



Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP

Curso de graduação em Farmácia e Bioquímica

**UMA REVISÃO DA RELAÇÃO ENTRE A MICROBIOTA INTESTINAL E A
OBESIDADE**

Carlos Henrique Aparecido Andrade

Trabalho de conclusão do curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador:
Prof. Dr. Jarlei Fiamoncini

SÃO PAULO – SP
2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por tudo que sacrificaram por mim e por todo o apoio incondicional desde sempre.

Agradeço também ao meu orientador Prof. Dr. Jarlei Fiamoncini pela dedicação, paciência, orientação e ensinamentos durante todas as etapas do trabalho.

RESUMO

A prevalência de obesidade e excesso de peso tem aumentado em ritmo alarmante nas últimas décadas. Este fato tem sido atribuído principalmente a hábitos de vida sedentários e maior consumo de alimentos de alto valor energético. Em humanos, diferenças na composição da microbiota intestinal de indivíduos obesos e não obesos são observadas, sugerindo uma possível relação entre a composição da microbiota e os fenótipos.

Diante deste contexto a relação de causa ou consequência entre a composição da microbiota intestinal e o excesso de peso da população é questionada. Além de proteger o organismo, sabe-se que a composição e funcionalidade da microbiota tem impacto notável no ser humano, aumentando o risco para doenças crônicas e graves, modulando o funcionamento do sistema imunológico e a expressão gênica em diferentes tecidos. A mudança de composição desta microbiota para um estado alterado chama-se disbiose, podendo levar a alterações hormonais, do sistema imunológico, e possivelmente modificando a quantidade de energia que é adquirida de cada alimento.

Alguns estudos estabelecem uma relação de causalidade entre microbiota e excesso de peso, mostrando que alterações na composição da microbiota podem gerar uma predisposição ao ganho excessivo de peso. Pesquisas neste campo serão imprescindíveis para estabelecer relações entre estes fatores, permitindo identificar biomarcadores para auxiliar no tratamento e prevenção de doenças. Em um futuro não distante, é provável que com a individualização de tratamento seja possível fazer intervenções usando produtos dietéticos ou fecais, para modificar a microbiota intestinal, de tal maneira que previna ou trate distúrbios metabólicos e o excesso de peso.

Palavras-chave: Obesidade, sobrepeso, microbiota intestinal, dieta, disbiose.

ABSTRACT

The prevalence of obesity and overweight has been increasing at an alarming rate in recent decades. This fact has been mainly attributed to a sedentary lifestyle and higher consumption of energy-rich food. In humans, differences in the gut microbiota composition of obese and non-obese individuals are observed, suggesting a possible relationship between microbiota composition and the observed phenotype.

In this context, the causal relationship between intestinal microbiota composition and excessive body weight of the population is questioned. In addition to protecting the body, the composition and functionality of the microbiota are known to have a remarkable impact on humans, increasing the risk for chronic and serious diseases, affecting immune system functionality and gene expression in different tissues. Changes in the composition of intestinal microbiota to an altered state is called dysbiosis, which can lead to changes in the levels of hormones, immune system and possibly modifying the amount of energy that is acquired from food.

Some studies establish a causal relationship between microbiota and overweight, showing that changes in microbiota composition may generate a predisposition to excessive weight gain. Research in this field will be essential to understand the relationship between these factors, allowing the identification of biomarkers to assist in the treatment and prevention of diseases. In a not too distant future, it is likely that individualized treatment interventions will be possible using dietary or fecal products to modify the intestinal microbiota in such a way as to prevent or treat metabolic disorders and overweight.

Keywords: Obesity, overweight, intestinal microbiota, diet, dysbiosis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Formação e circulação de ácidos biliares em humanos.....	13
Figura 2: Representação do metabolismo da colina.....	18
Figura 3: O risco de mortalidade em homens e mulheres aumenta com o aumento do grau de obesidade.....	21
Figura 4: Prevalência de obesidade em alguns países submetidos a pesquisas epidemiológicas.....	22
Figura 5: Mecanismos de metabolismo e regulação de apetite acionados pela microbiota.....	23
Figura 6: Mecanismos de ação dos probióticos.....	27

LISTA DE ABREVIações

AGCC – Ácidos graxos de cadeia curta
DHPPP - 6-hidroximetil-7,8-di-hidropterina
pABA - Ácido para-aminobenzóico
FMN - Coenzimas flavina mononucleotídeo
FAD - Flavina adenina
GTP - Trifosfato de guanósina
FXR - Farnesoid X receptor
TGR5 - Receptor do tipo membrana para ácidos biliares
BSH – Hidrolase de sal biliar
DII – Doenças inflamatórias intestinais
TMA – Trimetilamina
TMAO – trimetilamina-N-Óxido
LPS - lipopolissacarídeos
PAMP - padrões moleculares associados a patógenos
TLR - receptores Toll-like

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Efeitos da dieta na microbiota intestinal e metabolismo do hospedeiro.....	11
Tabela 2: Alterações dietéticas e digestivas induzidas por diferentes tipos de cirurgia bariátrica.....	28

Sumário

1. A FORMAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL.....	7
2. AS FUNÇÕES DA MICROBIOTA INTESTINAL	8
2.1 O METABOLISMO E AS VITAMINAS	8
2.2 METABOLISMO DE COMPOSTOS DA DIETA	10
2.3 MICROBIOTA INTESTINAL E OS ÁCIDOS BILIARES.....	12
2.4 A MICROBIOTA INTESTINAL E OS ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA	14
3. MICROBIOTA INTESTINAL E DOENÇAS.....	16
3.1 A MICROBIOTA INTESTINAL E AS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS..	16
3.2 A MICROBIOTA INTESTINAL E AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	17
3.3 A MICROBIOTA INTESTINAL E O DIABETES TIPO 2.....	18
3.4 MICROBIOTA INTESTINAL E ENDOTOXEMIA	19
4. MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE	20
4.1 O EIXO INTESTINO-CÉREBRO	22
5. MACRONUTRIENTES, OBESIDADE E MICROBIOTA INTESTINAL.....	24
5.1 DIETAS RICAS EM GORDURA	24
6. FITOQUÍMICOS, OBESIDADE E MICROBIOTA INTESTINAL.....	26
7. CIRURGIA BARIÁTRICA, OBESIDADE E MICROBIOTA INTESTINAL	28
8. MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE: AS POSSÍVEIS INTERVENÇÕES	30
9. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	33

1. A FORMAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL

Popularmente conhecida como flora intestinal, a microbiota intestinal consiste no conjunto de microrganismos que vivem e se desenvolvem no intestino humano.

Comparativamente, a microbiota intestinal humana contém uma quantidade muito maior de bactérias do que outras partes do corpo como a pele e boca, estabelecendo uma relação de mutualismo com o hospedeiro humano há milhares de anos. O entendimento sobre esta coexistência de espécies ainda não está consolidado, visto que o desenvolvimento de ferramentas que permitem estudar essa relação é bastante recente.

Existem vários fatores que podem alterar a microbiota intestinal, incluindo as heranças genéticas do hospedeiro, dieta, idade (Odamaki et al., 2016; Jandhyala et al., 2015), modo de nascimento, sendo através de cesária ou parto normal (Nagpal et al., 2017; Wen & Duffy, 2017) e uso de antibióticos e outros tratamentos (Goodrich et al., 2014; Turnbaugh et al., 2009).

Após o nascimento a microbiota do recém-nascido é definida pela microbiota da mãe e o modo de nascimento afeta o desenvolvimento a curto prazo das bactérias que passam a colonizar o trato gastrointestinal do bebê. Recém-nascidos por via vaginal têm microbiota intestinal primária dominada por *Lactobacillus* e *Prevotella*, derivados da microbiota vaginal da mãe. Nos recém-nascidos por cesariana a falta de contato com a mucosa vaginal da mãe faz com que a microbiota intestinal seja oriunda da pele da mãe, levando ao domínio de *Streptococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* (Dominguez-Bello et al., 2010). Estudos baseados em cultura de bactérias demonstraram que a colonização intestinal por *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, e *Bacteroides* em bebês nascidos de cesariana é atrasado (Dominguez-Bello et al., 2010).

Os chamados primeiros 1000 dias da criança representam uma janela muito importante do desenvolvimento, caracterizados pela rápida maturação de vias metabólicas, endócrinas, neurais e imunológicas. No começo deste período a diversidade da microbiota permanece estreita e é dominada por espécies envolvidas no metabolismo dos oligossacarídeos presentes no leite humano em bebês amamentados. Além disso, é estimado que 25-30% da microbiota bacteriana infantil se origina do leite materno. O leite materno abriga uma microbiota diversa, que varia de acordo com o peso materno e modo de parto e entre as populações, mas é comumente caracterizado por Proteobacteria (principalmente *Pseudomonas*), *Staphylococcus* e *Streptococcus*, e é

composicionalmente distinto do microbioma da pele, oral e intestinal (Robertson et al., 2019).

Após o período de amamentação, a introdução aos alimentos sólidos inicia um processo de estruturação e aumento da diversidade funcional da microbiota da criança, tornando-a semelhante ao que será quando adulta. Uma vez começado este processo, a microbiota é tomada por espécies capazes de metabolizar glicanos, mucinas e carboidratos complexos, gerando ácidos graxos de cadeia curta, (AGCC) (Robertson et al., 2019).

O uso indiscriminado de antibióticos e a exposição aos mesmos através da cadeia alimentar pode ter efeitos relevantes na composição e funcionalidade da microbiota, podendo modificar negativamente as funções da parede do intestino, levando até mesmo a invasão de fragmentos bacterianos na circulação (Cox e Blaser, 2015). Quando observados na infância, estas alterações na microbiota podem ter efeitos duradouros na massa corporal do indivíduo, podendo levar a obesidade mesmo na infância, visto que estudos epidemiológicos mostraram que a exposição a antibióticos já neste período da vida está associada a um aumento do risco de obesidade e comorbidades relacionadas (Cox e Blaser, 2015). As mudanças observadas nas espécies que colonizam o trato gastrointestinal de acordo com o tipo de parto, tipo de alimentação e medicamentos utilizados nos primeiros 1000 dias do recém-nascido mostram a interdependência regulatória e relação direta entre a microbiota e fatores externos.

2. AS FUNÇÕES DA MICROBIOTA INTESTINAL

2.1 O METABOLISMO E AS VITAMINAS

A microbiota intestinal contribui para a metabolização de nutrientes e vitaminas essenciais para a saúde do hospedeiro, contribuindo para a obtenção de energia a partir dos alimentos (Tremaroli e Bäckhed, 2012).

Através de estudos como o realizado por Hill MJ, et. al em 1997 intitulado "*Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis*", já é conhecido há mais de 40 anos que a microbiota intestinal tem a capacidade de sintetizar certas vitaminas, sendo as mais notáveis a vitamina K e vitaminas do grupo B, incluindo a biotina, cobalamina, folatos, ácido nicotínico, ácido pantotênico, piridoxina, riboflavina e tiamina.

A biotina é uma vitamina do grupo B de grande importância amplamente produzida pela microbiota intestinal, participando do metabolismo de gorduras e carboidratos (Hill M.J., 1997).

A vitamina B12, também chamada de cobalamina, é conhecida por sua participação na síntese de DNA, e sua deficiência leva a produção deficiente de células vermelhas no corpo. Sua absorção está intimamente atrelada ao estômago, já que neste órgão é ligada a um fator intrínseco que age como um carreador através do intestino (Hill M.J., 1997).

O folato, vitamina do grupo B está envolvido em várias funções importantes do metabolismo, como replicação de DNA, reparo e metilação e síntese de nucleotídeos, vitaminas e certos aminoácidos. A síntese de folato requer ambos pirofosfato de 6-hidroximetil-7,8-di-hidropterina (DHPPP) e ácido para-aminobenzóico (pABA) (LeBlanc et al., 2013). A riboflavina (vitamina B2), utilizada na respiração celular, é produzida pela microbiota intestinal e desempenha uma função essencial no metabolismo celular, sendo o precursor das coenzimas flavina mononucleotídeo (FMN) e dinucleotídeo de flavina adenina (FAD), que atuam como transportadores de hidrogênio em muitas reações redox biológicas. Biossíntese de riboflavina microbiana dos precursores trifosfato de guanossina (GTP) e D-ribulose 5-fosfato ocorre através de sete etapas enzimáticas, com estudos detalhados realizados para *Bacillus subtilis* e *Escherichia coli* (LeBlanc et al., 2013).

O papel de mais destaque da vitamina K está relacionado com sua participação na cascata de coagulação sanguínea, pois é essencial na síntese de proteínas hepáticas como a pró-trombina. Também são produzidas pela microbiota intestinal, fato este que pode ser validado pelo fato de que já foi observado reversão da deficiência de vitamina K através da administração de menadiona (intermediário na síntese da vitamina K) em indivíduos que foram submetidos a esterilização total do cólon (Hill M.J., 1997).

O estudo das interações entre as vitaminas/macronutrientes (gorduras, carboidratos e proteínas) e a microbiota pode ajudar a entender os efeitos das vitaminas na função de barreira e no sistema imunológico do trato intestinal.

2.2 METABOLISMO DE COMPOSTOS DA DIETA

A diversa gama de espécies de microrganismos que compõem a microbiota intestinal humana complementa a atividade metabólica de enzimas que agem na mucosa intestinal, no fígado. Tal sinergia é alcançada pelo fato de que muitas destas enzimas, apesar de não serem produzidas pelo hospedeiro, são imprescindíveis para a quebra de polissacarídeos e polifenóis (Rowland et al., 2018), tornando-se assim, essenciais para o processo de digestão dos alimentos, tendo impacto direto na saúde.

A quebra de compostos fitoquímicos polifenólicos pela microbiota tem um papel importante no metabolismo e sua relação com a microbiota também já foi estabelecida em estudos, sendo estimado que por dia normalmente são ingeridos mais de 1 grama destes compostos (Carrera-Quintanar et al., 2018).

Os polifenóis são conjugados como glicosídeos, que tornam-se agliconas quando são metabolizados pela microbiota intestinal, têm função de atenuação da inflamação e também função antimicrobiana, inibindo o crescimento de espécies como *Bacteroides* sp., *Clostridium* sp., *Escherichia coli*, and *Salmonella typhimurium* (Carrera-Quintanar et al., 2018).

A obtenção de energia a partir da dieta é uma função metabólica muito importante desempenhada pela microbiota intestinal, uma vez que depende também de substratos não digeridos na porção superior do trato gastrointestinal. Embora o intestino produza enzimas que degradam os carboidratos, muitos carboidratos complexos como glicanas e polissacarídeos não conseguem ser hidrolisados por estas enzimas. Desta forma, estes compostos sofrem fermentação pelos microrganismos comensais do intestino obtendo-se oligossacarídeos e monossacarídeos e, a partir destes, AGCC como o ácido propiônico, acético e butírico (Tremaroli e Bäckhed, 2012). A Tabela 1 evidencia o efeito de vários componentes da dieta no metabolismo do hospedeiro e sua relação com os vários tipos de bactérias presentes na microbiota.

Tabela 1: Efeitos da dieta na microbiota intestinal e metabolismo do hospedeiro (Torres-Fuentes et al., 2017).

	Interação com a microbiota intestinal	Mudanças na microbiota	Efeitos na saúde
Fibras ou carboidratos	Principal fonte de carbono e energia para microrganismos colônicos; fermentados até metabólitos benéficos, como AGCC.	Aumento de <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Clostridium spp.</i> , e <i>Prevotella spp.</i>	Aumento da integridade da barreira intestinal, sensibilidade à insulina e motilidade intestinal; diminuição da inflamação; metabolismo de lipídios melhorado; aumento da saciedade
Proteínas	Fonte majoritária de nitrogênio para a microbiota intestinal e essencial para a assimilação de carboidratos, gases e produtos da fermentação pútrida	Aumento de <i>Bacteroidetes</i> e uma diminuição em <i>Bifidobacterium spp</i>	Perda de peso e aumento do risco de aterosclerose e doenças colônicas
Gorduras saturadas	Modulação indireta da microbiota intestinal através de metabolismo de ácidos biliares	Aumento de Firmicutes, Proteobacteria e <i>Bilophila spp.</i> , e uma diminuição de <i>Bacteroidetes</i> e <i>Bifidobacterium spp.</i>	Aumento de endotoxemia, ganho de peso e adiposidade, e redução a sensibilidade a insulina
Gorduras insaturadas	Interação indireta com a microbiota intestinal através de efeitos na secreção e composição de ácidos biliares	Aumento de <i>Bifidobacterium spp</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> e <i>Akkermansia muciniphla</i>	Diminuição na inflamação e adiposidade
Polifenóis	Funciona como substrato energético para algumas bactérias benéficas e inibe o crescimento de bactérias patogênicas	Aumento de <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Lactobacillus spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> e <i>Akkermansia muciniphla</i> , e diminuição de <i>Clostridium spp.</i>	Diminuição do índice de massa corporal, circunferência da cintura, pressão sanguínea, níveis glicêmicos e melhora no metabolismo de lipídios

2.3 MICROBIOTA INTESTINAL E OS ÁCIDOS BILIARES

Outro aspecto importante relacionado a microbiota intestinal é a regulação do metabolismo dos ácidos biliares. A microbiota intestinal e os ácidos biliares têm um relacionamento bidirecional, sendo que a microbiota tem a capacidade de modificar a estrutura e propriedades dos ácidos biliares enquanto a os ácidos biliares têm propriedades antimicrobianas, conseguindo exercer pressão seletiva nas comunidades bacterianas do intestino (Rowland et al., 2018).

Os ácidos cólico e quenodesoxicólico são sintetizados no fígado a partir do colesterol e fazem parte da composição da bile, que é armazenada na vesícula biliar. A contração da vesícula biliar, estimulada pela ingestão de uma refeição culmina na secreção da bile para o intestino delgado, onde esta participa da emulsificação dos lipídios da dieta e garante que o colesterol, outras gorduras presentes na dieta e vitaminas lipossolúveis sejam digeridas e absorvidas. Na Figura 1 vemos um esquema resumido da formação e circulação dos ácidos biliares em humanos.

Os ácidos biliares primários são sintetizados no fígado e sofrem alterações por parte do microbiota intestinal convertendo-se em ácidos biliares secundários (Tremaroli e Bäckhed, 2012).

Os ácidos biliares também têm importante função de sinalização metabólica, ligando-se aos receptores celulares FXR (Farnesoid X receptor), um recetor nuclear que funciona como fator de transcrição induzindo a conjugação, transporte e excreção de ácidos biliares, e também o receptor TGR5 (receptor de membrana para ácidos biliares), que recentemente foi implicado na modulação do metabolismo da glicose (Tremaroli e Bäckhed, 2012).

A sinalização feita pelo receptor TGR5 em células L enteroendócrinas induz a secreção do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1), que potencializa a ação da insulina. Não obstante, observou-se também que a liberação de GLP-1 através da ativação do receptor TGR5 causou aumento da tolerância à glicose em ratos obesos (Thomas et al., 2009).

O GLP-1 exerce vários efeitos fisiológicos, como supressão do apetite e redução da motilidade gástrica, e acredita-se que muitos destes efeitos são mediados através do receptor de GLP-1, expressado em altas quantidades no pâncreas. A ativação do receptor de GLP-1 aumenta a secreção de insulina dependente de glicose nas células β pancreáticas e reduz a produção endógena de glicose no fígado, como resultado de seu efeito inibitório na secreção de glucagon nas células α (Pols et al., 2010). Desta forma, a

ativação do receptor TGR5 pelos ácidos biliares é importante para a manutenção da concentração de glicose na circulação em resposta a ingestão de alimentos.

A suplementação de ácido cólico na dieta de camundongos culminou na ativação de TGR5 em tecido adiposo marrom e músculos aumentando o gasto de energia e protegendo contra obesidade induzida por dieta (Watanabe et al., 2006).

Dessa forma, a microbiota intestinal tem potencial para contribuir com a prevenção da obesidade e diabetes tipo 2, controlando o metabolismo de lipídios e glicose através dos ácidos biliares e da modulação da sinalização FXR e TGR5.

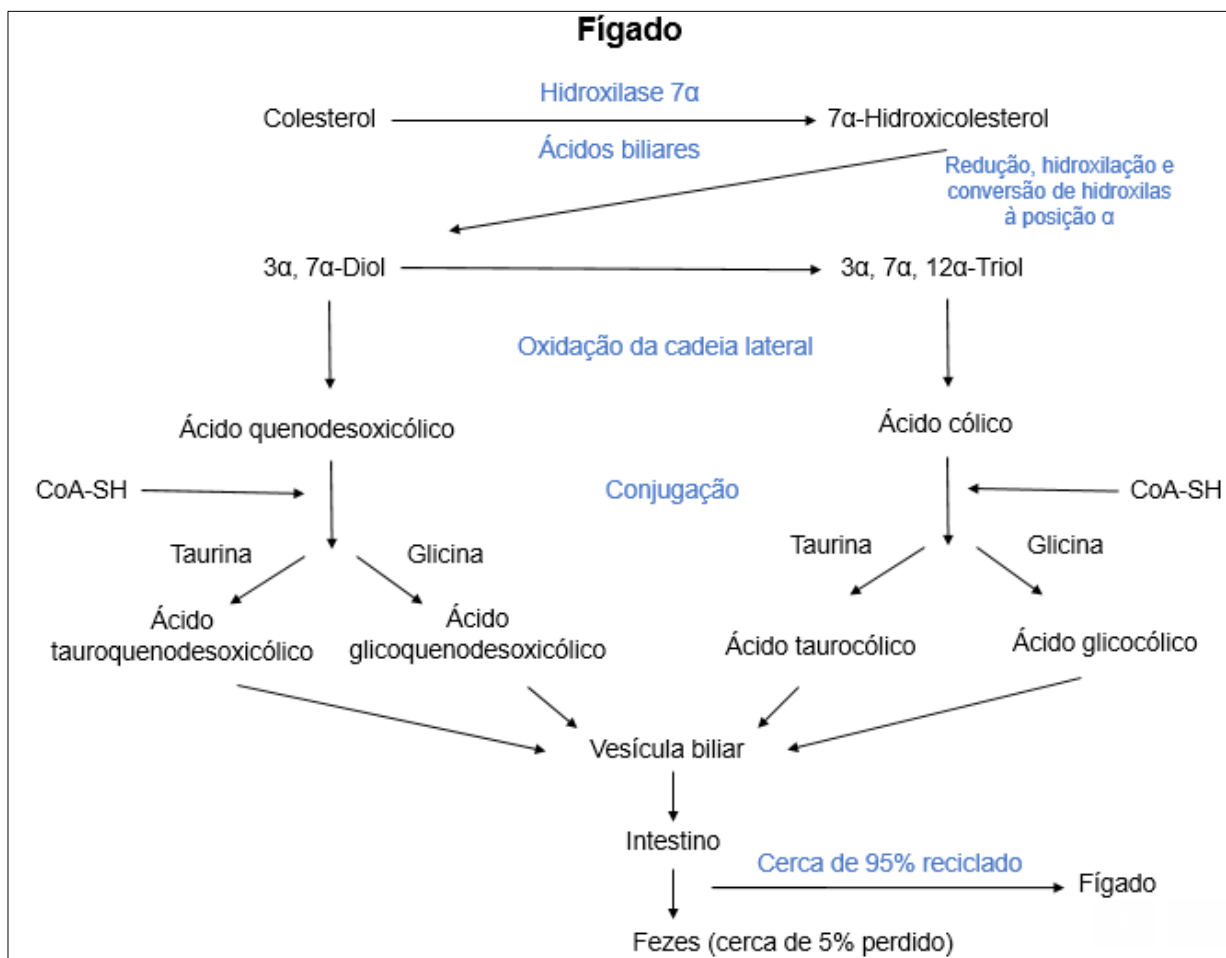


Figura 1: Formação e circulação dos ácidos biliares em humanos (adaptado de Rowland et. al, 2018)

A biotransformação dos ácidos biliares pela microbiota consiste tanto em modificações nas cadeias laterais quanto no núcleo esteroide das moléculas. Para as modificações nas cadeias laterais, algumas bactérias possuem uma enzima chamada hidrolase de sal biliar (BSH), sendo capazes de hidrolisar a ligação amida entre o ácido biliar e o seu aminoácido conjugado. Os genes que caracterizam a expressão da enzima BSH já foram

identificados nos principais gêneros bacterianos da microbiota, incluindo *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium* e *Lactobacillus*, podendo hidrolisar tanto ácidos biliares glicoconjugados como tauroconjugados (Rowland et al., 2018). Este processo de desconjugação dos ácidos biliares executado pelas bactérias da microbiota prova-se um mecanismo pelo qual a toxicidade destes ácidos é diminuída e ao mesmo tempo torna-se uma forma de obter nitrogênio e átomos de carbono, além de conseguirem ser absorvidos, retornando ao fígado para re-conjugação antes de reentrar na circulação entero-hepática ou sofrerem novamente processamento pelas bactérias da microbiota (Rowland et al., 2018).

2.4 A MICROBIOTA INTESTINAL E OS ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA

Ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são os metabólitos predominantes produzidos através da fermentação de alimentos ricos em fibras no trato gastrointestinal e é provável que tenham relação direta com o eixo intestino-microbiota-cérebro. Dentre os principais AGCC produzidos estão o acetato, propionato e butirato. Estes AGCC são absorvidos pelas células epiteliais do intestino grosso, também conhecidos como colonócitos, sendo que o butirato é a principal fonte de energia destas células, representando de 60 a 70% da demanda energética, seguido de propionato e acetato (Roy et al., 2006). Enquanto o butirato funciona como substrato energético do metabolismo celular do epitélio do cólon, os demais servem de substratos na gliconeogênese e lipogênese hepáticas, fundamentais para a formação de glicose e ácidos graxos, respectivamente (Scott et al., 2013).

Foi observado em 2003 por Brown, A. J. et. al que os receptores acoplados à proteína G GPR41 e GPR43 são ativados por butirato, propionato e acetato, que funcionam como potentes agonistas destes receptores. Apesar de sua função não ter sido completamente elucidada e alguns dos resultados obtidos mostrarem efeitos opostos, já foi observado em alguns estudos que a ativação do receptor GPR43 estimula a secreção de leptina, adipogênese e inibição da lipólise em tecido adiposo e adipócitos, tendo desta forma, função metabólica. Até mesmo a secreção da incretina GLP-1 pelas células L do intestino que expressam o GRP43 foi observada em resposta a ativação do receptor GPR43. O GLP-1 é secretado em grânulos pelas células enteroendócrinas L da parte central do intestino grosso em resposta direta a ingestão de alimentos e age a partir de um receptor

na superfície das células do pâncreas, levando ao estímulo da síntese e secreção da insulina, ou seja, tem ação insulínica.

O GLP-1 já foi o foco de pesquisas devido ao sucesso de seus miméticos no tratamento de diabetes tipo 2 ao atuar no pâncreas, aumentando os níveis de insulina secretados pelas células β pancreáticas. Isso trouxe em perspectiva a potencial capacidade do tratamento da obesidade com esta incretina.

O receptor GPR41 é expresso em uma vasta quantidade de tecidos, como células epiteliais do intestino, pâncreas, baço e tecido adiposo, onde têm sua maior expressão. Por outro lado, o receptor GPR43 possui expressão gênica elevada no baço, mamas e células do sistema imune, como neutrófilos e monócitos, seguidos por linfócitos B (Le Poul E., 2003). Diante destes achados, a íntima expressão do receptor GPR43 em células do sistema imunológico abre novas perspectivas na modulação do sistema imune (Le Poul E., 2003).

Quando se trata do sistema imunológico, neutrófilos exercem uma função chave nos primeiros passos dos processos inflamatórios do trato gastrointestinal, tendo relação direta com doenças causadas por estes processos inflamatórios, como gastrite, colite ulcerativa e enterocolite, já que após sua ativação no espaço intersticial da mucosa, produzem espécies reativas de oxigênio que lesam a mucosa local (Le Poul E., 2003).

Uma vez que a ativação dos receptores GPR41 e GPR43 por metabólitos oriundos da fermentação de alimentos já foi comprovada, o elo entre a fermentação anaeróbia pela microbiota do intestino e a resposta fisiológica relacionada a obesidade pode ser estabelecida.

A partir destes dados é razoável concluir que uma dieta saudável e rica em componentes que estimulam a produção de AGCC pelas bactérias induzem alguns efeitos anti-obesogênicos, como por exemplo a maior sensibilidade à insulina e secreção de leptina, hormônio relacionado a sensação de saciedade.

A partir deste eixo microbiota-metabólitos-resposta fisiológica, é plausível se pensar em possíveis tratamentos para a obesidade e também para doenças relacionadas a mesma, como o diabetes tipo 2.

3. MICROBIOTA INTESTINAL E DOENÇAS

3.1 A MICROBIOTA INTESTINAL E AS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

As doenças inflamatórias intestinais (DII) idiopáticas compreendem em sua grande maioria dois tipos de doenças intestinais de caráter crônico: a Doença de Crohn e a Colite Ulcerosa. São as formas mais prevalentes de DII e evidências mostram que as DII resultam de uma resposta inflamatória não adequada e muitas vezes exacerbada em um hospedeiro já suscetível (Abraham e Cho, 2009), fazendo com que a mucosa intestinal seja atacada. Além disso há crescentes evidências de que a disbiose desempenha papel fundamental na patogênese destas condições, visto que foi observado em estudos uma diminuição na população da microbiota intestinal, da sua diversidade funcional e estabilidade, sendo observado uma diminuição da população do filo das Firmicutes e concomitante aumento na população do filo das Bacteroidetes e de anaeróbios facultativos como os da família *Enterobacteriaceae* (Carding et al., 2015).

A Doença de Crohn consiste em um processo de inflamação crônico que afeta com mais frequência a porção final do intestino delgado, o íleo e o intestino grosso, como o cólon ou reto. Além disso, a Doença de Crohn também pode ser associada a granulomas intestinais, estenoses e fístulas. Como estes achados não são comuns na Colite Ulcerosa, podem ser utilizados como indicativos para auxiliar no diagnóstico diferencial destas duas doenças.

Em contraponto, a Colite Ulcerosa parece ter relação direta com a inflamação crônica da mucosa que reveste o intestino grosso, sendo que seu caráter idiopático levou pesquisadores a suspeitar que alterações no próprio muco que reveste a parede do intestino podem estar relacionadas ao desenvolvimento da doença (Abraham e Cho, 2009).

O muco que reveste a parede do intestino grosso é constituído em sua grande maioria por mucinas e tem função protetora deste epitélio, constituindo uma barreira seletiva para as bactérias que colonizam o lúmen. Esta seletividade se dá através de propriedades que permitem a adesão bacteriana através de proteínas como lectinas e glicosidases, que são encontradas apenas em determinadas espécies de bactérias.

3.2 A MICROBIOTA INTESTINAL E AS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

O aumento drástico na prevalência da obesidade traz consigo uma série de riscos para a saúde, causados pela maior suscetibilidade a comorbidades como doenças cardiovasculares e diabetes mellitus do tipo 2.

As doenças cardiovasculares são a causa número 1 de morte globalmente e dentre as principais doenças cardiovasculares temos a aterosclerose, hipertensão, arritmias e infarto agudo do miocárdio (WHO, 2017).

Os fatores de suscetibilidade genéticos e ambientais (sedentarismo, hábito de fumar e hábitos alimentares não saudáveis) para as doenças cardiovasculares estão diretamente relacionados na patogênese de doenças cardiometabólicas (Hansen et al., 2015).

A cascata de reações e mecanismos intracelulares que desencadeiam em eventos sistêmicos aumentando a suscetibilidade a estas doenças continua sendo alvo de estudos. A esse contexto, acrescenta-se o interesse pelo papel da microbiota intestinal como fator intermediário entre componentes ambientais e comportamentais e a ocorrência de obesidade e os distúrbios metabólicos (Moraes et al., 2014).

Em nível metabólico a microbiota intestinal já foi diretamente relacionada com o risco e desenvolvimento de doenças cardiovasculares (Hansen et al., 2015). Esta ligação se dá através da interferência com o metabolismo da colina, um cátion orgânico que é um nutriente essencial, fazendo parte das vitaminas do complexo B, cujo metabolismo está esquematizado na Figura 1. Após a ingestão de alimentos ricos em fosfatidilcolina, este composto é digerido pelas lipases pancreáticas e metabolizado pela microbiota intestinal, levando a formação de trimetilamina (TMA), que entra na circulação e é convertido a trimetilamina-N-Óxido (TMAO) no fígado através da enzima hepática flavina monooxigenase (Hansen et al., 2015).

O TMAO já foi comprovadamente caracterizado como um composto prejudicial a saúde, visto que estudos com camundongos deficientes em fosfatidiletanolamina-N-metiltransferase (enzima responsável pela síntese de fosfatidilcolina) comprovaram que estes camundongos estavam protegidos contra o desenvolvimento de aterosclerose, enquanto camundongos geneticamente suscetíveis à aterosclerose e que estavam sob dieta que continha colina ou TMAO tiveram um aumento na formação de placas ateroscleróticas (Wang et al., 2011).

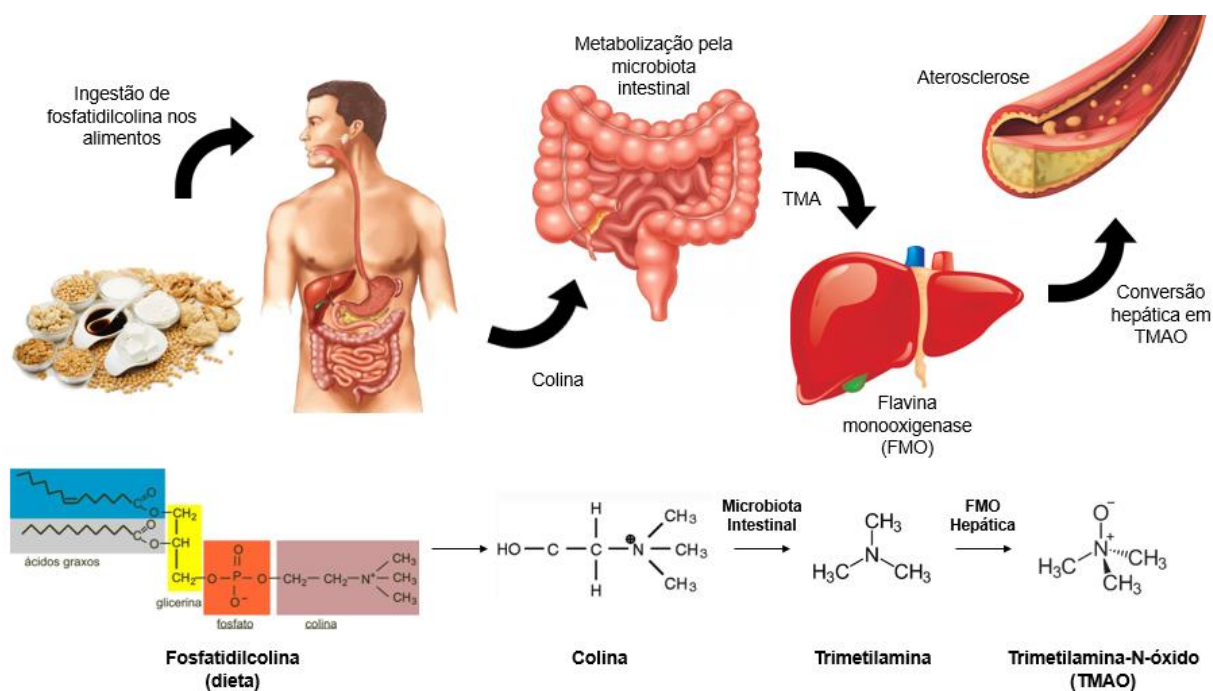


Figura 2: Representação do metabolismo da colina (adaptado de Wang et al., 2011)

3.3 A MICROBIOTA INTESTINAL E O DIABETES TIPO 2

O diabetes tipo 2 é uma doença metabólica com alta prevalência e sua relação com a microbiota intestinal vem sendo alvo de estudos há algum tempo. É conhecido e aceito amplamente que etiologia da resistência a insulina é complexa e envolve diversos fatores, podendo ter relação direta com a obesidade e inflamação crônica. A nutrição exerce papel importante neste aspecto, visto que diferentes tipos de dietas podem alterar a microbiota intestinal e causar alterações no metabolismo de lipídios e inflamação (Tilg e Moschen, 2014). Tendo relação direta com a nutrição do indivíduo, na obesidade ocorre a hipertrofia do tecido adiposo, que acarreta distúrbios metabólicos e hemodinâmicos pela produção de diversas adipocinas que têm papel na gênese da resistência à insulina e aterosclerose (Moraes et al., 2014).

Ao passo que as relações entre a microbiota e o diabetes tipo 2 ainda estão sendo estudadas, em recentes estudos já foi observado que uma microbiota intestinal alterada e caracterizada por uma menor diversidade está associada ao diabetes (Wang et al., 2011). Ao investigar as potenciais conexões da disbiose com o diabetes tipo 2, que a microbiota de indivíduos acometidos pela doença exerceu aumento no transporte de açúcares pela membrana dos enterócitos e diminuição da população bacteriana responsável pela biossíntese de butirato. Além disso, houve aumento da oxidação de ácidos graxos no fígado e tecido adiposo, levando à formação de espécies reativas de oxigênio, ou seja,

aumento do estresse oxidativo (Tilg e Moschen, 2014). Este constante estado onde se têm um aumento do estresse oxidativo pode representar uma conexão direta com o estado pró-inflamatório observado no diabetes tipo 2.

Já é bem provado e definido que o diabetes tipo 1 é uma doença autoimune onde os sintomas se dão através da destruição das células β produtoras de insulina no pâncreas, fazendo com que os indivíduos afetados sejam dependentes de insulina. Recentemente foi observado que o diabetes tipo 1 também está relacionado a alterações na microbiota intestinal. Estudos com camundongos propensos ao diabetes tipo 1 e camundongos não obesos mostraram que alterações na dieta que modulam a microbiota de modo que o número total de bactérias cecais seja diminuído, mostram-se protetoras quanto ao desenvolvimento do diabetes tipo 1 (Sekirov et al., 2010). Além disso, neste estudo outra observação foi a de que camundongos propensos ao diabetes tipo 1 que desenvolveram a doença tiveram números significativamente maiores de Bacteroidetes em relação aos camundongos que não desenvolveram diabetes.

3.4 MICROBIOTA INTESTINAL E ENDOTOXEMIA

A microbiota intestinal exerce notável influência na concentração de lipopolissacarídeos (LPS) no sangue. Essa influência se dá devido as bactérias Gram-negativas, que em sua membrana exterior da parede celular apresentam LPS, que atua como um antígeno e estimula uma resposta imune por parte do hospedeiro, culminando na amplificação de reações inflamatórias (Moraes et al., 2014), observadas no diabetes tipo 2 por exemplo. Este “gatilho” para o início da síntese de citocinas pró-inflamatórias não se dá apenas pelo estímulo de células do sistema imune, mas também por células do tecido adiposo, levando a um estado de endotoxemia metabólica.

Os lipopolissacarídeos agem como padrões moleculares associados a patógenos (PAMP) na corrente sanguínea e ativam os chamados receptores de reconhecimento de padrões, como os receptores Toll-like (TLR) presentes em macrófagos e neutrófilos. Uma reação imune sistêmica ao LPS pode levar o hospedeiro até mesmo a sofrer choque séptico. A microbiota age, desta forma, como um reservatório destas endotoxinas e este efeito é exacerbado em indivíduos que têm uma dieta rica em alimentos que possuem alto teor de gorduras.

Estudos recentes com camundongos *knockout* TLR2 *-/-* alimentados com dieta balanceada apresentavam uma maior proporção de bactérias do filo Firmicutes na microbiota intestinal, aumento da inflamação devido a maior captação de LPS e da resistência à insulina do que os camundongos controles. Ainda neste estudo, camundongos *germ free* TLR2 *-/-* apresentaram aumento da sensibilidade à insulina no tecido adiposo e muscular, sugerindo que a microbiota tem papel importante nas alterações inflamatórias (Moraes et al., 2014).

4. MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE

Obesidade é definida como o acúmulo excessivo de tecido adiposo no corpo a ponto de causar impactos negativos na saúde do indivíduo, através de uma maior propensão a desenvolver problemas como hipertensão e diabetes tipo 2, dentre outros (Andrade et. al, 2015).

É considerado obeso o indivíduo que possuir o seu índice de massa corporal (IMC) superior a 30 kg/m² e com excesso de peso quando o seu IMC é superior a 25 kg/m² (WHO, 2014).

A Organização Mundial de Saúde – OMS aponta a obesidade como um dos maiores problemas de saúde no mundo (WHO, 2010). Estima-se que mais de um bilhão de indivíduos no mundo estão com sobrepeso e, mais de 300 milhões são classificados como obesos. Em cada ano, morrem 3,4 milhões de adultos em consequência da obesidade ou do sobrepeso e segundo a OMS, a doença está também na origem de 44% dos casos de diabetes, 23% dos casos de doença arterial coronariana e entre 7 e 41% de determinados tipos de câncer (WHO, 2014). Na Figura 2 temos os resultados de um estudo feito já em 1988 por Bray et al., que conclui que a taxa de mortalidade está associada com o aumento do índice de massa corporal, sendo que as maiores taxas de mortalidade estão ligadas aos maiores valores de IMC. Observe que a curva é em forma de J, com um aumento na extremidade inferior do IMC e, nas faixas etárias mais velhas, o J se move para cima e para a direita.

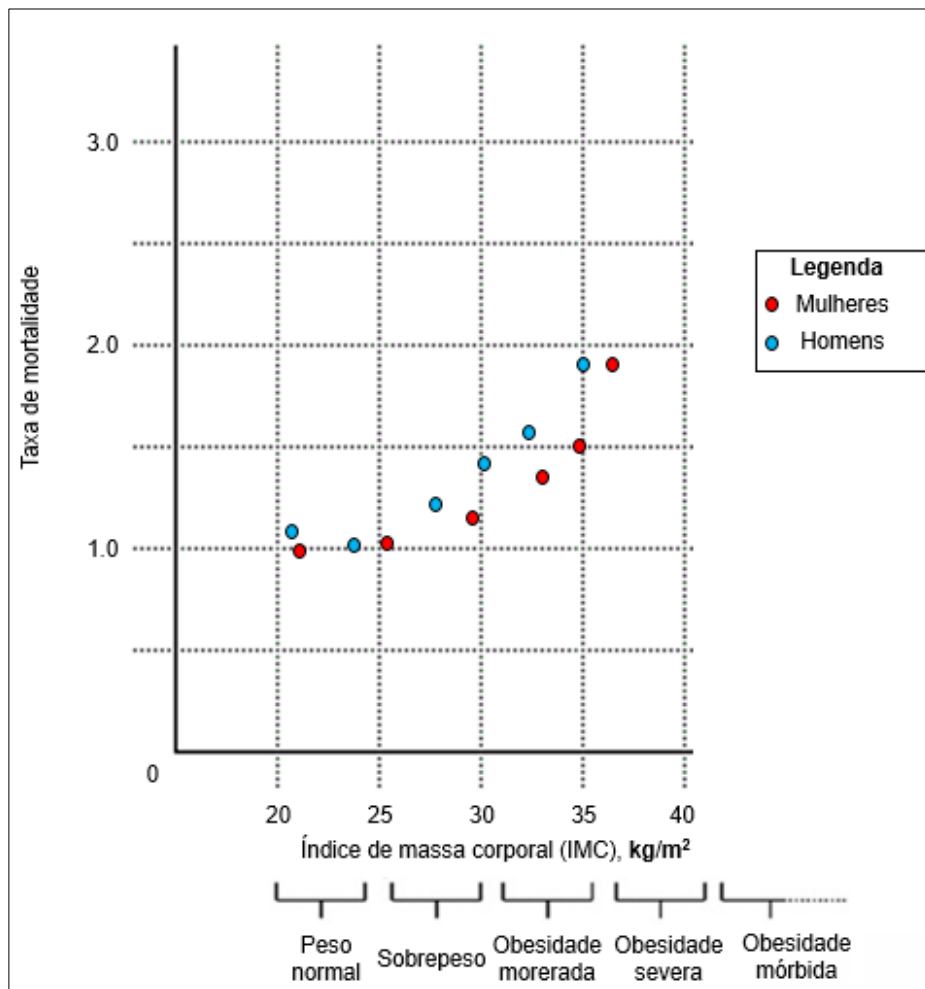


Figura 3: O risco de mortalidade em homens e mulheres aumenta com o aumento do grau de obesidade (redesenhado a partir de de Bray et al. 1988).

A prevalência da obesidade tem crescido no Brasil, segundo Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), de 2018, do Ministério da Saúde. Nesse índice, houve aumento de 67,8% nos últimos treze anos, saindo de 11,8% em 2006 para 19,8% em 2018. Desde 2015, a prevalência de obesidade se manteve em 18,9%. Em 2018, o aumento da obesidade foi maior entre os adultos de 25 a 34 anos e 35 a 44 anos, com 84,2% e 81,1%, respectivamente. Apesar do excesso de peso ser mais comum entre os homens, em 2018, as mulheres apresentaram obesidade ligeiramente maior, com 20,7%, em relação aos homens, 18,7% (Ministério da Saúde, 25 de julho de 2019).

Apesar de ser um problema de saúde pública bastante comum, nota-se que a prevalência da obesidade difere de acordo com as regiões mundiais, onde países como a Suíça

apresentam prevalência de menos de 10%, enquanto que em outros países como os EUA, esta chega a um terço da população como podemos ver na Figura 3.

Não obstante à prevalência da obesidade no mundo, uma das maiores preocupações em termos de saúde pública é sua progressão, que se mostra contínua, atingindo números alarmantes. De fato, nos EUA, a prevalência de obesidade adulta (IMC 30 kg/m²) dobrou de 1986 para 2000, passando de 10% da população adulta para 20% atuais. Além disso, durante o mesmo período, a prevalência de obesidade grave, caracterizada por valores de IMC acima de 40, quadruplicou de 0,5 a 2% da população adulta.

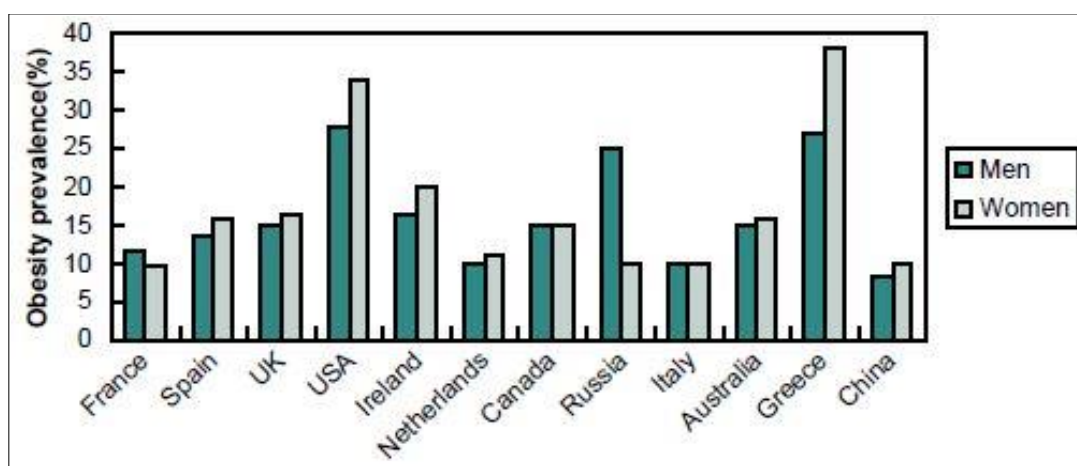


Figura 4. Prevalência de obesidade em alguns países submetidos a pesquisas epidemiológicas. Modificado de: Relatório da Força-Tarefa Internacional para Obesidade 2002. Acessível em: www.iotf.org.

4.1 O EIXO INTESTINO-CÉREBRO

Apetite, alimentação e o balanço energético são regulados centralmente por uma complexa rede de fatores neuroendócrinos e seus respectivos receptores, que mediam a comunicação entre o trato gastrointestinal e o cérebro, conforme mostrado de forma resumida na Figura 4.

Após a alimentação a presença dos nutrientes no trato gastrointestinal gera uma complexa rede de sinalização hormonal para o cérebro, informando o mesmo da mudança de status nutricional. Este processo de sinalização é mediado pelos nervos aferentes do sistema nervoso autônomo, como o nervo vago, que medeia a comunicação entre o trato gastrointestinal e o núcleo do trato solitário e também pelos neurônios motores presentes

na musculatura lisa do intestino. Do núcleo do trato solitário esta comunicação chega ao hipotálamo, que regula o apetite, captação de nutrientes e balanço energético no núcleo arqueado (Torres-Fuentes et al., 2017). O papel importante do nervo vago na sinalização do apetite é corroborado por estudos que mostram animais submetidos a vagotomia têm redução significativa na sinalização hormonal do hormônio anorexígeno, levando a um aumento na quantidade de alimentos ingeridos e consequente ganho de peso (Torres-Fuentes et al., 2017).

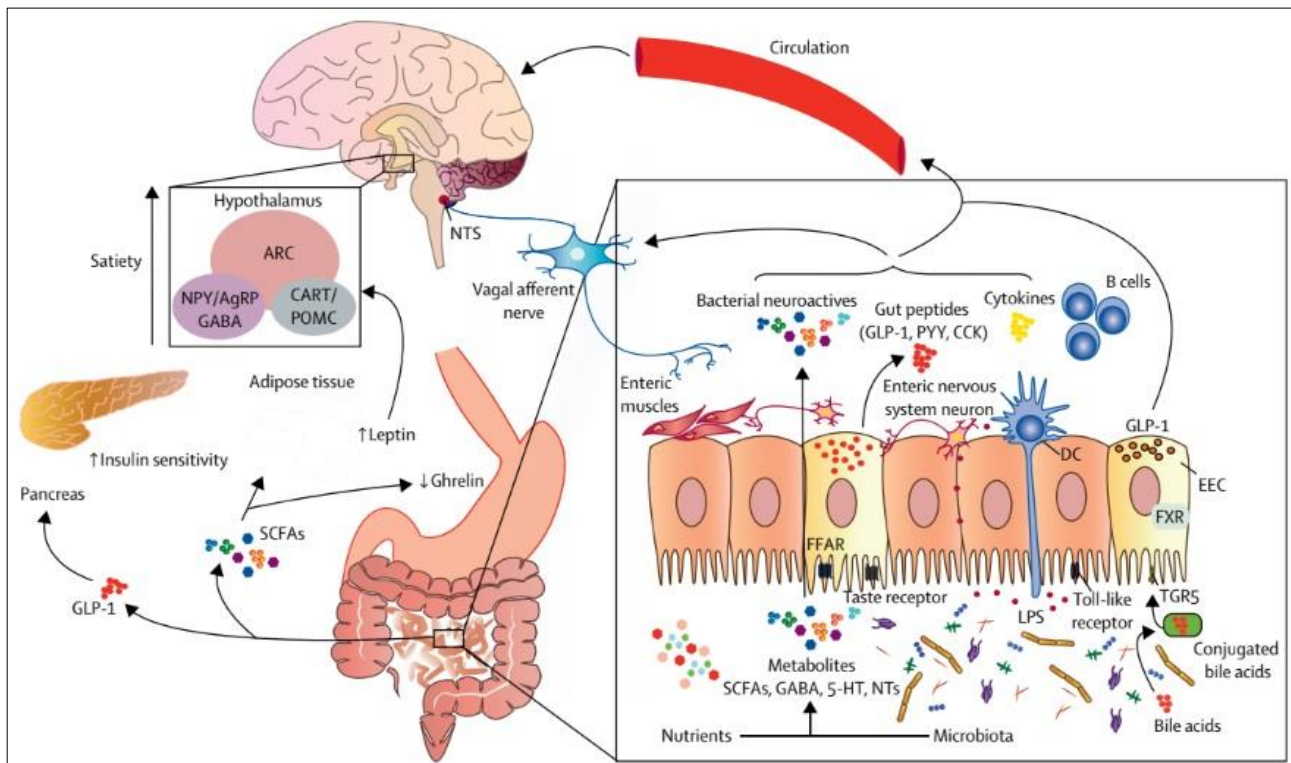


Figura 5: Mecanismos de metabolismo e regulação do apetite acionados pela microbiota (Torres-Fuentes et al., 2017).

Algumas espécies de bactérias tem a capacidade de alterar a secreção hormonal por parte do intestino, incluindo peptídeo YY (peptídeo secretado pelo íleo e cólon, agindo como inibidor de apetite), GLP-1, leptina e grelina, interferindo na sensação de apetite e saciedade pelo eixo hipotalâmico como mostrado na Figura 5.

Os metabólitos oriundos da microbiota como os AGCC têm a capacidade de se ligar aos receptores de células enteroendócrinas como mencionado, modificando a secreção de hormônios entéricos na circulação sistêmica, como observado em estudos com humanos e animais (Cani, Everard, e Duparc, 2013).

O acetato, que é o principal ácido graxo de cadeia curta secretado pelas bactérias do intestino suprime diretamente o apetite através de mecanismos hipotalâmicos centrais, sendo captado pelo cérebro não apenas quando produzido pelas bactérias intestinais, mas até mesmo quando administrado de forma intravenosa (Frost et al., 2014). Entretanto, uma microbiota alterada tem a capacidade de causar um aumento na concentração de acetato e leva a ativação do sistema nervoso parassimpático, fazendo com que haja um aumento na secreção de insulina estimulada por glicose e secreção de grelina (Perry et al., 2016).

Um fator que afeta negativamente composição da microbiota intestinal é o stress, através da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sendo que a conforme o indivíduo é submetido a stress a diversidade de sua microbiota diminui, podendo até mesmo ter efeitos a longo prazo. Stress crônico em indivíduos adultos também afeta a composição da microbiota, diminuindo *Bacteroides* e *Clostridium spp.*, além de induzir e acelerar processos inflamatórios (Cryan e Dinan, 2012). Não obstante, o stress crônico afeta a integridade da parede do intestino, causando um aumento na concentração de componentes imunomodulatórios das paredes de células bacterianas na circulação (Cryan e Dinan, 2012).

5. MACRONUTRIENTES, OBESIDADE E MICROBIOTA INTESTINAL

5.1 DIETAS RICAS EM GORDURA

Existem evidências de que a dieta tem uma relação direta com a qualidade e composição da microbiota intestinal. A qualidade da dieta está intrinsecamente relacionada a quantidade de gorduras ingeridas, que quando muito elevada, pode fazer com que a permeabilidade da mucosa intestinal sofra alterações, comprometendo sua integridade física (Cani et al., 2008). Esta alteração da permeabilidade já foi comprovada em estudos com camundongos que, quando submetidos a dietas hiperlipídicas, tiveram a permeabilidade da mucosa intestinal extremamente aumentada. Esse aumento se dá por mecanismos relacionados a diminuição da expressão de proteínas componentes das junções de oclusão do tecido epitelial, como a ocludina e a proteína ZO-1 (Cani et al.,

2008). O tratamento dos camundongos com antibióticos reverte esse efeito evidenciando a relação entre a microbiota intestinal e a permeabilidade da mucosa intestinal.

Dietas ricas em gordura, quando introduzidas na alimentação de camundongos *germ-free* com microbiota intestinal humana transplantada, mostraram influência na composição da mesma, fazendo com que a quantidade de Firmicutes aumentasse e a de Bacteroides diminuísse (Moraes et al., 2014).

Estes dados levaram os pesquisadores a definir dois tipos de enterótipos frequentes na microbiota intestinal: O tipo 1, que é associado a uma grande quantidade de Bacteroides na composição e se refere ao consumo de gorduras saturadas e proteína animal; e o tipo 2, associado ao gênero de bactérias gram-negativas *Prevotella*, referente ao consumo de dietas ricas em carboidratos e compostas por fibras e açúcares não muito complexos (Wu et al., 2011).

As dietas modelam a microbiota intestinal de forma que não necessariamente estas alterações estejam ligadas à obesidade, e isso já foi comprovado em um estudo feito com 15 crianças que possuem uma dieta comum urbana da região de Florença na Itália e 15 crianças que possuem uma dieta rural, típica de regiões mais pobres, da Burkina Faso na África (De Filippo et al., 2010). A dieta das crianças de Burkina Faso tem baixas quantidades de gordura e proteínas animais e é rica em amido, fibras e polissacarídeos de origem vegetal; enquanto a dietas das crianças de Florença é composta de grandes quantidades de proteína animal, açúcares, amido, gordura e baixas quantidades de fibras. No estudo foi observado um número maior de Bacteroides em relação aos Firmicutes nas crianças de Burkina Faso quando comparadas às crianças de Florença. Nas crianças africanas ainda foi observado menor quantidade de bactérias da família *Enterobacteriaceae* (*Shigella* e *Escherichia coli*) (De Filippo et al., 2010).

Corroborando estas observações, em estudos feitos em adultos investigando a ecologia microbiana intestinal em relação ao peso corporal, foi observado que a proporção Firmicutes / Bacteroidetes é maior em indivíduos não obesos ou com sobrepeso (Ley, 2010).

6. FITOQUÍMICOS, OBESIDADE E MICROBIOTA INTESTINAL

O desbalanço da microbiota intestinal pode levar à progressão ou ser a causa de várias patologias como infecções e até mesmo cânceres gastrintestinais. Dessa forma a microbiota intestinal tornou-se alvo de intervenções nutricionais para tentar melhorar a saúde da população.

Neste âmbito os fitoquímicos que têm a capacidade de influenciar a microbiota vêm sendo estudados para serem utilizados como forma de terapias adjuvantes ao tratamento das doenças inflamatórias e também da obesidade. Os fitoquímicos são compostos bioativos que estão presentes em grandes quantidades em vegetais, grãos e frutas; incluem compostos prebióticos, assim como vários outros tipos de compostos químicos, como os polifenóis, carotenóides, tio-sulfatos e derivados (Carrera-Quintanar et al., 2018). Os polifenóis são o maior grupo de fitoquímicos, podendo ser subdivididos em outros quatro grandes grupos: lignanas, ácidos fenólicos, estilbenóides e flavonóides.

Caracterizados como fitoquímicos, os prebióticos são em sua maioria fruto-oligosacarídeos, xilo-oligosacarídeos, galacto-oligosacarídeos, fosfo-oligosacarídeos, isomalto-oligosacarídeos e mano-oligosacarídeos não digeríveis que oferecem mudanças benéficas para o organismo devido a sua capacidade de selecionar a proliferação de certas espécies de bactérias na microbiota intestinal; estas bactérias benéficas são chamadas de probióticos (Carrera-Quintanar et al., 2018).

Foi observado que camundongos alimentados com o prebiótico oligofrutose tiveram uma diminuição na quantidade de LPS (concentração plasmática), citocinas inflamatórias e também uma menor expressão de biomarcadores de inflamação e oxidação no fígado. O prebiótico oligofrutose também mostrou aumentar a quantidade de *Akkermansia muciniphila*, bactéria esta que tem sua concentração reduzida em camundongos obesos e, além disso, também tem a capacidade de alterar a quantidade de muco presente na superfície do epitélio intestinal, impactando na permeabilidade desta barreira e o equilíbrio da glicose em animais com sobrepeso, obesidade e com diabetes tipo 2 (Moraes et al., 2014).

Os benefícios observados a partir da introdução de alimentos prebióticos e probióticos na dieta não estão restritos apenas à diminuição da inflamação, mas também induzem melhora do perfil cardiometabólico do indivíduo, aumentam a sensação de saciedade e aumentos das concentrações plasmáticas de GLP-1 e GLP-2 (Moraes et al., 2014).

Na Figura 5 temos diversos mecanismos que provavelmente estão relacionados com os benefícios da introdução de prebióticos e probióticos na dieta.

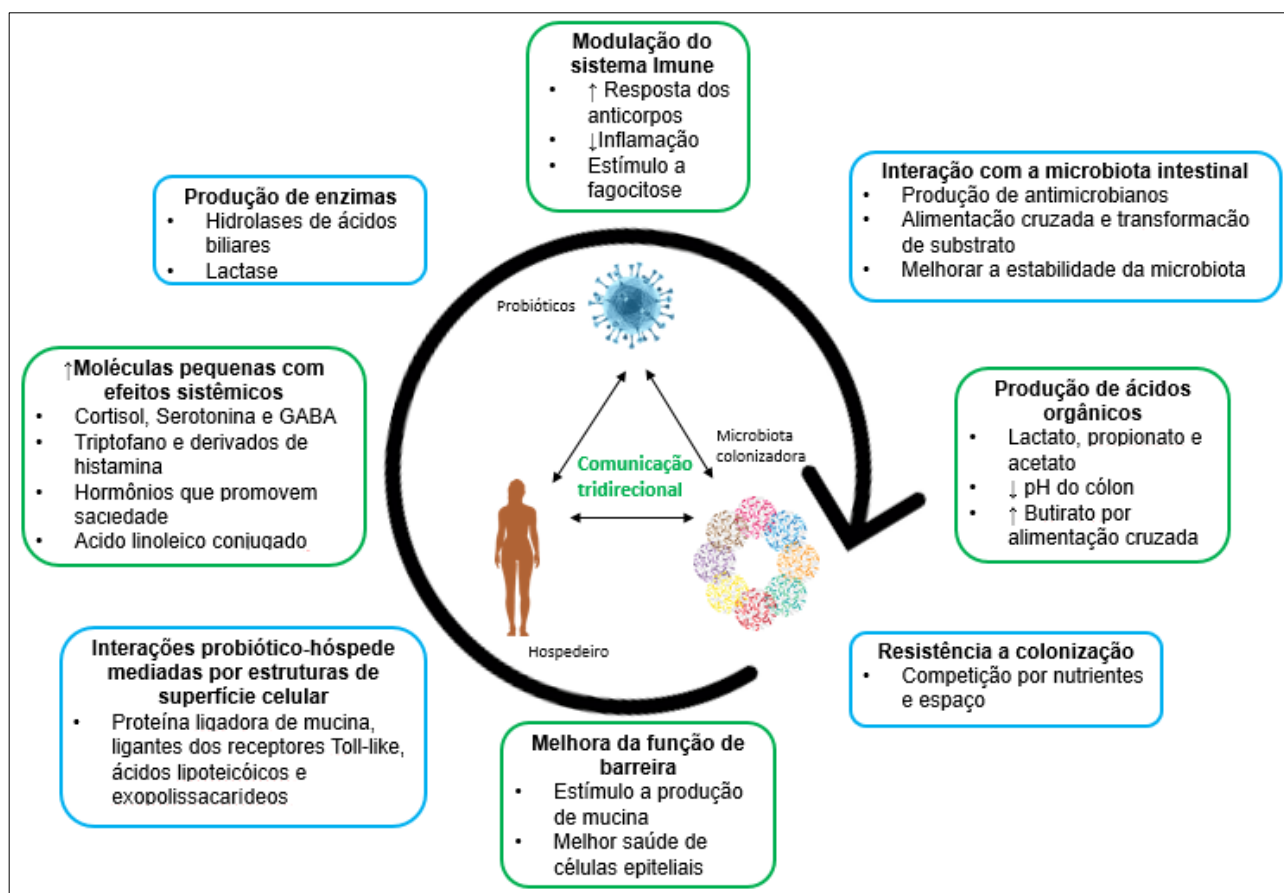


Figura 6: Mecanismos de ação dos probióticos

Quando se trata de probióticos, as bactérias do gênero *Lactobacilos* e *Bifidobacteria* são as mais utilizadas para se obter efeitos benéficos, apesar de bactérias do gênero *Streptococos* e *Enterococos* também já apresentarem resultados positivos (Moraes et al., 2014). O mecanismo de ação proposto para os probióticos inclui a produção de compostos bioativos pelas bactérias, redução no estoque de gordura, redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias e até mesmo a indução de expressão de genes responsáveis pela oxidação de ácidos graxos (Dahiya et al., 2017).

7. CIRURGIA BARIÁTRICA, OBESIDADE E MICROBIOTA INTESTINAL

Até o momento a cirurgia bariátrica é utilizada para os casos mais severos de obesidade ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ ou $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ com comorbidades) e é o único método de tratamento da obesidade severa que promove uma perda substancial de peso em um curto espaço de tempo, diminuindo assim, os riscos cardiovasculares e relacionados ao diabetes. Além de ser uma importante ferramenta que permite estudar a fisiopatologia da obesidade e de suas doenças relacionadas, permite também estudar os mecanismos relacionados a melhora da saúde após a perda de peso (Aron-Wisnewsky et al., 2012).

Todas as técnicas cirúrgicas da cirurgia bariátrica (gastroplastia com desvio intestinal em “*Y de Roux*”, gastrectomia vertical, *switch* duodenal, laparoscópica e banda gástrica ajustável) se baseiam em um grande rearranjo anatômico do trato gastrintestinal fazendo com que haja diminuição na ingestão de alimentos. Estes diferentes tipos de cirurgia bariátrica promovem algumas alterações dietéticas e digestivas, como podemos ver na Tabela 2.

Tabela 2: Alterações dietéticas e digestivas induzidas por diferentes tipos de cirurgia bariátrica ((Aron-Wisnewsky et al., 2012).

Mudanças	Banda gástrica ajustável	Gastrectomia Vertical	Gastroplastia com desvio intestinal em “<i>Y de Roux</i>”
Tempo gasto mastigando	Aumentado	Aumentado	Aumentado
Ingestão de alimento	Diminuído	Diminuído	Diminuído
Tempo de trânsito do alimento	Diminuído	Sem mudanças	Acelerado
Preferências alimentares	Preferência por purê de alimentos e alimentos com fibras	Sem mudanças	Menor preferência por alimentos ricos em gordura e açúcar
Produção de ácido	Sem mudanças	Diminuído	Diminuído
Ciclo enterohepático	Sem mudanças	Sem mudanças	interrompido
Nível de grelina	Sem mudanças	Diminuído	Sem mudanças
Nível de GLP-1	Sem mudanças	Sem mudanças	Aumentado

Concomitantemente com a drástica perda de peso, os pacientes sofrem mudanças metabólicas que, ao mesmo tempo coincidem com mudanças funcionais e taxonômicas

na microbiota intestinal (Debédát et al., 2019). Neste contexto uma quantidade crescente de artigos sugere que mudanças na microbiota intestinal devido a cirurgia bariátrica podem estar associadas ou ajudam a explicar as melhorias no perfil metabólico e inflamatório observadas nos pacientes.

O microbioma de um indivíduo obeso tem como uma de suas características a chamada baixa riqueza de genes microbiológicos, que está diretamente ligada a doenças metabólicas, como inflamação, maior resistência à insulina e também ao tamanho dos adipócitos (Cani, 2019).

Apesar de ainda haver uma escassez de estudos acerca do impacto da cirurgia bariátrica nas funções da microbiota intestinal, já foi observado que após a cirurgia há um aumento na riqueza e diversidade de genes microbiológicos sendo analisados por diferentes tipos de sequenciamentos (Debédát et al., 2019).

Dentre os resultados observados, um bastante notável foi o de que a quantidade de bactérias do filo Firmicutes, dominantes em pacientes obesos, foi bastante reduzida em pacientes que foram submetidos a cirurgia bariátrica do tipo banda gástrica ajustável (Zhang et al., 2009). Não menos importante, foram observadas também diferenças funcionais da microbiota intestinal em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica.

Grupos de bactérias envolvidas na extração de energia de polissacarídeos indigeríveis como as produtoras de hidrogênio (H₂) (como as *Prevotellaceae*) e grupos de bactérias metanogênicas que consomem H₂ foram observados apenas em indivíduos que eram obesos antes da cirurgia (Aron-Wisnewsky et al., 2012). Nenhum destes dois tipos de bactérias foram observadas em indivíduos não obesos ou que foram submetidos à cirurgia bariátrica. Dentre outras observações notáveis na microbiota após a cirurgia bariátrica temos o aumento na utilização de aminoácidos (funções relacionadas ao metabolismo do nitrogênio, transporte de lisina, arginina, ornitina, histidina), metabolismo do açúcar (vias microbianas relacionadas ao sistema de fosfotransferase e transporte de monossacarídeos) e utilização de ácidos graxos (β -oxidação) (Anhê et al., 2017). Esse aumento e mudança na utilização de nutrientes pela microbiota pode sustentar a hipótese de que após a cirurgia bariátrica, os indivíduos apresentam uma capacidade diminuída de absorver energia oriunda dos alimentos da dieta.

8. MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE: AS POSSÍVEIS INTERVENÇÕES

Devido aos números alarmantes relacionados a obesidade no mundo, hoje estuda-se a possibilidade de realizar intervenções através da alimentação, microbiota e no modo de vida dos indivíduos de forma que a obesidade possa ser tratada e combatida.

Estas intervenções são dos mais variados tipos, desde as não invasivas como por exemplo a adoção de um estilo de vida e dieta saudáveis até processos invasivos, como a cirurgia bariátrica e o transplante fecal.

Devido aos grandes indícios de a adoção de uma dieta mais saudável impactar diretamente na microbiota intestinal (diversidade microbiana e maior riqueza de genes microbiológicos) e também na saúde do indivíduo, os hábitos alimentares se tornam críticos no combate a obesidade como forma de intervenção e são recomendados mundialmente por médicos e nutricionistas como forma de combate a obesidade.

O estudo da introdução de maior quantidade de fibras na dieta por exemplo, não observou efeitos significativos na diversidade da microbiota intestinal, mas causou o aumento das espécies *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, conferindo proteção contra a invasão de patógenos. Estes resultados suportam fortemente o conceito da seletividade prebiótica exercida por alimentos como as fibras, de modo que estas sejam seletivamente utilizadas como substrato pela microbiota intestinal do hospedeiro, e posteriormente sejam transformadas em butirato, que tem a capacidade de inibir o crescimento celular e reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias (So et al., 2018).

A diferença irrisória observada na diversidade da microbiota intestinal do indivíduo a partir da introdução apenas de fibras na dieta sugere que este tipo de intervenção alimentar não seja tão efetiva a curto prazo, e levou os pesquisadores a hipótese de que modificações na dieta como um todo em vez de apenas um alimento podem levar a melhores resultados quanto ao aumento da diversidade microbiana intestinal (So et al., 2018).

Outra possibilidade de intervenção bastante estudada é o transplante fecal, que consiste na reposição ou até mesmo a substituição da microbiota intestinal de um indivíduo que possua alguma patologia. Esse processo é realizado através de um enema ou colonoscopia e consiste em transplantar fezes processadas de um indivíduo saudável com o intuito de causar um desbalanço na população de microrganismos patógenos a fim de estabelecer um microbioma saudável no intestino (Smith et al., 2014). Resultados notáveis da intervenção através do transplante fecal incluem a perda de peso pelos receptores em um estudo que realizou a transferência de fezes de humanos que foram

submetidos a cirurgia bariátrica para receptores tratados com antibióticos. Embora os resultados do transplante fecal não sejam tão rápidos e diretos no combate a obesidade quanto os da cirurgia bariátrica, estes resultados mostraram a importância da utilização deste recurso como aliado no combate a esta doença (Aron-Wisniewsky et al., 2019).

Com a composição da microbiota já tendo sido ligada em estudos a doenças inflamatórias intestinais, obesidade e câncer a possibilidade de intervenção através do transplante fecal se torna uma ferramenta bastante valiosa no combate a estas doenças, visto que alterações na microbiota geram alterações fisiológicas no hospedeiro (Smith et al., 2014).

9. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

A obesidade e suas comorbidades como hipertensão, diabetes e outras doenças inflamatórias e cardiovasculares representam problemas de saúde pública muito sérios, que fazem parte das principais causas de mortalidade tanto em países desenvolvidos quanto subdesenvolvidos.

A microbiota intestinal humana já foi chamada de “órgão virtual” devido a sua relação com diversas funções fisiológicas desde o nascimento e devido também a sua tamanha complexidade e dinamicidade (Smith et al., 2014). Não obstante, a microbiota ganhou destaque na comunidade científica por sua participação em vários mecanismos que podem facilitar ou proteger contra doenças, levando a várias hipóteses de tratamento a doenças.

Estas múltiplas relações da obesidade e suas comorbidades com a microbiota aliado ao grande potencial para manipulação da mesma para se obter efeitos benéficos para os indivíduos acometidos representam uma grande oportunidade no âmbito da medicina para se tratar, combater e prevenir estas doenças.

Apesar de nos anos recentes pesquisas inovadoras terem expandido o entendimento das interfaces hospedeiro-microbiota-obesidade, diversos mecanismos metabólicos, celulares e moleculares que descrevem as interações patofisiológicas das doenças ainda aguardam completa elucidação e caracterização para que possam ser estabelecidos métodos mais rápidos e efetivos de tratamento.

Com o avanço das técnicas de análise, muito interesse deverá ser dado no futuro à integração de novas descobertas sobre a microbiota intestinal e achados oriundos de técnicas relacionadas com os campos da genômica e metatranscriptômica por exemplo,

levando em conta polimorfismos para adaptar os vários tratamentos a necessidades específicas dos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

ANHÊ, Fernando F.; VARIN, Thibault V.; SCHERTZER, Jonathan D.; *et al.* The Gut Microbiota as a Mediator of Metabolic Benefits after Bariatric Surgery. *Canadian Journal of Diabetes*, v.41, n.4, p.439–447, 2017.

ARON-WISNEWSKY, Judith; DORÉ, Joel; CLEMENT, Karine. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v.9, n.10, p.590–598, 2012.

ARON-WISNEWSKY, Judith; CLÉMENT, Karine; NIEUWDORP, Max. Fecal Microbiota Transplantation: a Future Therapeutic Option for Obesity/Diabetes? *Current Diabetes Reports*, v.19, n.8, p.51, 2019.

ABRAHAM, Clara; CHO, Judy H. Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*, v.361, n.21, p.2066–2078, 2009.

ANDRADE, Vera Lucia Ângelo; REGAZZONI, Liubiana Arantes de Araújo; MOURA, Marco Túlio Russo Moreira; *et al.* Obesity and intestinal microbiota. *Revista Médica de Minas Gerais*, v. 25, n. 4, 2015. Disponível em: <<http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/2238-3182.20150126>>. Acesso em: 8jan2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (Brasil). Resolução Normativa nº 387. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para cobertura assistencial mínima nos planos privados de assistência à saúde, contratados a partir de 1º de janeiro de 1999. em: http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/. Acesso em: 14 jan. 2019.

CANI, Patrice D. Severe obesity and gut microbiota: does bariatric surgery really reset the system? *Gut*, v.68, n.1, p.5–6, 2019.

CANI, Patrice D; EVERARD, Amandine; DUPARC, Thibaut. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*, v.13, n.6, p.935–940, 2013.

CANI, P. D.; BIBILONI, R.; KNAUF, C.; *et al.* Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*, v.57, n.6, p.1470–1481, 2008.

CARDING, Simon; VERBEKE, Kristin; VIPOND, Daniel T.; *et al.* Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology in Health & Disease*, v.26, n.0, 2015. Disponível em: <<http://www.microbecolhealthdis.net/index.php/mehd/article/view/26191>>. Acesso em: 8set.2020.

CARRERA-QUINTANAR, Lucrecia; LÓPEZ ROA, Rocío I.; QUINTERO-FABIÁN, Saray; *et al.* Phytochemicals That Influence Gut Microbiota as Prophyllactics and for the Treatment of Obesity and Inflammatory Diseases. *Mediators of Inflammation*, v.2018, p.1–18, 2018.

COX, Laura M.; BLASER, Martin J. Antibiotics in early life and obesity. *Nature Reviews Endocrinology*, v.11, n.3, p.182–190, 2015.

CRYAN, John F.; DINAN, Timothy G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, v.13, n.10, p.701–712, 2012.

DAHIYA, Dinesh K.; RENUKA; PUNIYA, Monica; *et al.* Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review. *Frontiers in Microbiology*, v.8, p.563, 2017.

DEBÉDAT, Jean; CLÉMENT, Karine; ARON-WISNEWSKY, Judith. Gut Microbiota Dysbiosis in Human Obesity: Impact of Bariatric Surgery. *Current Obesity Reports*, v.8, n.3, p.229–242, 2019.

DE FILIPPO, C.; CAVALIERI, D.; DI PAOLA, M.; *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.107, n.33, p.14691–14696, 2010.

DOMINGUEZ-BELLO, M. G.; COSTELLO, E. K.; CONTRERAS, M.; *et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats

in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.107, n.26, p.11971–11975, 2010.

Hill, M.j. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 6 Suppl 1, S43–S45, 1997.

LEBLANC, Jean Guy; MILANI, Christian; DE GIORI, Graciela Savoy; *et al.* Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current Opinion in Biotechnology*, v.24, n.2, p.160–168, 2013.

LE POUL, Emmanuel; LOISON, Cécile; STRUYF, Sofie; *et al.* Functional Characterization of Human Receptors for Short Chain Fatty Acids and Their Role in Polymorphonuclear Cell Activation. *Journal of Biological Chemistry*, v.278, n.28, p.25481–25489, 2003.

FROST, Gary; SLEETH, Michelle L.; SAHURI-ARISOYLU, Meliz; *et al.* The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature Communications*, v.5, n.1, p.3611, 2014.

Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, Sutter JL, Koren O, Blekhman R, Beaumont M, Van Treuren W, Knight R, Bell JT, Spector TD, Clark AG, Ley RE. 2014. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 159(4):789–799.

HANSEN, Tue H; GØBEL, Rikke J; HANSEN, Torben; *et al.* The gut microbiome in cardio-metabolic health. *Genome Medicine*, v.7, n.1, p.33, 2015.

Ley, R. E. (2010). *Obesity and the human microbiome. Current Opinion in Gastroenterology*, 26(1), 5–11.

MORAES, Ana Carolina Franco de; SILVA, Isis Tande da; ALMEIDA-PITITTO, Bianca de; *et al.* Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v.58, n.4, p.317–327, 2014.

Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao J-Z, Abe F, Osawa R. 2016. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiology* 16(1):90.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, Maio de 2014. Obesity and overweight Factsheet. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Acesso em 14 jan. 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 17 de maio de 2017. Cardiovascular diseases (CVDs). Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Acesso em 10 de setembro de 2020.

Perry R.J., Peng L., Barry N.A., et al. “Acetate mediates a microbiome-brain-beta-cell axis to promote metabolic syndrome.” *Nature* 2016; 534: 213–17.

POLS, T.W. H.; AUWERX, J.; SCHOONJANS, K. Targeting the TGR5-GLP-1 pathway to combat type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, v.34, n.4–5, p.270–273, 2010.

ROBERTSON, Ruairi C.; MANGES, Ameen R.; FINLAY, B. Brett; *et al.* The Human Microbiome and Child Growth – First 1000 Days and Beyond. *Trends in Microbiology*, v.27, n.2, p.131–147, 2019.

ROWLAND, Ian; GIBSON, Glenn; HEINKEN, Almut; *et al.* Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*, v.57, n.1, p.1–24, 2018.

ROY, Claude C.; KIEN, C. Lawrence; BOUTHILLIER, Lise; *et al.* Short-Chain Fatty Acids: Ready for Prime Time? *Nutrition in Clinical Practice*, v.21, n.4, p.351–366, 2006.

SEKIROV, Inna; RUSSELL, Shannon L; ANTUNES, L Caetano M; *et al.* Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev*, v.90, p.46, 2010.

Smith, M-B., Kelly, C. e Alm, E. J. (2014).Policy: How to regulate faecal transplants. *Nature*, vol. 506, pp. 290-291.

SO, Daniel; WHELAN, Kevin; ROSSI, Megan; *et al.* Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, v.107, n.6, p.965–983, 2018.

THOMAS, Charles; GIOIELLO, Antimo; NORIEGA, Lilia; *et al.* TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis. *Cell Metabolism*, v.10, n.3, p.167–177, 2009.

TILG, Herbert; MOSCHEN, Alexander R. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut*, v.63, n.9, p.1513–1521, 2014.

TREMAROLI, Valentina; BÄCKHED, Fredrik. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, v.489, n.7415, p.242–249, 2012.

TORRES-FUENTES, Cristina; SCHELLEKENS, Harriët; DINAN, Timothy G; *et al.* The microbiota–gut–brain axis in obesity. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, v.2, n.10, p.747–756, 2017.

WANG, Zeneng; KLIPFELL, Elizabeth; BENNETT, Brian J.; *et al.* Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*, v.472, n.7341, p.57–63, 2011.

WANG, Baohong; YAO, Mingfei; LV, Longxian; *et al.* The Human Microbiota in Health and Disease. *Engineering*, v.3, n.1, p.71–82, 2017.

WATANABE, Mitsuhiro; HOUTEN, Sander M.; MATAKI, Chikage; *et al.* Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation. *Nature*, v.439, n.7075, p.484–489, 2006.

Wen L, Duffy A. 2017. Factors influencing the gut microbiota, inflammation, and type 2 diabetes. *Journal of Nutrition* 147(7):1468S–1475S.

WU, G. D.; CHEN, J.; HOFFMANN, C.; *et al.* Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science*, v.334, n.6052, p.105–108, 2011.

Assinaturas

Carlos Henrique Andrade

Aluno: Carlos Henrique Aparecido Andrade

Jarlei Fiamoncini

Orientador: Prof. Dr. Jarlei Fiamoncini