

EFEITO DA MICROBIOTA INTESTINAL NO DESENVOLVIMENTO DA OBESIDADE

AUTORES

**AMORIM MENDES, Eduarda
DA SILVA, Isabelle
THOMAZ DA SILVA, Vitória**

Discente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

COMELIS BERTOLIN, Daniela

Docente da União das Faculdades dos Grandes Lagos – UNILAGO

RESUMO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, associada a vários distúrbios, incluindo diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemias, doenças cardiovasculares e câncer. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), há 2,3 milhões de obesos no mundo. Estudos recentes têm mostrado que a microbiota intestinal pode influenciar na homeostase energética do hospedeiro por vários mecanismos. Diante disso, questiona-se se a composição da microbiota intestinal seria causa ou consequência da obesidade. Objetiva-se, com este estudo, revisar a relação do desequilíbrio da microbiota intestinal na gênese da obesidade e dos distúrbios nutricionais. Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, na qual foi realizada uma busca de artigos publicados no MEDLINE, PubMed, Scielo e EMBASE nos últimos 5 anos utilizando os seguintes descritores: “obesity AND (“gut microbiota” OR “intestinal flora”)”. A interação entre genética, fatores ambientais, dieta e o nível de atividade física são os principais contribuintes para o desenvolvimento de obesidade. No entanto, a microbiota intestinal é um fator endógeno que influencia na fisiopatologia da obesidade. As vias que a microbiota intestinal contribui para a obesidade são a oferta de calorias, aumento da atividade da lipoproteína lipase (LPL), lipogênese, aumento da permeabilidade intestinal, endotoxemia e sistema endocanabinóide. Desequilíbrios na microbiota intestinal produz efeitos prejudiciais à saúde do hospedeiro, interferindo na integridade desse órgão. Conclui-se que a relação entre microbiota intestinal e obesidade é clara, no entanto, estudos adicionais são necessários para esclarecer a influência da microbiota como causa ou consequência da obesidade.

PALAVRAS - CHAVE

microbiota; obesidade; intestino; sobrepeso.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal no indivíduo, com graves consequências na saúde e qualidade de vida em médio e longo prazo. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 2,3 milhões de pessoas no mundo estão com sobrepeso ou obesidade, destacando a obesidade como um grande problema de saúde pública, com prejuízo da qualidade de vida e aumento da morbimortalidade.

Considerada uma epidemia mundial, a obesidade e o sobrepeso estão associados a vários distúrbios crônicos, incluindo diabetes tipo 2, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares e câncer, entre outros. Sua etiologia é multifatorial, com a ingestão excessiva de alimentos e o sedentarismo sendo os principais fatores contribuintes. Estudos recentes apontam uma correlação entre a composição da microbiota intestinal humana e o desenvolvimento de obesidade e sobrepeso, evidenciando o papel da microbiota na fisiopatologia dessas condições.

Essa relação se intensifica quando associada a um estilo de vida desfavorável, incluindo alimentação inadequada e excessiva em calorias, tabagismo, etilismo e sedentarismo, entre outros agravantes. A microbiota do intestino humano é composta por trilhões de microrganismos adquiridos desde o período intrauterino, pós-parto, infância e vida adulta, influenciada por fatores externos. Entre suas funções estão a defesa imunológica, melhora da digestão dos alimentos, absorção de minerais, síntese de vitaminas, regulação do apetite e influência no comportamento e humor.

A microbiota e o hospedeiro humano mantêm uma relação simbiótica, em que ambos se beneficiam e contribuem para o desenvolvimento um do outro. No entanto, a contribuição metabólica dos microrganismos é prejudicada em estados pró-inflamatórios, como no caso dos obesos, sendo observadas diferenças na composição da microbiota entre obesos e indivíduos com peso normal. Assim, questiona-se se a composição da microbiota intestinal é uma consequência ou causa da obesidade, sendo este artigo dedicado à revisão dos estudos que abordam esse tema.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, na qual foi realizada uma busca de artigos publicados no MEDLINE, PubMed, Scielo e EMBASE nos últimos 5 anos utilizando os seguintes descritores: “obesity AND (“gut microbiota” OR “immunity” OR “intestinal flora”). Os critérios de exclusão foram editoriais, relatos de casos, apresentação de posters e artigos que não estejam de encontro com o tema proposto.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A obesidade tornou-se um dos mais relevantes problemas de saúde pública do mundo devido à sua alta prevalência e contribuição direta para as altas taxas de morbidade e mortalidade, além de aumento substancial de recursos de saúde e custos econômicos (1). Tradicionalmente, a interação entre genética, fatores ambientais, principalmente os fatores ligados a alimentação e a falta de atividade física são os maiores responsáveis para o desenvolvimento da obesidade (1). No entanto, a microbiota intestinal surgiu como um possível fator endógeno importante que influencia na epidemiologia da obesidade (1,2).

Definida como uma doença crônica não transmissível estreitamente, a obesidade está relacionada a comorbidades, como síndrome metabólica, diabetes e doenças cardiovasculares. Além disso, a sua crescente

prevalência em todo o mundo evidencia que é um dos principais problemas de saúde pública atualmente. O estado obeso é resultado de um efeito prolongado do desequilíbrio entre ingestão e gasto de energia, o que acarreta em acúmulo excessivo de gordura corporal (3).

A regulação do apetite e do peso corporal é realizada por hormônios e peptídeos sintetizados nas células da mucosa intestinal, nos órgãos gastrointestinais, nos tecidos periféricos e no sistema nervoso central (3). Em curto prazo, o controle da ingestão de alimentos é realizado por vias de sinalização que emanam do trato gastrointestinal, através de peptídeos orexígenos como a grelina, que provocam sinais de fome, e peptídeos anorexígenos como a colecistocinina, o glucagon like peptide 1 (GLP-1) e o peptídeo tirosina tirosina (PYY), que geram os sinais de saciedade. Enquanto no controle da ingestão em longo prazo os sinais que emanam do tecido adiposo e do pâncreas, através de hormônios como a leptina e a insulina, parecem atuar ativamente na deposição de gordura corporal (3,4).

A obesidade é também considerada uma condição inflamatória crônica subclínica, caracterizada pela produção de citocinas pró-inflamatórias e adipocinas que contribuem para as alterações metabólicas que ocorrem nos indivíduos obesos (5). Estudos recentes têm associado a microbiota intestinal ao estado inflamatório que ocorre na obesidade, sugerindo que alterações na sua composição e na sua diversidade em obesos podem desempenhar papel importante no desenvolvimento de desordens metabólicas. Dessa forma, a evidência de que a composição da microbiota pode ser diferente entre indivíduos magros e obesos reforçou a hipótese da sua influência na fisiopatologia da obesidade (6,7).

A importância da microbiota intestinal humana nos processos de saúde e doença vem sendo estudada há mais de um século. Elie Metchnikoff, vencedora de um prêmio Nobel em 1908, teorizou que bactérias presentes no iogurte poderiam melhorar a saúde e adiar a senilidade através da manipulação da microbiota intestinal (1,3,4). Em média, há mais de 100 trilhões de bactérias no trato gastrointestinal humano, cerca de 10 vezes o número de células do corpo humano. A composição bacteriana é representada, em sua maioria, por filos Bacterioides, Firmicutes e Proteobactérias (8). A colonização se inicia desde o momento do parto, sendo o tipo de parto (cesárea ou normal), a alimentação do bebê (aleitamento materno exclusivo ou artificial precoce) e medidas de higiene determinantes para o desenvolvimento adequado. Uso excessivo de medicamentos, dietas restritivas ou em excesso, tabagismo, etilismo, procedimentos cirúrgicos e outros fatores ambientais modificam a microbiota ao longo da vida (8).

A microbiota intestinal é constituída por uma grande quantidade de microrganismos distribuídos de maneira não homogênea, de acordo com as características de cada porção intestinal, sendo o colón a parte que alberga o maior número de microrganismos devido, principalmente, à grande quantidade de nutrientes ali disponíveis, ausência de secreções intestinais e ao peristaltismo lento característico do local. Possuem capacidade de quebrar moléculas alimentares não digeridas em metabólitos como ácidos graxos de cadeia curta, além de sintetizar vitaminas de importância para a saúde do homem (9,10).

A obesidade aumenta a quantidade de bactérias Firmicutes em relação a Bacterioides, favorecendo um microbioma pró-obesidade e com maior quantidade de massa gorda (10-13). O mecanismo exato pelo qual a microbiota intestinal contribui para a obesidade ainda é incerto (1). No entanto, foi sugerido que as principais rotas sob influência da microbiota intestinal que poderiam contribuir para o desenvolvimento da obesidade são a oferta de calorias extras, aumento da atividade da lipoproteína lipase (LPL), lipogênese, aumento da permeabilidade intestinal, endotoxemia e sistema endocanabinóide (1,2).

As concentrações sanguíneas de LPS sofrem forte influência da microbiota intestinal. A integridade intestinal sofre interferências da microbiota de um indivíduo com obesidade, pois principalmente as bactérias

gram-negativas apresentam em sua superfície celular os LPS, que agem como antígenos estimulando a resposta imune (10-13). Dessa forma, os microrganismos que ali vivem alteram a permeabilidade da barreira intestinal e aumentam o conteúdo destas bactérias, que passa a ser mais absorvido, gerando endotoxemia metabólica e secreção de citocinas pró-inflamatórias (12).

Desequilíbrios na microbiota intestinal podem produzir efeitos prejudiciais à saúde do hospedeiro, evento caracterizado por disbiose intestinal, e este interfere diretamente na integridade intestinal. Assim, agentes tóxicos são bioativados por sistemas de enzimas das bactérias intestinais, sendo este processo promovido numa velocidade maior no sistema intestinal com populações de microrganismos desequilibradas (1,4,5).

Estudos em andamento sobre a relação "padrões de dietas, bactérias intestinais e resposta imune-inflamatória" deverão auxiliar na prevenção e no controle das principais doenças crônicas que afetam a humanidade (1). A primeira evidência de uma mudança na composição da flora intestinal em resposta a um fenótipo obeso foi mostrada na genética de ratos obesos, sendo que estes exibiam uma maior proporção de membros do filo Firmicutes do que os do filo Bacteroidetes (6,13).

Evidências atuais em humanos, complementarmente às obtidas através de estudos em modelos animais deixam claro que, de fato existe relação entre a manipulação da microbiota intestinal e a obesidade (1). Os padrões dietéticos interferem na composição da microbiota e têm relevância na modulação metabólica e regulação da adiposidade corporal (1,13,14).

Pesquisas experimentais foram realizadas tentando avaliar a relação entre os microrganismos da flora intestinal, o índice de massa corporal e o tipo de dieta; no entanto, ainda não está claro de que maneira esses microrganismos atuam e se realmente eles têm participação direta no desenvolvimento da obesidade (13).

A utilização de probióticos, prebióticos e simbióticos na alimentação representa uma medida preventiva e terapêutica, por favorecer uma composição saudável e maior funcionalidade da microbiota, diminuindo LPS circulante, endotoxemia e inflamação crônica subclínica (1). A dieta adequada para o tratamento da disbiose em conjunto com a suplementação de probióticos, prebióticos e simbióticos poderia auxiliar na perda de peso e evitar as complicações associadas comumente à obesidade (1,15,16).

Estudos adicionais são necessários para esclarecer se a alteração da flora intestinal está relacionada com o ganho ou perda do peso corporal, ou se essa variação tem relação com o tipo e a quantidade de caloria (carboidratos ou gorduras) que é consumida pelo indivíduo, o que levaria à necessidade de maior ou menor quantidade de microrganismos para a digestão adequada dessas calorias (13,17-19). A microbiota intestinal pode ser modulada pela dieta e atuar no controle da ingestão alimentar interagindo com receptores e enzimas que interferem nas alterações metabólicas decorrentes da obesidade e na modulação da resposta inflamatória (20-22).

4. CONCLUSÃO

A composição da microbiota intestinal e o desenvolvimento de obesidade são fatores interligados e comprovados como determinantes na qualidade de vida de um indivíduo. Diante o exposto, podemos afirmar que alguns autores afirmam que a microbiota intestinal alterada desencadeia o quadro de obesidade, enquanto que outros descrevem que o indivíduo obeso altera o equilíbrio de sua microbiota.

Com isso, novos estudos são necessários para elucidar e aprofundar os estudos entre a relação de disbiose e obesidade, para que tenhamos esclarecimentos em relação a condutas de prevenção diagnóstico e terapêutica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

SCHMIDT, Leucinéia et al. OBESIDADE E SUA RELAÇÃO COM A MICROBIOTA INTESTINAL. Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde, v. 6, n. 2, 2018.

Boroni Moreira AP, Fiche Salles Teixeira T, do CGPM, de Cássia Gonçalves Alfenas R. Microbiota intestinal e o desenvolvimento da obesidade. Nutr Hosp. 2012; 27 :1408-14.

Frota, K. M. G., Soares, N. R. M. S., Muniz, V. R. C., Fontanelle, L. C. & Carvalho, C. M. R. G. (2015). Efeito de prebióticos e probióticos na microbiota intestinal e nas alterações metabólicas de indivíduos obesos. Nutrire, 40 (2)173-187.

ALMEIDA, L. et al. Disbiose intestinal. Revista Brasileira de Nutrição Clínica. São Paulo, v. 24, n. 1, p. 58-65, jan. 2009

Harakeh SM, Khan I, Kumosani T, Barbour E, Almasaudi SB, Bahijri SM, Alfadul SM, Ajabnoor GMA, Azhar EI. Gut microbiota: A contributing factor to obesity. Front Cell Infect Microbiol. 2016;6:95.

DE SOUSA OLIVEIRA, Joyce Maria et al. EFEITOS DE PROBIÓTICOS NO TRATAMENTO DA OBESIDADE. Ciência & Desenvolvimento-Revista Eletrônica da FAINOR, v. 10, n. 2, 2017.

Delzenne NM, Neyrinck AM, Cani PD: Modulação da microbiota intestinal por nutrientes com propriedades prebióticas: consequências para a saúde do hospedeiro no contexto da obesidade e síndrome metabólica. Fato de células de micróbios. 2012, 10: S10.

Icaza-Chávez ME, Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. Rev Gastroenterol Mex. 2013 oct-dic; 78(4):240-8.

VRIEZE, A. et al. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. Diabetologia, v.53, n.4, p.606-613, 2010.

QUIGLEY, E.M.M. Prebiotics and probiotics; modifying and mining the microbiota. Pharmacology Research, v.61, n.3, p.213-218, 2010.

BORGO, Francesca et al. Relative abundance in bacterial and fungal gut microbes in obese children: a case control study. Childhood Obesity, v. 13, n. 1, p. 78-84, 2017.

SCHEEPERS, L. E. J. M. et al. The intestinal microbiota composition and weight development in children: the KOALA Birth Cohort Study. International journal of obesity, v. 39, n. 1, p. 16-25, 2015.

LEY, R.E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, USA, v.102, n. 31, p. 11070–11075, 2005.LIM, S.M. et al. Lactobacillus sakei OK67 ameliorates

high-fat diet-induced blood glucose intolerance and obesity in mice by inhibiting gut microbiota lipopolysaccharide production and inducing colon tight junction protein expression. *Nutrition Research*, v.36, n.4, p.337- 48, 2016.

TURNBAUGH, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with Increased capacity for energy harvest. *Nature*, UK, v.444, n.7122, p.1027- 1031, 2006.

PISTELLI, Gustavo Chab; MAREZE-DA-COSTA, Cecilia Edna. Bactérias intestinais e obesidade. *Saúde e Pesquisa*, v. 3, n. 1, 2010.

DOS SANTOS, Kimberli Eva Rota; RICCI, Gléia Cristina Laverde. Microbiota intestinal e a obesidade. *REVISTA UNINGÁ REVIEW*, Maringá, v. 26, n. 1, p. 74-82, 2016

PRICE, R. Genetics and common obesities: background, current status, strategies, and future prospects. In: WADDEN, T.; STUNKARD, A. J. Eds). *Hand Obes Treat*. New York, NY: Guilford Press; 2002. p. 73–94.

NAVES, A.; PASCHOAL, V. C. P. Regulação funcional da obesidade. *ConScientiae Saúde*, v. 6, p. 189-199, 2007.

YAZIGI, A. et al. Rôle de la flore intestinale dans l'insulinorésistance et l'obésité. *Presse Med.*, v. 10, p. 1427- 1430, 2008.

DUNCAN, S. H. et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int. J. Obes.*, v. 32, p. 1720–1724, 2008.

TURNBAUGH, P. J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, v. 457, p. 480- 485, 2009.

BAJZER, M.; SEELEY, R. J. Obesity and gut flora. *Nature*, v. 444, p. 1009-1010, 2006.

CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, v. 10, p. 729-734, 2007.

FROTA, Karoline de Macêdo Gonçalves et al. Efeito de prebióticos e probióticos na microbiota intestinal e nas alterações metabólicas de indivíduos obesos. *Nutrire Rev. Soc. Bras. Aliment. Nutr*, v. 40, n. 2, p. 173-187, 2015.

CARREIRO, Denise Madi. *Probióticos Pre e Simbióticos*. 4a ed. São Paulo SP: Editora Vida e Consciência 2012. E-book. Disponível em <https://pt.scribd.com>. Acesso em 17 de out. 2019.

FLESC, Aline Gamarra. O uso terapêutico dos simbióticos. *ABCD Arq Bras Cir Dig Artigo de Revisão* 2014;27(3):206-209.

FLEK J, CALEGARO MIC. Importância do índice glicêmico para pacientes com diabetes mellitus. *Rev Bras Nutr Clin* 2009;20(2): 95-100.

TOIMIL, Rosana Farah. Microbiota intestinal: cada vez mais importante. 2018. Disponível em <https://saude.abril.com.br/blog>. Acesso em 22 out. 2019.

SANTOS, K.E.R; RICCI, G.C.L. MICROBIOTA INTESTINAL E A OBESIDADE. Revista Uningá Review,, v. 26, n. 1, p.74-82. Maringá, 2016.

RAMIREZ, A.V.G. A importância da microbiota no organismo humano e sua relação com a obesidade. International Journal Of Nutrology, v. 10, n. 4, p.153-160. São José do Rio Preto, 2017.

STEFE, C. D. A; ALVES, M. A. R; RIBEIRO, R. L. Probióticos, prebióticos e simbióticos- artigo de revisão. Saúde e Ambiente em Revista, v.3, n.1, p.16-33. Duque de Caxias, 2008.

SILVA, I. R. M. et al. Microbiota intestinal na obesidade e homeostase energética. Almanaque Multidisciplinar de Pesquisa. v.1, n.2, p. 28-50. 2016.

SANDE-LEE, S. V.; VELLOSO, L. A.. Disfunção hipotalâmica na obesidade. Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica, São Paulo, v. 56, n. 6, p. 341- 350, Aug. 2012.

OLIVEIRA, A. M.; HAMMES, T O. Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade.Clinical e Biomedical Research, [S.l.], v. 36, n. 4, jan. 2016.