

OBESIDADE E SUA RELAÇÃO COM A MICROBIOTA INTESTINAL

Obesity and its relation with intestinal microbiota

Leucinéia Schmidt¹
Taís Fátima Soder²
Rubia Garcia Deon³
Fábia Benetti⁴

Recebido em: 12 jan. 2017

Aceito em: 10 nov. 2017

RESUMO: Nas últimas décadas observou-se um crescimento alarmante da obesidade em todo o mundo. Estudos científicos recentes sugerem que a microbiota intestinal pode desempenhar um importante papel na obesidade e suas doenças relacionadas. Este artigo objetiva revisar a literatura acerca das mais recentes informações sobre a diversidade microbiana do trato intestinal e a sua relação com a obesidade. Foram pesquisados artigos do período de abrangência dos anos de 2004 a 2016, nos idiomas inglês e português, nas seguintes bases de dados: PubMed, Medline, Scielo, Science Direct e Lilacs. Estudos indicam que existem cerca de 3,3 milhões de genes na microbiota humana, sendo que na maioria dos indivíduos, cerca de 90% dos filos são Firmicutes e Bacteroidetes. Demonstrou-se que animais obesos possuem uma microbiota alterada, com redução de 50% na quantidade de Bacteroidetes e um aumento proporcional de Firmicutes. Já em indivíduos obesos após a perda de peso, se verificou reduzida proporção de Firmicutes em relação aos Bacteroidetes. O desequilíbrio na microbiota intestinal interfere na integridade intestinal, pois altera a barreira intestinal e aumenta o conteúdo de bactérias gram negativas, ricas em lipopolissacarídeos, que passam a ser absorvidos gerando endotoxemia metabólica e secreção de citocinas pró-inflamatórias. Entre as ferramentas para modular a microbiota intestinal, os probióticos, prebióticos e simbióticos são os mais importantes. Conclui-se que a relação entre a microbiota intestinal e obesidade esta cada vez mais clara, porém ainda existem muitos mecanismos a serem esclarecidos e novos estudos são necessários.

Palavras-chave: Obesidade. Microbioma Gastrointestinal. Disbiose. Probióticos. Prebióticos.

ABSTRACT: On the last few decades we saw an alarming grow of obesity in the whole world. Recent scientific studies suggest that intestinal microbiota might play an important role on obesity and its diseases. In this article we make a literature review about the most recent data on microbial diversity on the intestinal tract and its relation

¹ Acadêmica do Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI, Campus de Frederico Westphalen/RS. E-mail: leucineia@hotmail.com.

² Nutricionista. Mestranda em Educação pela Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI, Campus de Frederico Westphalen. Orientadora educacional na Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI, Campus de Frederico Westphalen/RS. E-mail: soder@uri.edu.br.

³ Nutricionista. Doutora em Gerontologia Biomédica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Docente do curso de Graduação em Nutrição da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI, Campus de Frederico Westphalen/RS. E-mail: rubia@uri.edu.br.

⁴ Nutricionista. Mestre em Envelhecimento Humano pela Universidade de Passo Fundo. Doutoranda em Gastroenterologia e Hepatologia pela UFRGS. Docente do Curso de Graduação em Nutrição da Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – URI, Campus de Frederico Westphalen/RS. E-mail: benetti@uri.edu.br.

with obesity. We have researched papers, which were written during 2004 and 2016, in English and in Portuguese, on the following databases: PubMed, Medline, Scielo, Science Direct and Lilacs. Studies say there are around 3.3 million of genes on the human microbiota, considering that the major of them, around 90%, have *Firmicutes* and *Bacteroidetes* phylum. It is demonstrated that obese animals have their microbiota changed, with reduction of 50% on the quantity of *Bacteroidetes* and a proportional increasing of *Firmicutes*. Yet, on obese individuals after weight losing, it was observed less *Firmicutes* than *Bacteroidetes*. The imbalance on the intestinal microbiota inflicts on the intestine's integrity, once it changes the intestinal barrier and increases the content of negative-gram bacterias, which are rich on lipopolysaccharide, and these start being absorbed, what generates metabolic endotoxemia and pro-inflammatory cytokines' secretion. Among the tools to modulate the intestinal microbiota, the probiotics, the prebiotics and the symbiotics are the most important. We conclude that the relation between intestinal microbiota and obesity is increasingly clearer, yet there are many mechanisms to be clarified and new studies are necessary.

Keywords: Obesity. Gastrointestinal Microbiome. Dysbiosis. Probiotics. Prebiotics.

INTRODUÇÃO

A obesidade tornou-se um dos mais relevantes problemas de saúde pública devido à sua alta prevalência em todo o mundo e a sua contribuição para as altas taxas de morbidade e mortalidade. Tradicionalmente, a interação entre genética, fatores ambientais, principalmente a dieta (alta ingestão de energia) e o nível de atividade física (baixo gasto energético), são considerados os principais contribuintes para o desenvolvimento da obesidade. No entanto, a microbiota intestinal surgiu como um possível fator endógeno importante que influencia a epidemiologia da obesidade (BORONI MOREIRA et al., 2012).

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 (METCHNIKOFF, 1910 apud MACHOWIAK, 2013).

A microbiota intestinal possui 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. O mecanismo exato pelo qual a microbiota intestinal contribui para a obesidade ainda é incerto. 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 endocanabinoide (BORONI MOREIRA et al., 2012).

Desequilíbrios na microbiota intestinal podem produzir efeitos prejudiciais à saúde do hospedeiro, evento caracterizado por disbiose intestinal, e esta interfere imensamente 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 (ALMEIDA et al., 2009; HARAKEH et al., 2016).

Com base em artigos científicos este trabalho tem como objetivo avaliar as mais recentes informações sobre a diversidade microbiana do trato intestinal e a sua relação com a obesidade. Logo, torna-se fundamental entender sobre a associação entre a microbiota intestinal e a obesidade, para se conseguir reverter este desequilíbrio.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, em que foram incluídos estudos publicados entre os anos de 2004 a 2016, nos idiomas português e inglês, nas seguintes bases de dados: PubMed, Medline, Scielo, Science Direct e Lilacs. Para a busca dos artigos utilizou-se os seguintes descritores: “obesity”, “Gastrointestinal Microbiome”, “diet”, “Intestinal Mucosa”, “dysbiose”, “probiotics”, “prebiotics” e “synbiotics”.

MICROBIOTA INTESTINAL

A microbiota intestinal desempenha um importante papel na obesidade e suas doenças relacionadas. Logo, análises comparativas revelaram que filos e espécies de bactérias específicas diferem entre indivíduos saudáveis e aqueles com diagnóstico de obesidade ou DM2 (CANI, 2013).

Calcula-se que na microbiota intestinal, existam cerca de mil espécies, distribuídas em mais de 50 filos diferentes. Estudos em metagenômica indicam que se tem aproximadamente 3,3 milhões de genes na microbiota humana, 150 vezes mais que no próprio genoma humano. Na maioria dos indivíduos, cerca de 90% dos filos são *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, sendo o restante composto por *Actinobacterias* (família *Bifidobacteriaceae*) e *Proteobacterias* (família *Enterobacteriaceae*). Em seguida, na ordem de frequência, aparecem os filos *Synergistetes*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria* e *Euryarchaeota*, representando percentual pequeno da nossa microbiota. As principais integrantes dos *Firmicutes* são as classes *Bacilli*, *Clostridia* e *Mollicutes*, e dos *Bacteroidetes* são as *Bacteroides*, *Flavobacteria* e *Sphingobacterias* (MORAES et al., 2014).

A colonização bacteriana intestinal inicia-se no nascimento, quando o recém-nascido é exposto a diferentes espécies de microrganismos presentes na mãe (canal vaginal, região perineal) e no meio ambiente. Há uma seleção da flora com persistência de algumas populações bacterianas e eliminação de outras. Por volta dos dois anos de idade, a composição da microflora torna-se estável, sendo alcançada a comunidade clímax ou flora tipo adulto. A partir deste período, embora a microflora intestinal permaneça em interação permanente com microrganismos do meio ambiente, a sua composição mantém-se estável ao longo da vida adulta e depende do equilíbrio entre bactérias benéficas e patogênicas (DELZENNE; NEYRINCK; CANI, 2011).

Segundo Almeida (2009), os povos orientais defendem a tese de que todas as doenças ou, a maioria delas possuem sua etiologia no intestino. Este conhecimento cada vez mais se afirma atualmente. Alguns estudos têm associado à microbiota intestinal a condição inflamatória que ocorre na obesidade, devido à presença de disbiose.

A homeostase da microbiota intestinal é dependente de características do hospedeiro (idade, gênero, origem genética), das condições ambientais (estresse, medicamentos, cirurgias gastrointestinais, agentes infecciosos e tóxicos) e de mudanças na dieta. As alterações na microbiota intestinal podem ser revertidas pela dieta e perda de peso relacionada. As mudanças qualitativas e quantitativas na ingestão de componentes alimentares específicos (ácidos graxos, carboidratos, micronutrientes, prebióticos e probióticos), têm não só consequências sobre a composição da flora intestinal, mas podem modular a expressão de genes em tecidos do hospedeiro, como no fígado, tecido adiposo, intestino e músculo (DELZENNE; NEYRINCK; CANI, 2011).

A distribuição ao longo do trato gastrointestinal não é homogênea. Logo, no estômago, íleo e jejuno a população bacteriana é mais escassa devido ao ambiente estressante (suco gástrico, bile, suco pancreático, peristaltismo) que limita o seu crescimento. Mas o cólon proporciona as condições ideais para o crescimento de microrganismos devido à ausência de secreções digestivas, peristaltismo lento e o abundante abastecimento nutricional (BORONI MOREIRA et al., 2012).

As funções biológicas controladas pela flora intestinal estão relacionadas com a eficácia de absorção de energia pelas bactérias. Os polissacarídeos constituem a maior fonte de nutrientes para as bactérias. Uma parte destes polissacarídeos podem ser transformados em substâncias de fácil digestão, como açúcares, ou ácidos carboxílicos de cadeia curta, proporcionando substratos de energia que podem ser utilizados pelas bactérias ou pelo hospedeiro (CANI et al., 2008).

Segundo Cani e Delzonne (2007), a microbiota parece ser capaz de inibir a produção do fator rápido de adiposidade induzida (FIAF) no intestino, que por sua vez controla a LPL. Observou-se que 14 dias após a colonização de camundongos sem germes, estes passavam a apresentar aumento em torno de 2/3 nas concentrações de triglicérides hepáticos, acompanhado por aumento da expressão de enzimas, como acetil-CoA carboxilase e ácido graxo sintase, e de proteínas mediadoras, que seriam responsáveis pelo aumento de peso e tecido adiposo nesses animais. Logo, a microbiota pode afetar os dois lados do balanço energético: como fator que influencia a aquisição de energia dos componentes da dieta e como fator que afeta genes do hospedeiro, que regulam como a energia é gasta e estocada.

INFLUÊNCIA DA DIETA SOBRE A MICROBIOTA INTESTINAL

A dieta se constitui em fator determinante das características da colonização intestinal. Esta é altamente influenciada pelos hábitos alimentares de longo prazo e por

fenótipos do hospedeiro, não sendo abruptamente alterada por intervenções de curto prazo. Algumas dietas podem modificar o padrão de colonização intestinal desde o início da vida. Logo, sugere-se que a alimentação tenha efeito direto sobre a microbiota (MORAES et al., 2014; BRAHE; ASTRUP; LARSEN, 2016).

Segundo Hildebrandt et al. (2009) *Firmicutes* representam bactérias que possuem genes de transporte de membrana, transcrição e motilidade celular, com isso são favorecidas para crescimento na presença de dieta rica em gorduras, enquanto as *Bacteroidetes* anaeróbias tem declínio nesta situação. Logo, demonstrou-se que genes para o metabolismo de aminoácidos e carboidratos diminuíram em abundância sobre o interruptor com a dieta rica em gordura, enquanto que os genes para a transdução de sinal e transporte de membrana aumentaram. Assim, estabeleceu-se que a própria dieta rica em gordura, e não o estado obeso era responsável pela microbiota alterada. Além disso, confirmou-se que alterações relativamente modestas no gasto de energia podem levar a diferenças dramáticas no acúmulo de gordura ao longo do tempo.

Jumpertz et al. (2011) investigaram alterações nas fezes de 12 indivíduos magros e 9 indivíduos obesos durante dietas que variaram em conteúdo calórico (2400 kcal/dia comparado com 3400 kcal/dia). Eles mostraram que uma carga de nutrientes alterada induzia mudanças rápidas na composição bacteriana da flora intestinal. Essas alterações foram de tal forma que um aumento de 20% em *Firmicutes* e uma diminuição correspondente em *Bacteroidetes* foi associado a um aumento da extração de energia de cerca de 150 kcal. Além disso, o elevado grau de superalimentação nos indivíduos magros foi associado a maior perda de energia nas fezes. Assim, sugere-se que a microbiota intestinal detecta alterações na disponibilidade de nutrientes.

Os lipopolissacarídeos (LPS) são o principal componente das bactérias gram-negativas. O nível de LPS no soro está aumentado em cerca de duas vezes em indivíduos obesos alimentados com dieta rica em gordura, através de processos que envolvem o aumento de quilomícrom, diminuição na integridade da barreira intestinal e uma diminuição na atividade da fosfatase alcalina, que é a enzima responsável pela clivagem dos LPS no intestino. Logo, sugere-se que a combinação de dieta gordurosa e a presença de bactérias gram-negativas no intestino, são fatores capazes de induzir a inflamação intestinal (DELZENNE; NEYRINCK; CANI, 2011).

Realizou-se um estudo entre indivíduos que consumiram uma dieta com baixo teor de carboidratos e rica em gorduras, constatando-se que os mesmos haviam diminuído a frequência de defecação e reduzido os níveis de butirato e bifidobactérias em amostras fecais. Logo, as bactérias anaeróbias que sintetizam mais butirato em relação ao acetato ou propionato podem diminuir a ingestão de alimentos ou a extração de energia, diminuindo assim a produção de glicose hepática, a síntese de lipídios e a adipogênese, e em contrapartida ainda podem aumentar a lipólise levando à redução da gordura corporal (BRINKWORTH et al., 2009).

O alto teor de gordura presente na dieta ocidental pode alimentar bactérias do intestino que aumentam a absorção de energia e diminuem as despesas de energia no

hospedeiro, causando um balanço energético positivo e obesidade. Além disso, alimentos com elevados teores de gorduras saturadas e poli-insaturadas, típicos de padrões alimentares ocidentais, criam um ambiente propício para seleção das bactérias do filo *Firmicutes*, enquanto a ingestão de frutas e hortaliças, por sua vez, favorece a proliferação de bactérias do filo *Bacteroidetes* (ERRIDGE et al., 2007).

Estudos com indivíduos saudáveis mostraram que cerca de 5% das calorias ingeridas foram perdidas nas fezes naqueles que consumiram dietas ricas em fibras, exibindo uma maior perda de energia fecal do que aqueles que consumiram um baixo teor de fibras na dieta, embora equivalente em conteúdo de energia (KOTZAMPASSI; GIAMARELLOS-BOURBOULIS; STAVROU, 2014).

MODULAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL E SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE

A microbiota de indivíduos obesos pode ser mais eficiente em extrair energia a partir de uma determinada dieta do que a microbiota de indivíduos normais. Entre as mudanças ligadas à maior extração de energia estão: a fermentação microbiana de polissacarídeos dietéticos que não podem ser digeridos pelo hospedeiro, a absorção intestinal subsequente de monossacarídeos e ácidos graxos de cadeia curta, a sua conversão em lipídios mais complexos no fígado e a regulação microbiana dos genes que promovem a deposição de lipídios em adipócitos (LEY et al., 2006; TURNBAUGH et al., 2006; MUÑOZ; DIAZ; TINAHONES, 2016).

Os nutrientes que escapam da digestão são fermentados por bactérias intestinais em monossacarídeos e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), tais como acetato, propionato e butirato, representando uma fonte de energia importante para o corpo. Alterações na abundância relativa dos dois filos de bactérias dominantes: *Bacteroidetes* e *Firmicutes*, estão associadas com diferenças de capacidade de extração de energia. Assim, o aumento da microbiota com maior eficiência na extração de energia "microbioma intestinal obeso" resulta em menos energia sobrando nas fezes e, portanto, maiores níveis de AGCC (TILG; KASER, 2011; KOTZAMPASSI; GIAMARELLOS-BOURBOULIS; STAVROU, 2014).

Ley et al. (2005) mostraram que camundongos ob/ob (obesos devido à ausência de leptina) possuíam uma microbiota com 50% menos *Bacteroidetes* e maior proporção de *Firmicutes* em relação aos camundongos eutróficos. Quando estes foram submetidos à dieta para perda de peso, a microbiota se tornou similar à dos camundongos normais. Outro estudo com humanos também observou reduzida proporção *Firmicutes* em relação aos *Bacteroidetes* em indivíduos obesos após a perda de peso, sugerindo que a manipulação de bactérias específicas poderia beneficiar o tratamento da obesidade (SILVA; SANTOS; BRESSAN, 2013).

Indivíduos saudáveis apresentam microbiota intestinal distinta de sujeitos com resistência à insulina e dislipidemias. A alteração da microbiota intestinal nestes sujeitos permite o aumento da absorção de LPS, assim como a ativação de vias pró-inflamatórias,

resultando em resistência à insulina (CARICILLI; SAAD, 2014).

Turnbaugh et al. (2006) analisaram que ratos com microbiota transplantada de obesos tinham uma capacidade maior de fermentação de produtos finais e butirato. Esta observação é também consistente com o fato de que muitos *Firmicutes* são produtores de butirato. A principal causa da obesidade nestes modelos de animais foi o aumento do consumo de alimentos devido à deficiência de leptina, logo possuem uma maior capacidade de absorção de energia a partir da dieta. Esta descoberta fornece suporte para o conceito mais geral de que a microbiota intestinal deve ser considerada como um conjunto de fatores genéticos que, juntamente com o genótipo do hospedeiro e o seu estilo de vida (consumo e gasto energético), contribuem para a fisiopatologia da obesidade.

Diferentes mecanismos complementares podem ser propostos para explicar a mudança metabólica em direção do armazenamento de energia. O primeiro consiste no papel da flora intestinal para aumentar a capacidade de captura de energia a partir da dieta. O segundo consiste no papel da flora intestinal para modular LPS no plasma a níveis que induzem resposta inflamatória envolvida na liberação de várias citocinas e o aparecimento da obesidade (CANI et al., 2008; PERPÉTUO; WILASCO; SCHNEIDER, 2015).

Demonstrou-se que animais obesos têm uma redução de 50% na quantidade de *Bacteroides* e um aumento proporcional de *Firmicutes*. Além disso, também mostrou-se que, com uma dieta com baixa quantidade de carboidratos e energia ou com restrição de gordura os *Bacteroidetes* aumentaram e os *Firmicutes* diminuíram. Estes dados sugerem que há uma relação entre a obesidade e a diversidade da microbiota intestinal. Curiosamente, o aumento de *Bacteroidetes* foi significativamente correlacionado com a perda de peso conseguida, mas não com o consumo total de energia, sugerindo interações entre dieta, microbiota intestinal e metabolismo de acolhimento (VRIEZE et al., 2010).

Outro estudo, também constatou menor proporção de *Bacteroidetes* e maior proporção de *Actinobactérias*, além de redução na diversidade e alteração na representação de genes bacterianos e rotas metabólicas na obesidade (TURNBAUGH et al., 2009).

Bäckhed et al. (2004) demonstraram que camundongos convencionais têm maior quantidade de gordura que camundongos “*germ-free*” (sem microbiota), apesar de terem uma ingestão calórica 30% menor e um metabolismo de repouso maior, o que evidencia um papel importante da microbiota no metabolismo energético desses animais. Posteriormente, foi demonstrado por Turnbaugh et al. (2006) que a colonização desses camundongos “*germ-free*” com microbiota de camundongos obesos resultou em um aumento significativo da massa gorda, em comparação a uma colonização feita com microbiota de camundongos magros.

Outro estudo realizado por Ridaura et al. (2013) também observou que ratos *germ-free* transplantados com microbiota intestinal humana proveniente de gêmeos discordantes para obesidade apresentaram diferente ganho de gordura corporal. Logo, a mudança na massa adiposa de ratos transplantados com microbiota de gêmeos obesos foi

significativamente maior do que a mudança observada em ratos transplantados com microbiota de gêmeos magros, ainda que com semelhante consumo de ração.

OBESIDADE E PERMEABILIDADE INTESTINAL

Em condições fisiológicas normais, o epitélio intestinal atua como uma barreira poderosa evitando a translocação bacteriana. No entanto, diversas situações endógenas e exógenas estão associadas com a alteração desta função de proteção. Entre os fatores que promovem a permeabilidade intestinal estão: dieta, medicamentos, estresse, consumo de álcool e radiação (CANI; DELZENNE, 2011).

A permeabilidade intestinal se refere à função de barreira exercida pelo epitélio intestinal, capaz de permitir ou não a passagem de moléculas por mecanismos de difusão não mediada, por diferenças de gradiente de concentração ou pressão, sem a assistência de um sistema carreador bioquímico passivo ou ativo. Alterações nesta barreira do epitélio intestinal podem provocar maior permeação de antígenos à mucosa intestinal, iniciando ou prolongando processos inflamatórios locais. Assim, a quebra da integridade da barreira intestinal e o aumento da permeação de macromoléculas têm sido associados a mecanismos etiopatogênicos de caráter inflamatório do trato digestivo (SECONDULFO et al., 2004; TSUKUMO, 2009).

Em um estudo realizado em camundongos com obesidade induzida por dieta, o sistema endocanabinóide foi superativado no intestino e no tecido adiposo. Logo, descobriu-se que o sistema endocanabinóide, e mais especificamente o receptor CB1, atuam no controle da barreira intestinal. Por exemplo, o bloqueio do receptor CB1 em camundongos obesos reduz a permeabilidade do intestino. Assim, este estudo foi o primeiro a demonstrar que os receptores CB1 controlam a permeabilidade do intestino através de interações com a microbiota intestinal. Além disso, demonstrou-se que esse sistema e a microbiota participam na regulação da adiposidade (MUCCIOLI et al., 2010).

Dietas ricas em gorduras e pobres em fibras geram inflamação de baixo grau, alterando negativamente a microbiota intestinal, com um aumento das bactérias gram-negativas e redução de bactérias boas (*Bifidobacterias*), o que acarreta alteração da permeabilidade intestinal. Com isso, ocorre maior absorção de LPS, e estes, ao se ligarem ao complexo CD14 e toll like receptor 4 (TLR4) das células imunes inatas, funcionariam como um gatilho para estimular a secreção de citocinas pró-inflamatórias que contribuem para desordens metabólicas (CANI; DELZENNE, 2009).

OBESIDADE E DISBIOSE INTESTINAL

A disbiose intestinal é uma condição clínica que se caracteriza principalmente pelo aumento de microrganismos patogênicos e redução das bactérias benéficas no intestino, podendo causar má absorção de vitaminas, cansaço sistêmico, inativar enzimas digestivas,

prejudicar a digestão e induzir a fermentação no intestino grosso, além de promover desconjugação de sais biliares, comprometendo a digestão e a absorção de gorduras. Dessa forma, pode elevar a produção de promotores tumorais, como as nitrosaminas e gerar a destruição da mucosa intestinal, causando a hiperpermeabilidade e, assim, ativando o sistema imunológico, podendo levar ao desenvolvimento de inúmeras alergias alimentares. Logo, a redução da inflamação gerada pela disbiose intestinal pode estar envolvida na redução do processo inflamatório relacionado à obesidade (SANTOS, 2010; LOZUPONE et al., 2012).

Observou-se que dietas ricas em gorduras e pobres em fibras geram disbiose intestinal, levando a redução de bactérias benéficas e aumento do número de bactérias gram-negativas, que possuem LPS como componentes de sua membrana, promovendo alteração da permeabilidade intestinal. Além disso, quando esta se liga ao complexo CD14 e TLR4 das células imunes inatas, estimula a secreção de citocinas pró-inflamatórias, tais como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que contribuem para desordens metabólicas relacionadas a obesidade. Isto explica os achados de estudos que encontraram níveis aumentados de LPS em camundongos e em humanos alimentados com dietas do tipo "ocidental", com consequente endotoxemia e aumento de fatores inflamatórios como o TNF- α (RODRIGUES, 2011; SILVA; SANTOS; BRESSAN, 2013).

A dietoterapia para a prevenção e tratamento da disbiose passa, principalmente, por uma reeducação alimentar, evitando-se o excesso de ingestão das carnes vermelhas, do leite e derivados, de ovos, do açúcar branco e de alimentos processados. Uma grande ingestão de carboidrato leva a maior fermentação pelas bactérias no intestino grosso e a proteína produz putrefação aumentada. Se a absorção imperfeita no intestino delgado permitir que grandes quantidades de carboidrato e proteína atinjam o intestino grosso, a ação bacteriana pode levar à formação de gases em excesso ou certas substâncias tóxicas que comprometem a microbiota intestinal benéfica (ALMEIDA et al., 2009).

O consumo de grandes quantidades de lactose, especialmente por indivíduos com intolerância, e de açúcares pode causar flatulência e diarreia, prejudicando também a microbiota. Para se combater a disbiose intestinal, a alimentação deve consistir em grande quantidade de alimentos naturais e vegetais, particularmente cenoura crua, couve-flor, repolho, cebola, alho, frutas e cereais. Assim, para qualquer doença inflamatória do trato intestinal é de vital importância alimentar-se corretamente (ALMEIDA et al., 2009; JONES et al., 2014).

PROBIÓTICOS, PREBIÓTICOS E SIMBIÓTICOS

Entre as ferramentas para modular a microbiota intestinal, os probióticos, prebióticos e simbióticos parecem ser os mais importantes. A OMS define probióticos como "microrganismos que, quando ingeridos em quantidades adequadas, exercem benefício à saúde do hospedeiro" estimulando o crescimento de outros microrganismos, modulando as

mucosas sistêmicas e a imunidade, melhorando o equilíbrio nutricional e a microbiota do trato intestinal (KOTZAMPASSI; GIAMARELLOS-BOURBOULIS; STAVROU, 2014).

Os prebióticos são carboidratos não digeríveis (fibras solúveis) e não absorvidos pelo organismo. Para que uma substância possa ser definida como prebiótico, deve cumprir os seguintes requisitos: ser de origem vegetal, não ser degradada por enzimas digestivas, ser parcialmente fermentada por uma colônia de bactérias e ser osmoticamente ativa. Assim, estas substâncias quando fermentadas pelas bactérias benéficas do intestino, estimulam seletivamente o seu crescimento. Podemos citar como exemplo a oligofutose e a inulina. Tal fermentação é realizada por bactérias anaeróbicas do cólon, levando à produção de ácido láctico, gases e AGCC como o ácido acético, butírico e propiônico (DOLINSKY, 2009; CALLEYA, 2010).

Os simbióticos também exercem um efeito tanto prebiótico como probiótico, pois são combinações de probióticos e prebióticos em um mesmo produto. Logo, são componentes dietéticos funcionais que podem aumentar a sobrevivência dos probióticos durante a passagem pelo trato digestório superior, pelo fato de seu substrato específico estar disponível para fermentação (SAAD, 2006). No entanto, a escolha dos pares simbióticos (substrato-microrganismo) deve ser selecionada apropriadamente para aumentar os efeitos benéficos sobre a mucosa intestinal. Para tanto, o ideal é que o prebiótico seja um substrato metabolizável pelo probiótico no intestino. Um exemplo seria a mistura de um probiótico bifidobactéria associado ao prebiótico frutooligossacarídeo ou lactobacillus com lactitol (STEFE; ALVES; RIBEIRO, 2008).

Os benefícios da ingestão de prebióticos sobre a concentração sanguínea de lipídios se manifesta através da redução dos níveis de colesterol total, de colesterol LDL e de triglicerídeos. Isto se justifica pelo fato das bactérias benéficas fermentarem os chamados prebióticos provenientes dos alimentos no intestino e produzirem os ácidos graxos de cadeia curta resultantes dessa fermentação. Esta reação causa possivelmente uma diminuição das concentrações dos lipídios sanguíneos, através da inibição da síntese de colesterol hepático ou da redistribuição do colesterol do plasma para o fígado (SAAD, 2006).

Os produtos finais da fermentação de substâncias prebióticas como o ácido láctico e os AGCC contribuem para a redução do pH do intestino grosso, o que estimula a proliferação de células epiteliais no cólon, promovendo uma maior concentração de minerais ionizados. Além disso, promove o aumento do número de bifidobactérias, pois estas são resistentes ao meio ácido, enquanto as patogênicas são sensíveis à acidez (SAAD, 2006; STEFE; ALVES; RIBEIRO, 2008; ALMEIDA, 2009). As bactérias probióticas produzem ainda substâncias denominadas bacteriocinas, que por sua vez, auxiliam na destruição dos microrganismos indesejáveis (COSTA; VARAVALLLO, 2011).

A presença maciça das bactérias probióticas no intestino torna o meio desfavorável ao crescimento de bactérias patogênicas, devido à competição por sítios de ligação e nutrientes. Sendo assim, as bactérias patogênicas não conseguem se ligar em quantidade aos receptores celulares. E as poucas que conseguem se fixar nas células intestinais têm

a multiplicação e desenvolvimento limitados, por inibição competitiva (COSTA et al., 2013; MUÑOZ; DIAZ; TINAHONES, 2016).

Estudos têm mostrado efeitos positivos do uso de probióticos para distúrbios metabólicos e regulação do peso corpóreo. Exemplo disso foi o uso da cepa *Lactobacillus gasseri* SBT 2055 (LG2055), que como resultado mostrou efeito positivo na redução de gordura abdominal e distúrbios metabólicos (KADOOKA et al., 2010).

Estudo utilizando *Lactobacillus gasseri* BNR17 na dose de 10^9 e 10^{10} UFC por 10 semanas, em ratos com obesidade induzida por dieta rica em sacarose, verificou que a administração do probiótico provocava um menor ganho de peso e suprimia o aumento de massa gorda no tecido adiposo branco comparado ao grupo de animais que recebia dieta rica em sacarose sem suplementação de probióticos (KANG et al., 2013).

Resultados favoráveis também foram obtidos para *Lactobacillus curvatus* HY7601 e *Lactobacillus plantarum* KY1032 em dose de 5×10^9 UFC/dia cada, por 10 semanas, em ratos com obesidade induzida por dieta rica em lipídios, que apresentaram redução no ganho de peso, no acúmulo de gordura e apresentaram menores níveis de insulina plasmática, leptina, colesterol total e biomarcadores de toxicidade hepática, comparado com ratos alimentados com dieta rica em lipídeos sem suplementação probiótica. Além disso, os animais que receberam tratamento probiótico apresentaram genes pró-inflamatórios regulados negativamente e genes relacionados à oxidação de ácidos graxos no fígado regulados positivamente (PARK; OH; CHA, 2013).

Poutahidis et al. (2013) propôs a atividade anti-inflamatória como mecanismo de ação para os efeitos antiobesidade dos microrganismos probióticos. Neste estudo observou-se que os animais obesos alimentados com dieta ocidental apresentavam maior expressão de IL-17 (pró-inflamatória), e que a administração de *Lactobacillus reuteri* ATCC isolado ou em forma de iogurte probiótico foi capaz de bloquear o acúmulo patológico de gordura abdominal e alterar o perfil pró-inflamatório, com aumento dos níveis de IL-10 (anti-inflamatória) que induz a atividade de linfonodos, aumento de células anti-inflamatórias Foxp3⁺ Treg e diminuição de IL-17A, enquanto animais com deleção do gene de IL-10 ou sem linfonodos funcionais não se beneficiaram do uso da bactéria.

Para que os efeitos benéficos na microbiota sejam contínuos, é necessária a ingestão diária destes prebióticos e probióticos. Assim, foram observadas modificações favoráveis na microbiota intestinal com doses de 100g de produtos alimentícios contendo 10⁹ unidades formadoras de colônia (UFC) de microrganismos probióticos (10⁷ UFC/g de produto) e com doses de 5 a 20g de inulina ou oligofrutose com administração durante o período de 15 dias. Entretanto faz-se necessário um maior número de pesquisas para que se possa determinar com mais exatidão todos os efeitos benéficos, bem como dosagem e tempo de utilização (DOLINSKY, 2009).

De acordo com Muccioli et al. (2010) a modulação da flora intestinal com prebióticos promove a normalização do sistema endocanabinoide de resposta, tanto no intestino como no tecido adiposo. Estes efeitos são fortemente associados a uma diminuição da

permeabilidade intestinal, na endotoxemia metabólica e diminuição da gordura corporal.

A educação pública sobre a seleção de alimentos com alto teor de fibras e de baixa caloria em vez de alto teor calórico e alto teor de gordura é fundamental na prevenção da obesidade e benefícios para a microbiota intestinal. Embora os dados sobre prebióticos e probióticos na redução de peso ainda serem limitados, o efeito sobre a prevenção da obesidade é muito promissor (CHEN, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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. Os padrões dietéticos interferem na composição da microbiota e têm relevância na modulação metabólica e regulação da adiposidade corporal. A maior proporção de *Firmicutes* em relação aos *Bacteroidetes* esta relacionado à obesidade e distúrbios metabólicos. A utilização de probióticos, prebióticos e simbióticos na alimentação representa uma medida preventiva ou terapêutica, por favorecer uma composição saudável e maior funcionalidade da microbiota, diminuindo LPS circulante, endotoxemia e inflamação crônica subclínica.

A interação do mundo microbiano intestinal com seu hospedeiro irá se tornar um dos temas mais importantes da investigação biomédica e nos proporcionará novas perspectivas sobre a sua relação com o metabolismo. Conclui-se que garantir uma microbiota saudável e equilibrada é um dos focos do tratamento da obesidade. 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.

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.

REFERÊNCIAS

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

BÄCKHED, F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 44, p. 15718-15723, nov. 2004.

BORONI MOREIRA, A. P. et al. Gut microbiota and the development of obesity. **Nutrición Hospitalaria**, v. 27, n. 5, p. 1408-1414, sep/oct. 2012.

BRAHE, L. K.; ASTRUP, A.; LARSEN, L. H. Can We Prevent Obesity-Related Metabolic

Diseases by Dietary Modulation of the Gut Microbiota? **Advances in Nutrition**, v. 7, n. 1, p. 90-101, jan. 2016.

BRINKWORTH, G. D. et al. Comparative effects of very low carbohydrate, high-fat and highcarbohydrate, low-fat weight-loss diets on bowel habit and faecal short-chain fatty acids and bacterial populations. **British Journal of Nutrition**, v. 101, n. 10, p.1493-1502, may. 2009.

CALLEYA, R. N. A. **A ingestão de probióticos e prebióticos na prevenção e tratamento de doenças intestinais: uma revisão integrativa na área da nutrição**. 2010. Trabalho de conclusão de curso-Universidade Estadual do Centro-Oeste (UNICENTRO)- Departamento de Nutrição, Guarapuava 2010.

CANI, P. D. et al. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. **Pathologie Biologie**, v. 56, n. 5, p. 305-309, jul. 2008.

CANI, P. D. Gutmicrobiota and obesity: lessons from the microbiome. **Briefings In Functional Genomics**, v. 12, n. 4, p. 381-387, jul. 2013.

CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. The gut microbiome as therapeutic target. **Pharmacology e Therapeutics**, v. 130, n. 2, p. 202-212, may. 2011.

CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. The Role of the Gut Microbiota in Energy Metabolism and Metabolic Disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 13, p. 1546-1558, 2009.

CANI, P. D.; DELZONNE, N. M. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 10, n. 6, p. 729-734, nov. 2007.

CARICILLI, A. M.; SAAD, M. J. Gut microbiota composition and its effects on obesity and insulin resistance. **Current opinion in clinical nutrition and metabolic care**, v. 17, n. 4, p. 312-318, nov. 2014.

CHEN, K. W. The Pivotal Role of Gut Microbiota in Energy Balance and Obesity. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, v. 2, n. 2, p. 33-37, 2011.

COSTA, E. S.; VARAVALLO, M. A. Probióticos e prebióticos: relações com a imunidade e promoção da saúde. **Revista científica do itpac**, v. 4, n. 2, p. 4-11, abr. 2011.

COSTA, M. P et al. Leite fermentado: potencial alimento funcional. **Enciclopédia biosfera**, Centro Científico Conhecer - Goiânia, v. 9, n. 16, p. 1387-1408, jul. 2013.

DELZENNE, N. M.; NEYRINCK, A. M.; CANI, P. D. Modulação da microbiota intestinal por nutrientes com propriedades prebióticas: consequências para a saúde do hospedeiro, no contexto da obesidade e síndrome metabólica. **Microbial Factories Cell**, v. 10, n. 1, 2011.

DOLINSKY, M. **Nutrição funcional**. 1. ed. São Paulo: Roca, 2009.

ERRIDGE, C. et al. A high fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 86, p. 1286-1292, 2007.

HARAKEH, S. M. et al. Gut Microbiota: A Contributing Factor to Obesity. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 6, p. 95, 2016.

HILDEBRANDT, M. A. et al. High-Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity. **Gastroenterology**, v. 137, n. 5, p. 1716-1724, nov. 2009.

JONES, M. L. et al. The human microbiome and bile acid metabolism: dysbiosis, dysmetabolism, disease and intervention. **Expert Opinion on Biological Therapy**, v. 14, n. 4, p. 467-82, apr. 2014.

JUMPERTZ, R. et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 94, n. 1, p. 58-65, jul. 2011.

KADOOKA, Y. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 64, n. 6, p. 636-643, jun. 2010.

KANG, J. H. et al. Anti-Obesity Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 in High-Sucrose Diet-Induced Obese Mice. **PLoS One**, v. 8, n. 1, p. 1-8, jan. 2013.

KOTZAMPASSI, K.; GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J.; STAVROU, G. Obesity as a Consequence of Gut Bacteria and Diet Interactions. **Hindawi Publishing Corporation**, mar. 2014.

LEY, R. E. et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature**, v. 444, n. 7122, p. 1022-1023, dec. 2006.

LEY, R. E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 31, p. 11070-11075, aug. 2005.

LOZUPONE, C. A. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 220-230, sep. 2012.

MACKOWIAK, P. A. Recycling Metchnikoff probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life. **Frontiers in public health**, v. 1, n. 52, p. 1-9, nov. 2013.

MORAES, A. C. F. et al. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo, v. 58, n. 4, p. 317-327, jun. 2014.

MUCCIOLI, G. G. et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. **Molecular Systems Biology**, v. 6, n. 392, p. 1-32, jul. 2010.

MUÑOZ, G. A.; DIAZ, P. C.; TINAHONES, F. J. Microbiota y diabetes mellitus tipo 2. **Endocrinología y Nutrición**, v. 63, n. 10, p. 560-568, 2016.

PARK, J. E.; OH, S. H.; CHA, Y. S. *Lactobacillus plantarum* LG42 isolated from gajami sik-hae decreases body and fat pad weights in diet-induced obese mice. **Journal of Applied Microbiology**, v. 116, n. 1, p. 145-156, jan. 2013.

-
- PERPÉTUO, J. P.; WILASCO, M. I. A.; SCHNEIDER, A. C. R. The role of intestinal microbiota in energetic metabolism: new perspectives in combating obesity. **Clinical and Biomedical Research**, v. 35, n. 4, p. 196-199, 2015.
- POUTAHIDIS, T. et al. Microbial Reprogramming Inhibits Western Diet-Associated Obesity. **PLoS One**, v. 8, n. 7, jul. 2013.
- RIDAURA, V. K. et al. Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice. **Science**, v. 341, n. 6150, p. 1-30, set. 2013.
- RODRIGUES, A. Microbiota intestinal e sua possível relação com a obesidade. **ABESO**, n. 53, p. 53-57, out, 2011.
- SAAD, S. M. I. Probióticos e prebióticos: o estado de arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. São Paulo, v. 42, n. 1, p. 1-16, jan/mar, 2006.
- SANTOS, A. C. A. L. **Uso de Probióticos na recuperação da flora intestinal**. 2010. 39 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Curso de especialização em terapia nutricional) – Universidade do estado do Rio de Janeiro. Instituto de nutrição. Rio de Janeiro, 2010.
- SECONDULFO, M. et al. Ultrastructural mucosal alterations and increased intestinal permeability in non-celiac, type I diabetic patients. **Digestive and Liver Disease**, v. 36, n. 1, p. 35-45, jan. 2004.
- SILVA, S. T.; SANTOS, C. A.; BRESSAN, J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. **Nutrición Hospitalaria**, v. 28, n. 4, p. 1039-1048, jul/aug. 2013.
- STEFE, C. A.; ALVES, M. A. R.; RIBEIRO, R. L. Probióticos, prebióticos e simbióticos-artigo de revisão. **Saúde e ambiente em revista**, Duque de caxias, v. 3, n. 1, p. 16-33, jan/jun, 2008.
- TILG, H.; KASER, A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 121, n. 6, p. 2126-2132, jun. 2011.
- TSUKUMO, M. D. et al. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 139-144, mar. 2009.
- TURNBAUGH, P. J. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. **Nature**, v. 457, n. 7204, p. 480-484, jan. 2009.
- TURNBAUGH, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, n. 7122, p. 1027-1031, dec, 2006.
- VRIEZE, A. et al. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. **Diabetologia**, v. 53, n. 4, p. 606-613, apr. 2010.