismos mais comuns são *S. epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, estreptococos a-hemolíticos e corinebactérias. *E. coli*, *Proteus* e linhagens não-patogênicas de *Nisseria* são achados ocasionais (10% a 30% das amostras)<sup>32</sup>.

As infecções ascendentes do trato urinário podem estar associadas a desequilíbrio da microbiota uretral. Pacientes mais propensos a infecções do trato urinário apresentam aumento do número de bastonetes anaeróbios Gram negativos, principalmente Bacteroides. *E. coli* também é encontrada em maior número em indivíduos mais propensos à infecção, mesmo quando se encontram assintomáticos. As células do epitélio do trato urinário possuem um número limitado de receptores para adesão de bactérias e, possivelmente, os indivíduos mais suscetíveis a infecções do trato urinário apresentam maior quantidade destes receptores. Além disso, já foi demonstrado que pacientes do sexo feminino com maior suscetibilidade a infecções apresentam níveis vaginais de IgA, que interfere na adesão bacteriana ao epitélio, reduzidos em relação às mulheres normais<sup>37</sup>.

### CONCLUSÃO

Pode-se depreender do exposto anteriormente que a microbiota indígena do corpo humano é constituída por organismos que, em condições de equilíbrio, convivem com o hospedeiro sem causar dano. Sua composição sofre interferência de diversos fatores, como idade e dieta, entre outros. A microbiota desempenha numerosas funções. Entre as funções benéficas para o hospedeiro, pode-se citar a estimulação do sistema imunitário, a interferência

na colonização por patógenos exógenos e diferentes atividades metabólicas, como a síntese de vitaminas. Entre as atividades consideradas prejudiciais para o hospedeiro, a microbiota indígena é importante reservatório de agentes etiológicos de doenças infecciosas endógenas e pode produzir carcinógenos potenciais e interferir com a absorção de diversas substâncias, entre elas gorduras e vitaminas lipossolúveis. Além desses aspectos, o conhecimento, pelo clínico, da constituição da microbiota indígena de sítios específicos pode ajudar na formulação de hipóteses de diagnóstico etiológico de processos infecciosos e, em consequência, na seleção apropriada de esquema terapêutico empírico. É importante ressaltar que a microbiota indígena, geralmente, é benéfica, razão pela qual é fundamental que se tenha consciência de que se deve evitar o rompimento do equilíbrio entre microbiota e hospedeiro.

### ABSTRACT

Body surfaces are colonized by a community of organisms that are recognized as indigenous microbiota, that is mainly constituted by bacteria. Its constitution changes with time and is influenced by several conditions such as diet and the immune status of the individual, among others. There are now evidences that the microbiota could be beneficial or, in some instances, dangerous to human health. It could be classified as resident, composed by fixed organisms, frequently found in certain areas, or as transitory, consisting of organisms from the environment that inhabits skin and mucosa for hours to few weeks. The gastrointestinal tract, vagina, oral cavity and skin show the richest and most diverse microbiota of the human body. The knowledge of the constitution of the indigenous microbiota is extremely important for clinicians, mainly because it can help them to interpret results of microbiological tests and to choose appropriate empirical therapy. It should be pointed out that microbiota is, in general, harmless and beneficial; for these reason, physicians must keep in mind that the disruption of the homeostasis between microbiota and host should be avoided.

**Key words:** Body Constitution; Bodily Secretions/microbiology; Intestines/microbiology; Skin/microbiology; Eye/microbiology; Ear, External/microbiology; Mouth/microbiology; Gastrointestinal Tract/microbiology; Vagina/microbiology; Urethra/microbiology; Host-Parasite Relations; Probiotics/therapeutic use.

### REFERÊNCIAS

1. Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. Trends Microbiol 1996;4(11):430-5.
2. Tagg J, Dierksen K. Bacterial replacement therapy: adapting 'germ warfare' to infection prevention. Trends Biotechnol 2003;21(5):217-23.

3. Mackowiak P. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982;307(2):83-93.
4. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Microbiota normal do corpo humano. In: \_\_\_\_\_. Jawetz M, Adelberg J. *Microbiologia Médica*. 21a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. cap. 11, p. 142-145.
5. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;361(9356):512-9.
6. O'Toole G, Kaplan HB, Kolter R. Biofilm formation as microbial development. *Ann Rev Microbiol* 2000;54:49-79.
7. Hecceg RJ, Peterson LR. Normal flora in health and disease. In: Shulman ST, Phair JP, Peterson LR, Warren JR, editors. *The Biologic and Clinical Basis of Infectious Diseases*. Philadelphia: Saunders; 1997. p. 5-14.
8. Eisenstein BI, Schaechter M. Normal microbial flora. In: Schaechter M, ed. *Mechanisms of Microbial Disease*. Williams and Wilkins; 1998. p. 11-7.
9. van der Waaij D, Berghuis de Vries JM, Lekkerkerk van der Wees JC. Colonization resistance of the digestive tract in conventional and antibiotic-treated mice. *J Hyg* 1971, 69(3):405-11.
10. Ducluzeau R, Bellier M, Raibaud P. Transit digestive de divers inoculum bactériens introduits "per os" chez des souris axéniques et "holoxéniques" (conventionnelles): effet antagoniste de la microflore du tractus gastro-intestinal. *Zentralbl Bakteriol Parasitenkd Infektionskr Hyg* 1970, 213(4):533-48.
11. Reid G, Howard J, Gan BS. Can bacterial interference prevent infection? *Trends Microbiol* 2001; 9(9):424-8.
12. Vieira LQ, Oliveira MR, Neumann E, Nicoli JR, Vieira EC. Parasitic infections in germfree animals. *Braz J Med Biol Res* 1998;31(1):105-10.
13. Hooper LV. Bacterial contributions to mammalian gut development. *Trends Microbiol* 2004;12(3):129-34.
14. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Trends Microbiol* 1995;3(4):149-54.
15. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001;1(2):101-14.
16. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357(9262):1076-9.
17. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):129-34.
18. Fredricks DN. Microbial ecology of human skin in health and disease. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6(3):167-9.
19. Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ. Skin microflora and bacterial infections of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6(3):170-4.
20. Davis CP. Normal Flora. In: Baron S., ed. *Medical Microbiology*. Galveston, Tex.: Univ. of Texas Medical Branch; 1996.
21. Hentges DJ. The anaerobic microflora of the human body. *Clin Infect Dis* 1993;16 Suppl 4:S175-80.
22. Stapleton F, Willcox MD, Fleming CM, Hickson S, Sweeney DF, Holden BA. Changes to the ocular biota with time in extended- and daily-wear disposable contact lens use. *Infect Immun* 1995; 63(11):4501-5.
23. Marcon AS, Barbosa MP, Vasques CL et al. Microbiota aeróbia e anaeróbia da conjuntiva e borda palpebral de indivíduos hígidos. *Arq Bras Oftalmol* 1996;59(3):289-94.
24. Sankaridurg PR, Sharma S, Willcox M, et al. Bacterial colonization of disposable soft contact lenses is greater during corneal infiltrative events than during asymptomatic extended lens wear. *J Clin Microbiol* 2000;38(12):4420-4.
25. Dibb WL. The normal microbial flora of the outer ear canal in healthy Norwegian individuals. *NIPH Ann* 1990; 13(1):11-6.
26. Stroman DW, Roland PS, Dohar J, Burt W. Microbiology of normal external auditory canal. *Laryngoscope* 2001;111(11 Pt 1):2054-9.
27. Campos A, Arias A, Betancor L et al. Study of common aerobic flora of human cerumen. *J Laryngol Otol* 1998; 112(7):613-6.
28. Frank DN, Spiegelman GB, Davis W, Wagner E, Lyons E, Pace NR. Culture-independent molecular analysis of microbial constituents of the healthy human outer ear. *J Clin Microbiol* 2003;41(1):295-303.
29. Marcotte H, Lavoic MC. Oral microbial ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62(1):71-109.
30. Piovano S. Bacteriology of most frequent oral anaerobic infections. *Anaerobe* 1999;5(3-4):221-7.
31. Rasmussen TT, Kirkeby LP, Poulsen K, Reinholdt J, Kilian M. Resident aerobic microbiota of the adult human nasal cavity. *APMIS* 2000;108(10):663-75.
32. Moretti, PE. 2003. Projeto Microrganismos: [Citado em 10 nov 2004] Disponível em: <http://www.fam.br/microrganismos>.
33. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol* 1977;31:107-33.
34. Gagliardi D, Makiyama S, Corsi PR, et al. Microbial flora of the normal esophagus. *Dis Esophagus* 1998;11(4):248-50.
35. Savage DC. The normal human microflora - composition. In: Grubb R, Midtvedt T; Norin E. *The regulatory and protective role of the normal microflora*. New York: Stockton Press; 1989. p.3-18.
36. Boris S, Barbés C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens. *Microbes Infect* 2000; 2(5):543-6.
37. Bollgren I, Nord CE, Pettersson L, Winberg J. Periurethral anaerobic microflora in girls highly susceptible to urinary tract infections. *J Urol* 1981;125(5):715-20.