

Obesidade e microbiota intestinal: qual é a causa e qual é a consequência?

Ana Luís Marta Afonso Ferreira Pimentel

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Luís Ribeiro Themudo Barata

abril de 2021

Obesidade e microbiota intestinal: qual é a causa e qual é a consequência?

“I can accept failure, everyone fails at something. But I can’t accept not trying.”

Michael Jordan

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor Doutor Themudo Barata por ter aceitado ser meu orientador. Pelo interesse e rigor e por todo o conhecimento que me transmitiu.

Aos amigos que a Covilhã me deu, obrigada por me terem feito sentir em casa, mesmo estando tão longe dela. Vou levar-vos sempre no meu coração. Gostaria também de agradecer às minhas amigas de sempre, com quem partilhei tantos e bons momentos. Amizade como a nossa é para toda a vida.

Um agradecimento especial ao Bernardo, por ter aparecido na minha vida quando mais precisava. Obrigada por estares sempre do meu lado, por todo o amor e carinho. Obrigada por seres tão paciente e por me acalmares quando mais preciso.

Porque o melhor fica sempre para o fim, quero agradecer a toda a minha família pelo apoio e amor que me dão diariamente. Em especial, às minhas Avós por todos os ensinamentos e valores que me transmitiram e por todo o carinho. À minha Mamã, o meu porto seguro, por nunca me deixar desistir dos meus sonhos e por ter sempre as palavras mais acertadas. Ao meu Papá, o meu herói, por acreditar sempre em mim e me dar força para trabalhar mais e melhor. Ao meu irmão, o meu melhor amigo e a pessoa mais importante da minha vida, por me apoiar incondicionalmente, proteger, fazer rir quando mais preciso e por estar sempre comigo. Ao New, o nosso fiel companheiro, que veio trazer ainda mais animação e ternura aos nossos dias. Obrigada pelo vosso amor incondicional.

A todos, o meu sincero obrigada!

Resumo

A obesidade é reconhecida, a nível mundial, como uma epidemia, constituindo uma ameaça para a saúde e um importante fator de risco para o desenvolvimento e agravamento de várias patologias. A obesidade tem etiologia multifatorial, decorrendo de uma interação entre diversos fatores, particularmente genéticos, metabólicos, ambientais, comportamentais e até culturais.

Nos últimos anos, a microbiota tem sido implicada no desenvolvimento desta doença. A sua composição varia entre os diferentes locais do corpo e também entre os indivíduos, dependendo da idade, dieta, stress e localização geográfica, entre outros fatores.

A microbiota intestinal desempenha funções vitais que o corpo humano é incapaz de exercer por si próprio, o que resulta numa relação simbiótica entre a microbiota e o corpo humano. Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento da microbiota, nomeadamente o tipo de parto, a amamentação, os determinantes genéticos do hospedeiro, as condições de higiene, os fármacos (por exemplo, antibióticos e laxantes) e a dieta.

De facto, tem-se verificado uma alteração na flora microbiana, com variações de número e espécie, nos indivíduos obesos. A disbiose, caracterizada por perturbação ou desequilíbrio num sistema biológico, por exemplo, alterações nos tipos e números de bactérias no intestino, pode levar a perturbações imunológicas e ao aumento da suscetibilidade a infeções, bem como a patologias não intestinais, incluindo obesidade, síndrome metabólica, diabetes e doenças cardiovasculares.

Vários estudos têm mostrado diversos mecanismos para elucidar o papel da microbiota, principalmente em modelos animais, no entanto a magnitude deste efeito em humanos ainda não é esclarecedora e ainda permanecem questões em aberto.

Neste sentido, esta dissertação tem como objetivos perceber a influência da alimentação na composição da microbiota intestinal, compreender em que medida a sua composição interfere na tendência para a obesidade e no aparecimento de complicações cardiometabólicas e avaliar o potencial de intervenções ao nível da microbiota intestinal na prevenção ou terapêutica da obesidade.

Palavras-chave

Obesidade;microbiota intestinal;disbiose;prebiótico;probiótico

Abstract

Obesity is recognised worldwide as an epidemic, constituting a threat to health and an important risk factor for the development and worsening of several pathologies. Obesity has a multifactorial aetiology, resulting from an interaction between various factors, particularly genetic, metabolic, environmental, behavioural and even cultural.

In recent years, microbiota has been implicated in the development of this disease. Its composition varies between different parts of the body and also between individuals, depending on age, diet, stress and geographical location, among other factors.

The intestinal microbiota performs vital functions that the human body is unable to perform on its own, resulting in a symbiotic relationship between the microbiota and the human body. Several factors contribute to the development of microbiota, including the type of delivery, breastfeeding, genetic determinants of the host, hygiene conditions, drugs (e.g. antibiotics and laxatives) and diet.

In fact, an alteration in the microbial flora, with variations in number and species, has been verified in obese individuals. Dysbiosis, characterised by disturbance or imbalance in a biological system, e.g. changes in the types and numbers of bacteria in the gut, can lead to immunological disturbances and increased susceptibility to infections, as well as non-intestinal pathologies, including obesity, metabolic syndrome, diabetes and cardiovascular disease.

Several studies have shown various mechanisms to enlighten the role of microbiota, mainly in animal models, however, the magnitude of this effect in humans is still unclear and several questions remain open.

In this sense, this dissertation aims to understand the influence of diet on the composition of the intestinal microbiota, to understand to what extent its composition interferes with the tendency towards obesity and the appearance of cardiometabolic complications and to assess the potential of interventions at the level of intestinal microbiota in obesity prevention or therapeutics.

Keywords

Obesity;gut microbiota;dysbiosis;prebiotics;probiotics

Índice

1. Introdução.....	1
2. Métodos.....	4
3. Desenvolvimento.....	5
3.1. Desenvolvimento da microbiota intestinal.....	5
3.2. Composição da microbiota intestinal.....	8
3.3. Microbiota intestinal na obesidade.....	12
3.4. Funções da microbiota intestinal.....	15
3.5. Potencial terapêutico da microbiota intestinal.....	21
3.5.1. Probiótico e prebiótico.....	21
3.5.2. Cirurgia bariátrica.....	23
3.5.3. Transplante de microbiota fecal.....	24
4. Conclusão.....	26
5. Bibliografia.....	28

Lista de Figuras

Figura 1 – Fatores que contribuem para o desenvolvimento da microbiota intestinal.....	5
Figura 2 – Exemplo de uma classificação taxonômica bacteriana.....	9
Figura 3 – Composição da microbiota intestinal.....	10
Figura 4 – Composição da microbiota intestinal na obesidade.....	14
Figura 5 – Potenciais mecanismos subjacentes à relação entre microbiota intestinal e obesidade.....	19

Lista de Acrónimos

ATP	Adenosina Trifosfato
CLA	Ácido Linoleico Conjugado
Fiaf	Fator Adipocitário Induzido pelo Jejum
FXR	Recetor Farnesóide X
GLP-1	Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1
HDL	Lipoproteína de Alta Densidade
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
LPL	Lipoproteína Lipase
OMS	Organização Mundial da Saúde
PYY	Peptídeo YY
RYGB	Bypass Gástrico em Y de <i>Roux</i>
SCFA	Ácidos Gordos de Cadeia Curta
SM	Síndrome Metabólica
TMF	Transplante de Microbiota Fecal

1. Introdução

A nível mundial, a prevalência de obesidade é de tal modo elevada que é reconhecida como uma epidemia que afeta países desenvolvidos e em desenvolvimento, constituindo uma ameaça para a saúde e um importante fator de risco para o desenvolvimento e agravamento de outras doenças [1,2]. Em 2016, mais de 1,9 mil milhões (39%) de adultos, com 18 anos ou mais, tinham sobrepeso. Destes, mais de 650 milhões (13%) eram obesos. A obesidade quase triplicou, a nível mundial, desde 1975. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a obesidade como “a acumulação anormal ou excessiva de gordura, capaz de prejudicar a saúde” [3]. Este excesso deve-se a um desequilíbrio energético, em que a quantidade de energia ingerida é superior à despendida [1]. A obesidade não se limita apenas ao ganho de peso, mas está geralmente associada a um conjunto de doenças e comorbilidades, várias delas englobadas na designação síndrome metabólica (SM), para além das que não integram esta síndrome [2]. Focando na SM, a sua etiologia decorre de uma interação entre diversos fatores, nomeadamente genéticos, metabólicos, ambientais, comportamentais e até culturais. A obesidade é, portanto, uma doença crónica com génese multifatorial [1].

Para além da quantidade, a qualidade dos alimentos também desempenha um papel fundamental. A grande disponibilidade de alimentos ultraprocessados (p.ex. fast food, doces), as predisposições comportamentais e a publicidade em massa têm um enorme impacto no aumento do consumo de alimentos ricos em calorias e pobres em micronutrientes [2]. Globalmente, tem-se verificado um aumento da ingestão de alimentos energeticamente densos, ricos em lípidos, sobretudo saturados ou trans, e hidratos de carbono, particularmente açúcares simples e farinhas refinadas [1]. Por outro lado, a inatividade física, potenciada pelos avanços tecnológicos, é outro aspeto a ter em conta, sendo que os empregos mais sedentários, o uso de meios de transporte e a insuficiente participação em atividades físicas no lazer, com tempos de ecrã desmedidos, contribuem para tal [1,4]. A nível mundial, 1 em cada 4 adultos não é suficientemente ativo [4]. Desta forma, estamos a assistir a mudanças nos padrões de dieta e atividade física que refletem mudanças ambientais e sociais que integram um estilo de vida moderno, o qual, se não for modificado, predispõe ao excesso de peso [1]. No entanto, sabe-se que a questão, quer da tendência para a obesidade, quer da tendência para as suas comorbilidades, ultrapassa largamente o balanço energético das entradas e saídas.

Já em 1987, Claude Bouchard concluiu que a genética é um dos fatores que contribuem para o desenvolvimento da obesidade [5], o que tem sido comprovado por trabalhos mais recentes [6]. Por sua vez, Per Björntorp sugeriu que a SM pode ser uma síndrome de excitação hipotalâmica que se desenvolve com o stress [7], ou seja, a comorbilidade de uma mesma obesidade seria diferente consoante outros mecanismos em jogo.

Por outro lado, as questões ambientais, nomeadamente a poluição química, são também determinantes. Desde o início deste século que se provou a importância dos disruptores endócrinos no aumento da adiposidade [6].

Paralelamente, nos últimos anos, a microbiota tem sido implicada não só no desenvolvimento de obesidade como na saúde em geral. Por exemplo, no passado pensava-se que as fibras tinham ação benéfica direta na obesidade, no entanto atualmente sabe-se que tal se deve sobretudo à modulação da microbiota intestinal [8]. A microbiota é definida pelo conjunto de microrganismos que vivem nas superfícies humanas e em todas as suas cavidades corporais. Inclui um vasto número de bactérias, arqueas, bacteriófagos, vírus eucarióticos e fungos. Por sua vez, o microbioma representa o conjunto de todos os genes da microbiota de um indivíduo [9].

O microbioma intestinal tem funções importantes no desenvolvimento da imunidade do hospedeiro, digestão de alimentos, regulação da função endócrina intestinal e sinalização neurológica, modificando a ação e o metabolismo de fármacos, eliminando toxinas e produzindo inúmeros compostos que influenciam o hospedeiro [9]. Diversos fatores contribuem para o seu desenvolvimento, quer fatores intrínsecos, como a motilidade intestinal e o pH, quer extrínsecos, como os determinantes genéticos do hospedeiro, as condições de higiene, os fármacos (por exemplo, antibióticos e laxantes) e a dieta [8]. O tipo de parto e a amamentação moldam a microbiota intestinal infantil, a qual amadurece progressivamente durante a infância de acordo com as exposições ambientais. Permanece relativamente estável no final da infância, adolescência e na idade adulta até que ocorre um declínio da diversidade na idade avançada [9].

Entende-se por disbiose qualquer perturbação ou desequilíbrio num sistema biológico, como por exemplo, alterações nos tipos e números dos microrganismos que o integram [10]. Esta disbiose intestinal pode levar a perturbações imunológicas e ao aumento da suscetibilidade a infeções, bem como a patologias não intestinais, incluindo obesidade, SM, diabetes e doenças cardiovasculares, entre outras [11]. Pode ocorrer por alterações na dieta, exercício físico, ritmo circadiano, antibióticos, prebióticos ou probióticos [12]. Neste sentido, tem-se verificado uma alteração na flora microbiana, com variações de número e espécie, nos indivíduos obesos ou que seguem uma dieta ocidental [2]. A diversidade é a chave para um microbioma intestinal saudável, uma vez que permite a

redundância, com múltiplos micróbios capazes de desempenhar funções semelhantes [11]. Portanto, é fundamental preservar a variedade e o equilíbrio da microbiota intestinal para promover a saúde humana [8].

A microbiota surge, então, como um dos últimos fatores implicados no desenvolvimento da obesidade, nunca descorando a importância de adotar um estilo de vida saudável, que inclui alimentação equilibrada, exercício físico regular e hábitos de sono adequados. Neste sentido, esta dissertação tem como objetivos perceber a influência da alimentação na composição da microbiota intestinal, compreender em que medida a sua composição interfere na tendência para a obesidade e no aparecimento de complicações cardiometabólicas e avaliar o potencial de intervenções ao nível da microbiota intestinal na prevenção ou terapêutica da obesidade.

2. Métodos

A pesquisa bibliográfica foi realizada recorrendo à base de dados *PubMed* e incluiu artigos publicados até novembro de 2020. As palavras *MeSH* utilizadas foram as seguintes: “*obesity*”, “*gastrointestinal tract*” e “*microbiota*”. A pesquisa incluiu revisões, revisões sistemáticas e ensaios clínicos controlados e randomizados, limitados à língua inglesa, portuguesa e espanhola. Não foram impostas quaisquer restrições temporais na pesquisa, no entanto, deu-se preferência às publicações mais recentes. Os artigos selecionados pautaram-se pelo conteúdo científico e relevância para o tema e ainda pela atualidade da data de publicação. Para localizar artigos não constantes na pesquisa inicial foram, ainda, analisadas algumas referências bibliográficas dos artigos inicialmente selecionados.

Foram também consultados *websites* e *guidelines* nacionais e internacionais.

3. Desenvolvimento

3.1. Desenvolvimento da microbiota intestinal

Durante anos foi sugerido que o trato gastrointestinal do feto era essencialmente estéril ao nascimento [13] e que a colonização por micróbios começava apenas após esse momento [11]. No entanto, estudos da microbiota no líquido amniótico, placenta e mecónio têm sugerido que um determinado grau de colonização começa no útero através da microbiota materna [14], por exemplo, o intestino fetal pode estar em contacto com microrganismos presentes no líquido amniótico deglutido [13].

A composição da microbiota intestinal neste estágio inicial é altamente variável. Bactérias anaeróbias facultativas, especialmente *Escherichia coli* e outras *Enterobacteriaceae*, foram relatadas como as primeiras colonizadoras do intestino infantil, onde reduzem o oxigénio, estabelecendo assim o ambiente anaeróbio estrito típico no lúmen intestinal durante os primeiros dias de vida. Uma vez estabelecido este ambiente, inicia-se a colonização por bactérias estritamente anaeróbias, como *Clostridium*, *Bacteroides*, *Bifidobacteria* e ocasionalmente *Ruminococcus*, levando a uma população microbiana cada vez mais diversa e complexa, que pode ser considerada como a microbiota adulta típica por volta dos 3 anos de idade [15].

A composição do ecossistema no início da vida é influenciada por vários fatores, como o tipo de parto, dieta, condições sanitárias, antibióticos e suplementação com prebióticos e/ou probióticos (figura 1).

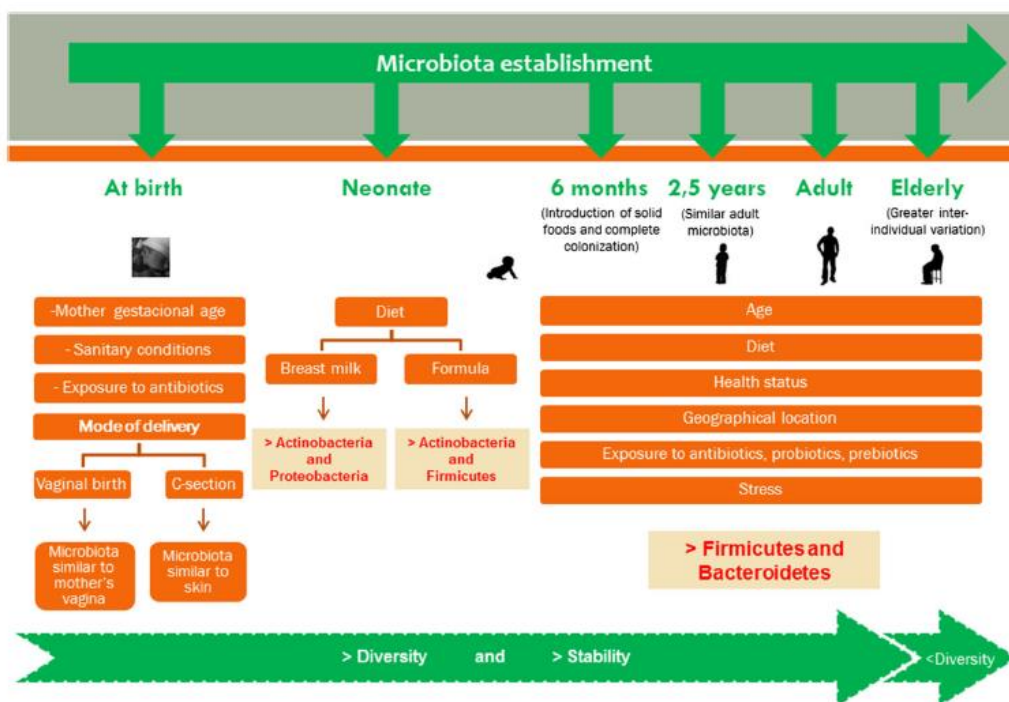


Figura 1- Fatores que contribuem para o desenvolvimento da microbiota intestinal (retirada de [23])

É importante destacar que o estabelecimento inicial da microbiota pode ter impacto no risco de desenvolver várias doenças infantis que podem persistir até à idade adulta [13]. O parto eutócico proporciona aos recém-nascidos o contacto com a microbiota vaginal da mãe, adquirindo uma população microbiana semelhante, com predomínio de *Lactobacillus*, *Prevotella* e *Sneathia* spp. Por sua vez, recém-nascidos por cesariana têm microbiota semelhante à pele da mãe, principalmente *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Propionibacterium* [11]. Para além disso, apresentam níveis significativamente reduzidos de Bacteroidetes e níveis aumentados de *Clostridiales* aos 3 meses de idade comparativamente com os nascidos de parto normal, embora essas disparidades sejam atenuadas aos 12 meses com amamentação exclusiva [14]. Apesar de nas primeiras semanas de vida os bebés nascidos por cesariana terem menos diversidade de bactérias, um estudo descreveu que a microbiota intestinal é normalizada para o microbioma da mãe após 6 semanas, independentemente do modo de parto [16]. Os resultados de vários estudos confirmaram a associação entre cesariana e obesidade em crianças, sendo esta relação mais forte do que a relação entre obesidade materno-infantil [17]. Ainda assim, a obesidade materna durante a gestação está associada a maior peso ao nascer, e foi sugerido que o feto herda a disbiose da mãe, predispondo deste modo a criança à obesidade. No entanto, recém-nascidos de baixo peso também são suscetíveis ao eventual desenvolvimento de obesidade, visto que o leite materno é tipicamente suplementado com fórmula e que o atraso no crescimento inicial é sucedido de um rápido ganho de peso na primeira infância [18].

Independentemente do tipo de parto, a distribuição de microrganismos pela pele, cavidade oral, nasofaringe e trato gastrointestinal do recém-nascido é uniforme [14]. Após o nascimento, o modo de alimentação parece ser o principal fator para o desenvolvimento contínuo da microbiota intestinal do recém-nascido [17]. Durante os primeiros meses de vida, a microbiota intestinal dos bebés sob aleitamento materno reflete, em parte, as bactérias encontradas no leite materno ou na pele areolar [18]. É de destacar a superioridade do aleitamento materno no que diz respeito à formação adequada da composição qualitativa e quantitativa do ecossistema intestinal. O leite materno contém bactérias probióticas benéficas e oligossacarídeos que estimulam a colonização intestinal [19]. A microbiota de bebés em amamentação materna exclusiva é dominada por *Bifidobacterium* e *Ruminococcus* [11], sendo que as *Bifidobactérias* intestinais podem representar 60% a 90% de todas as bactérias presentes nas amostras de fezes [17]. Por outro lado, os alimentados com fórmulas têm proporções maiores de *Escherichia coli*, *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis* e *Lactobacillus* [11]. Adicionalmente, o colostro desempenha um papel peculiar, uma vez que é rico em bactérias dos géneros *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e oligossacarídeos de leite

humano e em anticorpos e fatores imunológicos. Comparativamente com o leite maduro, tem maior teor de proteína e vitamina A e menor teor de gordura e lactose. A alimentação com o colostro estimula a colonização intestinal pela flora e o desenvolvimento fisiológico do sistema imunológico [17].

É indiscutível que o processo de colonização intestinal ocorre rapidamente nos primeiros dias de vida [17]. Durante os primeiros anos, o intestino neonatal é subsequentemente colonizado por microrganismos adquiridos da mãe e do meio ambiente [13]. Com um ano de idade, a microbiota parece ter as funções principais que uma microbiota adulta deveria ter, porém parece diversificar-se cada vez mais até aos três anos de idade [17,20]. A partir dos três anos começa a estabilizar e vai-se desenvolvendo lentamente. A microbiota de crianças e adolescentes ainda é diferente da dos adultos e continua a desenvolver-se e alterar-se até idades avançadas, onde há novamente diferenças significativas [20]. Embora as classificações taxonómicas mais altas sejam preservadas, a composição da microbiota intestinal adulta oscila muito de indivíduo para indivíduo, incluindo diferenças nas proporções relativas de filos dominantes e variação em géneros e espécies encontradas num hospedeiro individual. O impacto do meio ambiente na colonização do intestino por microrganismos é muito maior do que a genética do hospedeiro [11].

Como referido anteriormente, o ecossistema intestinal do recém-nascido provém da mãe durante os períodos pré e perinatal. Neste sentido, a composição anormal da microbiota da grávida pode ser transferida para o feto, com todas as consequências, incluindo a síndrome imunológica e metabólica associadas à disbiose intestinal. Alguns dos fatores que contribuem para a disbiose do organismo materno incluem infeção do trato genital, antibioterapia (especialmente antibióticos de amplo espectro) e uma dieta não adequada, rica em gorduras e açúcares [17]. O tratamento com antibióticos é um fator chave que influencia a microbiota intestinal do bebé ainda no período pré-natal. Conclui-se que a exposição pré-natal a antibióticos tem impacto direto na composição e/ou função da microbiota intestinal e na fisiologia da criança após o nascimento [17,18]. A exposição a antibióticos no útero e na primeira infância também afeta o desenvolvimento da microbiota intestinal e pode predispor à obesidade [14].

A dieta é um poderoso fator ambiental para moldar a composição da microbiota, a qual muda temporariamente após mudanças na dieta, mas é relativamente estável por longos períodos em adultos [11].

Parece que a disrupção do microbioma nos primeiros estágios de vida pode predispor à obesidade. Assim, o início da vida é um ponto muito importante para o desenvolvimento metabólico e as alterações feitas no microbioma intestinal podem levar a um aumento de peso e, portanto, à obesidade futuramente [21].

3.2. Composição da microbiota intestinal saudável

Uma premissa fundamental para alegar perturbação da microbiota intestinal em distúrbios metabólicos é o conhecimento da composição e função da mesma em pessoas metabolicamente saudáveis [9].

Cada humano abriga 500 a 1000 espécies bacterianas diferentes no seu intestino, a maioria delas específicas para cada pessoa, embora algumas dezenas constituam um núcleo filogenético compartilhado pela população humana [22].

O corpo humano é um excelente meio de cultura, que fornece nutrientes e um ambiente que suporta o crescimento de uma grande variedade de microrganismos, os quais constituem a microbiota humana [13].

Parece que uma parte considerável da influência ambiental na saúde humana e no risco de doenças pode ser mediada ou modificada por comunidades microbianas [9]. Geralmente, os microrganismos colonizam as superfícies mucosas externas e internas do corpo humano, nomeadamente a pele, o trato gastrointestinal, geniturinário e respiratório superior, bem como outros locais do corpo humano. São encontrados em altas concentrações no trato gastrointestinal inferior [23,24], sendo que a maioria são comensais ou mutualistas [9]. Este último termo define-se como uma forma de simbiose que é caracterizada por uma associação benéfica para ambas as espécies [25].

Por outro lado, o microbioma intestinal codifica mais de 10 milhões de genes que complementam as funções do genoma humano, fornecendo uma ampla gama de propriedades metabólicas. Existe uma relação simbiótica essencial entre as bactérias intestinais e o hospedeiro humano, que desempenha um papel importante para o funcionamento do sistema imunológico no intestino [8].

A microbiota intestinal é constituída por mais de 10^{14} bactérias que habitam o intestino humano [26], o que representa um terço do conteúdo intestinal e um peso total de aproximadamente 1–2 kg [27]. O trato intestinal contém o maior número de unidades taxonómicas e conteúdos genéticos, albergando até 1000 espécies bacterianas distintas e compreendendo cerca de 2 milhões de genes. De facto, o número de bactérias no trato gastrointestinal é aproximadamente 10 vezes superior ao de todas as células do corpo humano [13] e contém, pelo menos, 150 vezes mais genes do que o genoma humano [28].

Para uma compreensão mais simples da composição da microbiota intestinal, é necessário entender o conceito de taxonomia- a ciência da nomeação, descrição e classificação de organismos biológicos com características em comum (figura 2) [29].

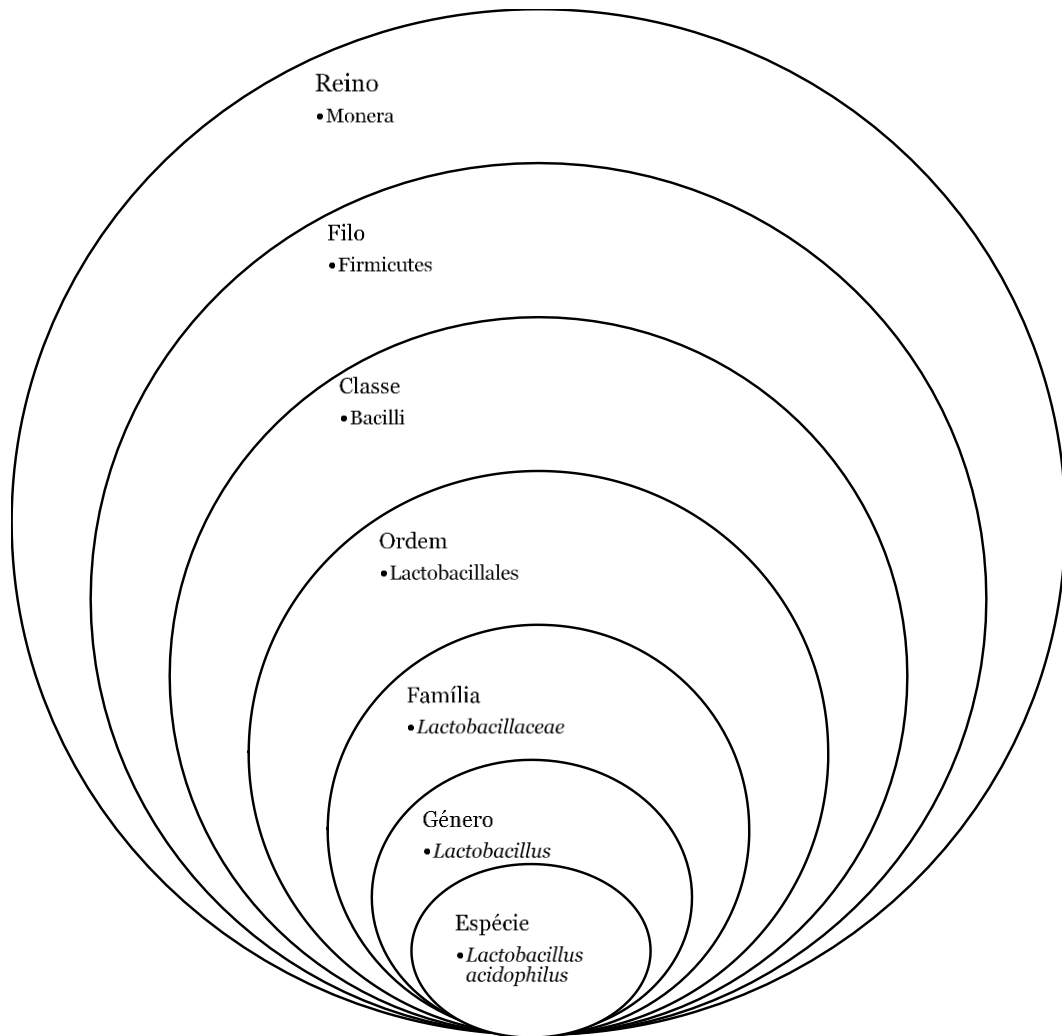


Figura 2- Exemplo de uma classificação taxonômica bacteriana

Tal como esquematizado na figura 3, existem quatro filos bacterianos numericamente importantes presentes no intestino humano adulto: Gram-positivos Firmicutes (60-80%) [30] e anaeróbios Gram-negativos Bacteroidetes (20-40%) [30] são os mais dominantes, seguidos por Actinobacteria e Proteobacteria. Os principais gêneros de Bacteroidetes no intestino são *Bacteroides* e *Prevotella* e de Firmicutes são *Clostridium*, *Blautia*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburium*, *Ruminococcus*, *Streptococcus* e *Lactobacillus*. As Actinobacteria são representadas pelos gêneros *Bifidobacteria*, *Atopobium* e *Collinsella*, as Proteobacteria pela família *Enterobacteriaceae*, nomeadamente com o gênero *Escherichia*. Um filo adicional, o Verrucomicrobia, é representado por uma espécie, *Akkermansia muciniphila* [20].

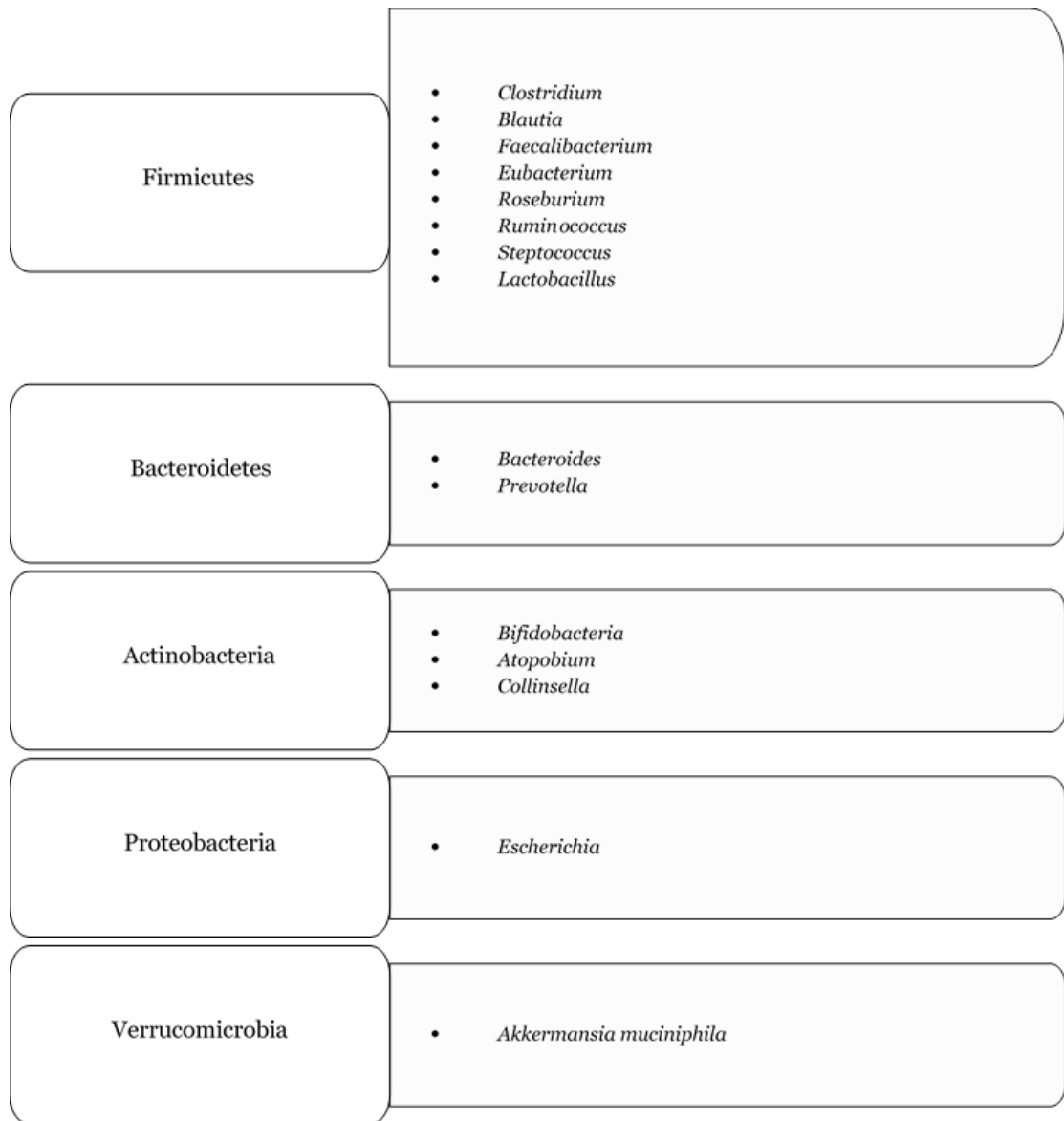


Figura 3- Composição da microbiota intestinal

Como previamente mencionado, a microbiota intestinal abriga uma colossal diversidade microbiana e genética, com espécies distintas associadas a partes específicas do trato gastrointestinal [24,28]. A abundância relativa desses e de outros filos varia entre os diferentes locais do corpo e também varia entre os indivíduos, dependendo da idade, dieta, stress e localização geográfica, entre outros fatores [13]. A quantidade de bactérias aumenta da porção proximal para a distal do trato gastrointestinal. Portanto, o estômago contém cerca de 10^1 células microbianas por grama de conteúdo; o duodeno, 10^3 ; o jejuno, 10^4 ; o íleo, 10^7 ; e o cólon, 10^{12} . De notar que o cólon contém mais de 70% de todos os microrganismos do corpo [28]. No que diz respeito à diversidade, o duodeno, o jejuno e o íleo são enriquecidos principalmente em

Firmicutes (família *Lactobacillaceae*), Proteobacteria (família *Enterobacteriaceae*) e Actinobacteria (gêneros *Bifidobacterium* e *Collinsella*), enquanto que no cólon prevalecem os Bacteroidetes (famílias *Bacteroidaceae*, *Prevotellaceae* e *Rikenellaceae*), Firmicutes (famílias *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae* e gênero *Clostridium*) e Verrucomicrobia [30].

Como a microbiota intestinal e os seres humanos estão numa relação simbiótica, a ideia de um “superorganismo” combinado foi recentemente desenvolvida. Na saúde, a microbiota intestinal desempenha um papel relevante, por estar principalmente implicada no desenvolvimento e crescimento da imunidade e na regulação de várias vias metabólicas fundamentais [31]. Exerce, portanto, um papel significativo na fisiologia do hospedeiro, incluindo no metabolismo e na homeostase energética [32].

Normalmente, a microbiota intestinal desempenha inúmeras funções benéficas para o hospedeiro humano.

Dado o grande número de espécies capazes de colonizar o trato gastrointestinal, a potencial diversidade interindividual na composição da microbiota é extensa. Embora haja evidências de algumas espécies centrais bem conservadas em humanos, há capacidade para grande variação, a qual é determinada pelos inúmeros fatores já abordados [33]. Esta modificação da microbiota intestinal entre os humanos, em termos de composição e funções expressas, pode contribuir para as diversas suscetibilidades ao desenvolvimento de doenças na população humana [22]. Apesar de não existir uma microbiota intestinal humana *gold-standard* com a capacidade de promover a saúde metabólica do hospedeiro [9], a sua composição alterada pode ser desfavorável e predispor à doença [34]. Na verdade, muitas doenças, incluindo doenças cardio e cerebrovasculares, gastrointestinais, imunológicas e metabólicas, já se mostraram afetadas por mudanças na sua composição [27].

Manter a variedade e o equilíbrio do microbioma intestinal é um ponto chave para a promoção da saúde humana [8].

3.3. Microbiota intestinal na obesidade

Tem havido cada vez mais evidências de que perturbações no microbioma intestinal levam a alterações metabólicas e de peso no hospedeiro [14]. A primeira referência sobre o papel da microbiota na patogênese da obesidade surgiu de estudos de Bäckhed *et al.* [35]. Estes mostraram que ratos *germ-free* tinham 42% menos gordura corporal total do que os ratos com microbiota intestinal normal, apesar de terem consumido, diariamente, 29% a mais de ração. No entanto, após transplante de microbiota cecal dos seus homólogos normais, estes ratos anteriormente *germ-free*, exibiram um aumento de 57% da gordura corporal total, bem como uma perda de 7% de massa corporal magra, com uma diminuição de 27% no consumo diário de ração. Para além disso, verificou-se uma maior absorção de monossacarídeos pelo intestino, níveis mais elevados de enzimas lipogénicas e ainda uma maior incidência de insulinoresistência pós-colonização [14]. Outro estudo do mesmo grupo expôs resultados semelhantes, em que, apesar da dieta hipercalórica, não houve ganho de peso corporal nos ratos *germ-free* [35,36].

Por outro lado, um estudo que comparou ratos geneticamente obesos com défice em leptina (*ob/ob*) com irmãos e mães magros (*ob/+*, *+/+*), revelou que os ratos obesos tinham menos Bacteroidetes (50%) e mais Firmicutes no seu intestino em comparação com os ratos magros. É de salientar que as diferenças nas espécies bacterianas não estavam relacionadas com a diferença no consumo alimentar ou na massa corporal total. Este grupo de investigadores analisou os perfis microbianos de 12 humanos obesos e verificou que estes tinham menos Bacteroidetes e mais Firmicutes, comparativamente com os magros. Aliás, ao conceder-lhes uma dieta baixa em calorias, restrita em gorduras ou hidratos de carbono, durante 1 ano, verificou-se um aumento em Bacteroidetes spp e uma diminuição em Firmicutes spp. A alteração na microbiota intestinal correlacionou-se com a perda de peso de 6% no grupo com dieta pobre em gorduras e 2% na dieta baixa em hidratos de carbono [36]. O aumento do rácio entre Firmicutes e Bacteroidetes em ratos obesos poderia ser associado a uma possível resposta adaptativa mediada pelo hospedeiro para limitar o armazenamento de energia e/ou promover a adiposidade [13]. No entanto, com base na maioria dos estudos em humanos, a diminuição do rácio entre Bacteroidetes e Firmicutes associada à obesidade permanece controversa [10].

Num estudo de seguimento realizado em ratos, após a mudança de uma dieta baixa em gordura e rica em fibra para uma dieta rica em lípidos, a composição microbiana mudou apenas num dia e o aumento da adiposidade sucedeu apenas em 2 semanas [23].

Por sua vez, o papel central do microbioma intestinal em humanos foi demonstrado num estudo em que transferiram o conteúdo fecal de gêmeos com diferente fenótipo para a obesidade para ratos *germ-free*. Curiosamente, os ratos adotaram o respetivo fenótipo dos dadores humanos [8].

A diversidade microbiana tem estado ligada às funções metabólicas das bactérias intestinais e à presença de disbiose bacteriana [8]. Os indivíduos obesos têm menor riqueza bacteriana, a qual é quantificada por uma baixa contagem de genes, e são caracterizados por maior adiposidade, maior resistência à insulina, dislipidemia e maiores taxas de inflamação sistémica, com aumento da proteína-C reativa, quando comparados com indivíduos com elevada riqueza bacteriana, caracterizados, por sua vez, por uma alta contagem de genes [37]. É de evidenciar que, neste estudo, as diferenças significativas na riqueza bacteriana e, portanto, nas comunidades microbianas e respetivas capacidades metabólicas, se basearam em 46 géneros. *Bacteroides*, *Parabacteroides*, *Ruminococcus*, *Campylobacter*, *Dialister*, *Porphyromonas*, *Staphylococcus* e *Anaerostipes* eram mais dominantes em indivíduos com baixa riqueza bacteriana com um fenótipo obeso, enquanto que *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Butyrivibrio*, *Alistipes*, *Akkermansia*, *Coprococcus* e *Methanobrevibacter* eram mais prevalentes em indivíduos com alta riqueza bacteriana e um fenótipo magro. Da vasta quantidade de dados concluíram que os indivíduos com baixa riqueza bacteriana e um fenótipo obeso tinham (1) uma redução nas bactérias produtoras de butirato, (2) uma redução na produção de hidrogénio e metano, (3) um aumento na degradação de muco e (4) um aumento no potencial para gerir o stress oxidativo. Assim, parece que os indivíduos obesos têm menor riqueza bacteriana e abrigam uma microbiota que os predispõe a uma maior inflamação [26,38].

Em suma (figura 4), as bactérias que, possivelmente, preponderam na microbiota intestinal na obesidade são: *Dorea longicatena*, *Eubacterium ventriosum*, *Roseburia intestinalis*, *Ruminococcus gnavus* e *Ruminococcus torques*. Por sua vez, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Clostridium histolyticum*, *Clostridium coccoides*, *Faecalibacterium prausnitzii* e *Methanobrevibacter smithii* encontram-se diminuídas. É ainda de realçar a diminuição do rácio entre Bacteroidetes e Firmicutes [9]. Assim, é evidente que a obesidade está associada a uma microbiota intestinal alterada que causa e perpetua a doença. A diversidade é fundamental para aumentar as suas capacidades metabólicas [38].

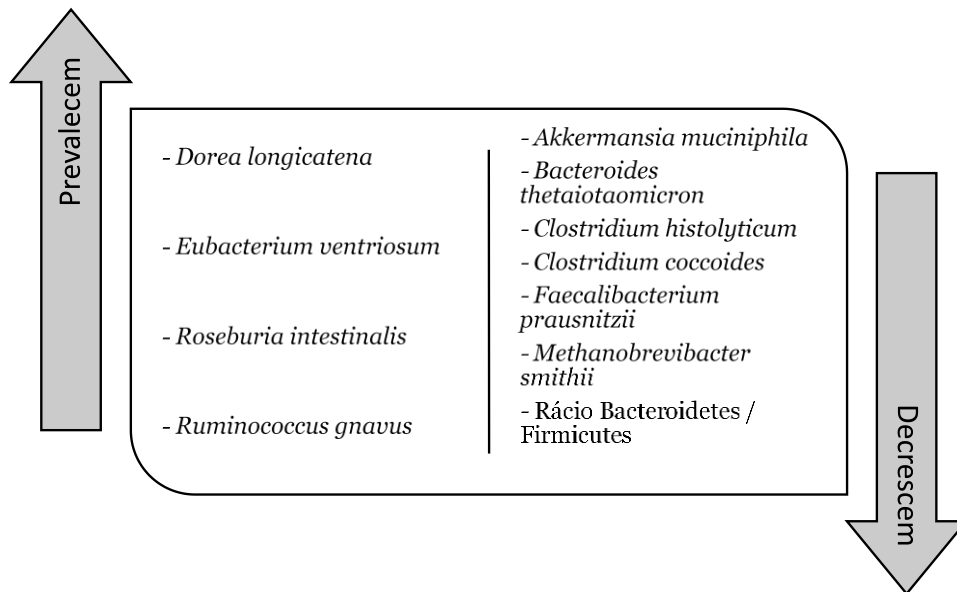


Figura 4- Composição da microbiota intestinal na obesidade

No geral, a maioria dos estudos publicados demonstrou uma redução na diversidade do microbioma intestinal em indivíduos obesos, mas ainda há muito debate sobre a composição microbiana exata de um microbioma intestinal saudável *vs* obeso. Neste sentido, será relevante perceber se será mais importante focarmo-nos na composição bacteriana geral a nível dos filos ou a níveis mais profundos, como género, espécie e estirpe [8].

3.4. Funções da microbiota intestinal

A microbiota intestinal desempenha muitas funções vitais que o corpo humano é incapaz de exercer por si próprio, o que resulta numa relação simbiótica entre a microbiota e o corpo humano [11]. Estas funções são metabólicas (fermentação cólica e produção associada a ácidos gordos de cadeia curta), protetoras (reforço da resistência à colonização por agentes patogénicos exógenos ou oportunistas e da secreção de peptídeos antimicrobianos) e ainda estruturais (maturação do epitélio intestinal e do sistema imunitário) [39]. Neste capítulo, vão ser abordadas com mais detalhe as funções metabólicas (figura 5).

A maioria dos nutrientes é absorvida no intestino delgado, mas até 15% dos monossacarídeos, dissacarídeos e polissacarídeos consumidos não são assimilados [33]. A fibra alimentar passa para o cólon não digerida, uma vez que o ser humano não possui enzimas para a sua decomposição, sendo então decomposta por enzimas microbianas para gerar ATP e metabolitos, tais como ácidos gordos de cadeia curta (SCFA) [40]. O SCFA predominante é o acetato (C2), seguido pelo propionato (C3) e depois o butirato (C4), e em conjunto representam até 95% dos SCFA do trato gastrointestinal [33]. Nos adultos, a maior concentração dos SCFA encontra-se no cólon ascendente com a presença 3:1:1 de acetato, propionato e butirato, respetivamente. Ao longo do cólon, ocorre um declínio progressivo da sua concentração, sendo as concentrações mais baixas nas fezes. Isto deve-se à rápida absorção de SCFA tanto pelo próprio cólon, através dos transportadores localizados na camada celular interna, como pela microbiota presente no lúmen. Os que são transportados para a camada celular interna do intestino são absorvidos pela veia porta e entram na circulação sanguínea sistémica [40].

A conversão eficiente de hidratos de carbono complexos não digeríveis dietéticos em SCFA serve as comunidades microbianas e o hospedeiro, com 10% das nossas necessidades diárias de energia provenientes da fermentação do cólon. O butirato e o propionato podem regular a fisiologia intestinal e a função imunitária, enquanto que o acetato atua como substrato para a lipogénese e a gluconeogénese [10]. Uma quantidade significativa de acetato entra na circulação sistémica e atinge os tecidos periféricos, enquanto que o propionato é principalmente utilizado no fígado, e o butirato é utilizado no epitélio intestinal como uma fonte de energia. As concentrações totais e relativas de SCFA dependem do local de fermentação, dos hidratos de carbono consumidos e da composição da microbiota intestinal [41].

De facto, os SCFA podem ter vários efeitos independentes no desenvolvimento da obesidade. Foi demonstrado que a microbiota intestinal dos ratos obesos tinha uma

maior quantidade de genes que codificam as enzimas envolvidas no metabolismo dos hidratos de carbono e uma maior capacidade de extrair energia da dieta e de produzir SCFA quando comparada com ratos não obesos. Além disso, os ratos *germ-free* eram resistentes à obesidade induzida pela dieta [28]. Os SCFA ligam-se a recetores acoplados à proteína G (GPCR41 e GPCR43). O acetato liga-se principalmente a GPCR43, o propionato liga-se tanto a GPCR41 como a GPCR43, e o butirato liga-se a GPCR41. Os recetores GPCR41 e GPCR43 são expressos no epitélio intestinal e no tecido adiposo [40].

A presença de GPCRs no tecido adiposo sugere que este tecido é um importante alvo para os metabolitos produzidos pela microbiota intestinal. Um estudo identificou que os ratos alimentados com uma dieta rica em gordura tinham uma expressão mais elevada de GPCR43 no tecido adiposo e *in vitro*. Os SCFA que estão ligados a GPCR41 estimulam a expressão de leptina nos adipócitos e os que se ligam a GPCR43 parecem estimular a adipogénese [42]. Ao contrário do butirato e do propionato, o acetato pode ter propriedades predominantemente obesogénicas porque atua como substrato para a lipogénese hepática e de adipócitos. Em ratos, o aumento da produção de acetato induzida por uma microbiota intestinal alterada promove a hiperfagia através do aumento da secreção de grelina e aumenta o armazenamento de gordura através do aumento da secreção de insulina estimulada pela glicose. Em humanos, as concentrações plasmáticas das hormonas intestinais, peptídeo YY (PYY) e peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) aumentam após a administração retal ou intravenosa de acetato [9].

Quando ratos *germ-free* são colonizados com bactérias produtoras de SCFA, o seu peso e gordura corporais aumentam. No entanto, em ratos *Gpr41*^{-/-} isso não ocorre, sugerindo que o ganho de peso ocorre através da estimulação de *Gpr41*. A sensibilidade do *Gpr41* ao propionato é maior do que ao butirato, que, por sua vez, é maior do que ao acetato. Enquanto *Gpr41* ativa adipócitos para expressar leptina, tanto o *Gpr41* como o *Gpr43* promovem a produção de PYY. A inativação de *Gpr41* em ratos *Gpr41*^{-/-} resulta na diminuição da expressão de PYY e aumento da motilidade intestinal, reduzindo a extração de energia da dieta e a lipogénese hepática. Pelo contrário, a produção de SCFA também pode estimular a saciedade através da produção de PYY. Foi demonstrado que o acetato causa um efeito anorexigénico ao atuar diretamente no hipotálamo. Portanto, o papel dos SCFA na regulação do peso corporal envolve uma variedade de mecanismos opostos [33]. Assim, o perfil dos ácidos gordos produzidos pode estar relacionado com o desenvolvimento da obesidade [28].

Num estudo em humanos, as concentrações fecais de SCFA foram 20% mais elevadas em voluntários obesos do que em voluntários magros, em particular para o propionato

e butirato, que atuam, portanto, como fontes de energia adicionais para o hospedeiro. No entanto, a observação de concentrações mais elevadas de SCFA nos obesos pode não ser causal. Por exemplo, as diferenças podem apenas refletir as diferenças nas populações de microbiota gastrointestinal já descritas, particularmente porque *Bacteroides* e *Prevotella*, conhecidos por produzir propionato, podem ser encontrados em maior abundância nos obesos [33]. A diminuição de Bacteroidetes spp e o aumento de Firmicutes spp em animais e humanos obesos poderia também sugerir que Firmicutes spp possui enzimas mais diversas capazes de digerir e extrair calorias de polissacarídeos complexos [36].

Bacteroides, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Fecalibacterium*, e *Enterobacteria* estão entre os grupos bacterianos que normalmente fermentam hidratos de carbono não digeríveis e sintetizam SCFA [28]. Detalhadamente, Firmicutes e Bacteroidetes são os produtores *major* e Melainabacterias os produtores *minor* de SCFA [11].

Várias espécies pertencentes aos filos Firmicutes e Actinobacteria, para além de sintetizarem componentes de vitamina K e vitamina B, são produtores de ácido linoleico conjugado (CLA). O CLA é uma mistura de isómeros de ácido linoleico, demonstrado por alguns estudos como tendo propriedades antiobesidade tais como: aumento do metabolismo e gasto energético, diminuição da adipogênese, diminuição da lipogênese e aumento da lipólise e apoptose adipocitária [43].

A microbiota intestinal tem sido implicada no controlo da ingestão e saciedade dos alimentos através da sinalização de peptídeos intestinais, onde os produtos bacterianos ativam células enteroendócrinas através da modulação de moléculas de sinalização parácrina produzidas por enterócitos [28]. A grelina foi correlacionada negativamente com *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, e *B.coccoides/Eubacterium rectale*, e positivamente com *Bacteroides* e *Prevotella* [44]. O GLP-1 também é modulado pela microbiota intestinal e é responsável pelo controlo da ingestão alimentar e da secreção de insulina. A concentração desta hormona é inferior em indivíduos obesos. Foi demonstrado que o butirato produzido por bactérias intestinais estava presente em menores quantidades em indivíduos obesos e regulava a homeostase energética, estimulando os adipócitos a produzir leptina e induzindo a secreção de GLP-1 pelas células L. Pelo menos em ratos, a modulação da microbiota intestinal por probióticos aumentou a produção de butirato por bactérias comensais, induzindo a produção de GLP-1 pelas células L intestinais e reduzindo assim a adiposidade [45,46].

A homeostase energética do hospedeiro e a adiposidade corporal também são influenciadas pelos ácidos biliares. A microbiota intestinal converte os ácidos biliares primários em vários ácidos biliares secundários. Ambas as categorias de ácidos biliares exercem as suas funções metabólicas ligando-se a recetores celulares em vários órgãos

do corpo, incluindo o recetor farnesóide X (FXR) e o TGR5, um recetor acoplado à proteína G. A sinalização através destes recetores está implicada no metabolismo da glicose, mas em direções opostas: o FXR prejudica enquanto que o TGR5 promove o metabolismo dos hidratos de carbono. Um dos ácidos biliares primários, o ácido quenodesoxicólico, é um ligante FXR altamente eficaz, em contrapartida os ácidos biliares secundários, ácido litocólico e ácido taurolitocólico, que nos ratos são transformados a partir dos ácidos biliares primários por bactérias intestinais, são os dois ligandos TGR5 endógenos mais potentes. A sinalização de TGR5 em células L enteroendócrinas induz a secreção de GLP-1, melhorando assim a função hepática e aumentando a tolerância à glicose em ratos obesos [9].

Além disso, a microbiota também influencia o metabolismo do colesterol do hospedeiro e foram propostos vários mecanismos para estas ações. As conversões bacterianas de ácidos biliares são passíveis de desempenhar um papel, pois afetam a circulação enterohepática, a síntese de ácidos biliares de novo, a emulsificação e a absorção do colesterol. As bactérias intestinais também podem influenciar o metabolismo do colesterol através do fator adipocitário induzido pelo jejum (Fiaf), que é seletivamente suprimido no epitélio intestinal pela microbiota intestinal. O Fiaf é um importante regulador do metabolismo lipídico e tem demonstrado aumentar os níveis de colesterol total e de HDL quando sobreexpresso em ratos transgênicos [13]. Esta glicoproteína inibe a produção de lipoproteína lipase (LPL) no tecido adiposo e modula a oxidação dos ácidos gordos tanto nos adipócitos como no músculo esquelético. Pelo contrário, a sua supressão por componentes específicos da microbiota gastrointestinal aumenta a atividade de LPL nos adipócitos e promove o armazenamento de triglicéridos derivados do fígado nas células adipocitárias hospedeiras. Assim, através da supressão de Fiaf, a microbiota intestinal pode potencialmente estimular o ganho de peso do hospedeiro, prejudicando o metabolismo dos triglicéridos e promovendo o armazenamento de gordura. [33,34]

Um estudo mostrou como, contrariamente aos ratos colonizados, os ratos *germ-free* não experimentam o mesmo ganho de peso quando expostos a uma dieta do estilo ocidental (com elevado teor de gordura e de açúcar). Isto pode ser explicado por vários mecanismos, incluindo o aumento do metabolismo da gordura, menor armazenamento de gordura e menor absorção de açúcar. Primeiro, os ratos *germ-free* têm níveis mais elevados de Fiaf circulante, resultando numa menor atividade de LPL e, portanto, numa redução do armazenamento de gordura. Em segundo lugar, as concentrações musculares e hepáticas da proteína quinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) fosforilada, chave para a via da β -oxidação, são altas. Terceiro, foi demonstrado que os ratos *germ-free* têm uma menor absorção de monossacarídeos

pelo intestino em comparação com os ratos colonizados. A própria presença da microbiota gastrointestinal demonstrou promover o armazenamento de gordura do hospedeiro. Além disso, os ratos *germ-free* *Fiaf*^{-/-} têm a mesma quantidade de gordura corporal que os seus homólogos colonizados, demonstrando o papel do *Fiaf* no metabolismo e armazenamento de gordura, bem como na mediação do armazenamento de energia microbiana. Apesar destes potenciais mecanismos através dos quais os ratos *germ-free* poderiam ser protegidos do ganho de peso induzido pela dieta, outro estudo foi incapaz de reproduzir estas descobertas, demonstrando que uma dieta do estilo ocidental levou a um ganho de peso significativo em ratos *germ-free* [33,44].

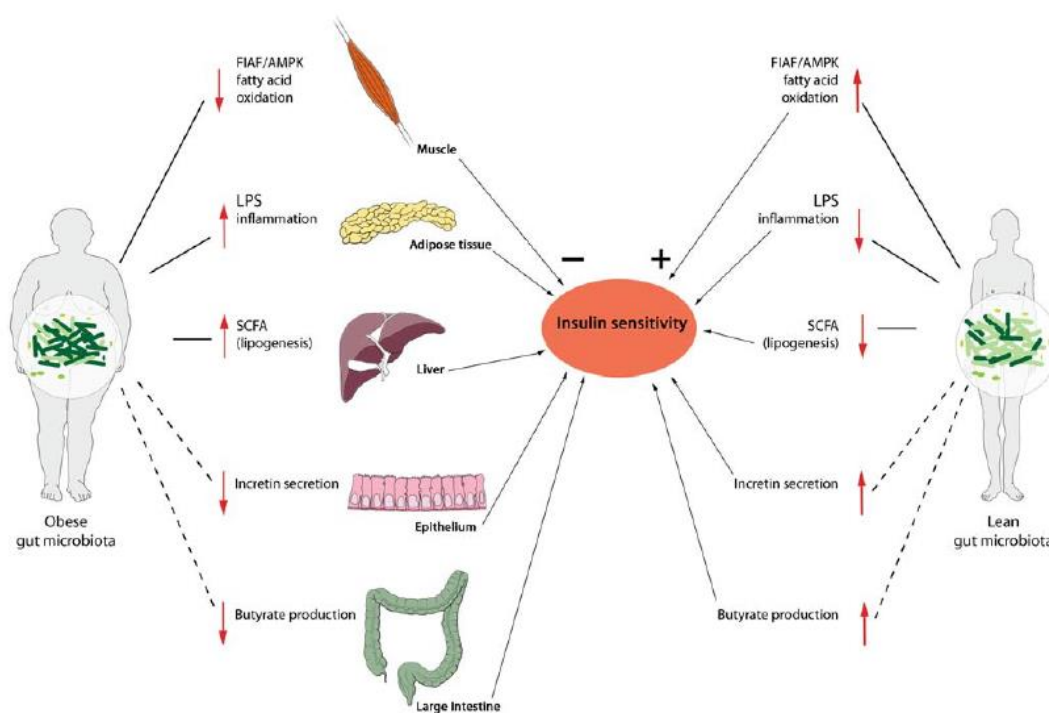


Figura 5- Potenciais mecanismos subjacentes à relação entre microbiota intestinal e obesidade (retirada de [43])

Em suma, o peso do ser humano é relativamente constante ao longo do tempo, num ambiente estável, sugerindo que o corpo humano equilibra a ingestão e o consumo de energia de tal forma que mantém um nível relativamente constante de armazenamento de energia. A perda ou o ganho de peso é o resultado da perturbação deste equilíbrio e este é o ponto em que a microbiota de alguma forma perturba a estabilidade entre a ingestão de energia e os mecanismos de consumo [11]. Pensa-se que a chave para esta

estabilidade é a diversidade e o elevado grau de redundância do ecossistema. No entanto, o estilo de vida moderno parece favorecer uma mudança na composição microbiana, levando a um desequilíbrio crônico referido como disbiose [15].

3.5. Potencial terapêutico da microbiota intestinal

As evidências sugerem que uma microbiota saudável é necessária, benéfica e protege contra determinadas doenças [47]. Atualmente, não há tratamentos disponíveis para modular diretamente o número e a composição da mesma como forma de prevenir ou tratar perturbações metabólicas associadas à disbiose [8], no entanto, existem múltiplas investigações promissoras sobre novas estratégias terapêuticas [48]. Como mencionado anteriormente, sabe-se que o ecossistema microbiano intestinal está fortemente ligado a um estilo de vida saudável e, portanto, a forma mais eficaz de modular a sua composição é através de uma dieta equilibrada e saudável [8].

Geralmente, a perda de peso induzida pela dieta está associada a um aumento da riqueza genética intestinal bacteriana e a uma redução da inflamação sistêmica crônica [8]. Desta forma, abordagens que visem modificações a nível das comunidades microbianas e do seu metabolismo podem ser mais eficazes do que modular a fisiologia do hospedeiro devido, em parte, à aparente plasticidade das mesmas [49].

Visto que a perda de peso promove alterações na composição da microbiota intestinal, é provável que a ingestão de componentes dietéticos específicos (como ácidos gordos, hidratos de carbono, micronutrientes, prebióticos, probióticos) possa resultar em alterações na composição da mesma [50]. Neste sentido, a manipulação microbiana pode proporcionar um meio de prevenir ou até tratar a obesidade e as comorbilidades associadas [49].

3.5.1. Probióticos e prebióticos

Os probióticos são “microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro” [14,15,51]. Por sua vez, os prebióticos são “ingredientes seletivamente fermentados que permitem mudanças específicas na composição e/ou atividade da microbiota gastrointestinal”, promovendo o crescimento seletivo de microrganismos benéficos no intestino [11,14,51]. Quando administrados em conjunto, o produto resultante é considerado um simbiótico [15,51]. Muitos estudos têm sugerido a utilização destes suplementos promotores de saúde como uma boa opção para a gestão da obesidade, visto que podem alterar positivamente a microbiota intestinal de forma segura e eficaz. Além disso, têm outros efeitos benéficos, nomeadamente melhoria do ambiente intestinal, regulação das funções imunitárias e prevenção de infeções microbianas patogénicas [15,52].

Como a microbiota intestinal desempenha funções importantes na extração de energia e no metabolismo, considera-se que, em indivíduos com perda de determinados grupos microbianos, a restauração ou administração deliberada dos mesmos possa ser profícua [11].

Os probióticos que parecem ter benefícios na obesidade e nos parâmetros metabólicos são sobretudo dos géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* [53]. Por exemplo, os probióticos que contêm *Bifidobacterium* aumentam a função da barreira intestinal, reduzem a endotoxemia e aumentam o metabolismo em modelos de ratos com uma dieta rica em gorduras. Analogamente, observaram-se melhorias metabólicas semelhantes em modelos animais obesos administrados com *Lactobacillus* [11].

Em humanos, estudos controlados sobre os efeitos dos probióticos são escassos, porém, uma meta-análise recente, baseada nos resultados de 17 ensaios aleatórios em humanos, 14 estudos em modelos animais e 51 estudos em animais de criação, apresentou um efeito dependente da estirpe dos probióticos *Lactobacillus* na gestão do peso, demonstrando que o probiótico *L. acidophilus* estava associado ao ganho de peso enquanto que *L. plantarum* e *L. gasseri* estavam ligados à perda de peso [11]. Uma meta-análise de Million *et al.* não encontrou alterações de peso significativas em indivíduos obesos tratados com estirpes de *Lactobacillus*, mas notou um aumento de peso em adultos saudáveis tratados com estes mesmos micróbios, particularmente aqueles que receberam *L. acidophilus*. A única exceção foi *L. gasseri*, que teve efeitos antiobesidade tanto em indivíduos obesos como saudáveis. Além disso, a análise do microbioma em amostras fecais adultas revelou que a obesidade estava associada a níveis mais elevados de *L. reuteri* e níveis mais baixos de *Bifidobacterium animalis*, sugerindo que o uso de probióticos contendo *Lactobacillus* pode perpetuar ainda mais a adiposidade [14].

Em humanos saudáveis com excesso de peso, *Lactobacilli gasseri* SBT2055 induziu uma diminuição do peso corporal, bem como do tecido adiposo visceral e subcutâneo [48,52]. Pelo contrário, num ensaio clínico diferente, *Lactobacilli gasseri* BNR17 não provocou qualquer redução significativa no peso corporal [48]. A administração de *L. plantarum* em ratos reduziu significativamente o tamanho médio dos adipócitos e tendeu a reduzir o peso do tecido adiposo branco e as concentrações de colesterol total sérico e de leptina [50]. *Bifidobacterium lactis* também pode contribuir para uma diminuição no IMC, colesterol total e LDL entre os pacientes com SM. Uma meta-análise recente que examinou 13 ensaios clínicos de intervenções probióticas na obesidade mostrou que os probióticos estavam associados a uma redução no IMC, embora a dimensão do efeito fosse pequena [48].

Assim, embora aparentemente promissor, o uso terapêutico dos probióticos é altamente debatido e ainda não recomendado porque a sua administração isolada não é a solução para o problema da obesidade [11].

Alguns dos prebióticos mais utilizados incluem inulina, lactulose, oligofrutose e galactooligosacarídeos [8,54]. Após o tratamento prebiótico, as bactérias fermentadoras de hidratos de carbono, tais como Lactobacilos e Bifidobactérias, aumentam em diferentes categorias, reduzindo a endotoxemia e melhorando o metabolismo da glicose [8]. Conforme proposto por Singh *et al.*, é evidente que tanto os efeitos metabólicos como o impacto na composição da microbiota dependem do tipo de prebiótico e da sua dose diária [54].

A inulina, para além de reduzir o ganho de peso corporal e melhorar a homeostase da glicose e da inflamação relacionada com a obesidade, parece influenciar a produção de hormonas gastrointestinais como GLP-1, PYY, grelina e outras hormonas peptídeas relacionadas através de alterações microbianas tanto em ratos como em humanos. Estas hormonas modulam várias funções fisiológicas, particularmente a secreção de insulina através da incretina e a motilidade gastrointestinal, pelo que podem contribuir para o potencial antiobesidade dos prebióticos [52].

Por outro lado, após administração de oligofrutose prebiótica em ratos geneticamente obesos (ob/ob) e em ratos alimentados com uma dieta rica em gorduras, observou-se uma redução dos níveis circulatórios de IL-18 e IL-1 β , citocinas consideradas fatores imunológicos relacionados com os micróbios intestinais que impulsionam o desenvolvimento da obesidade [50].

Nos seres humanos, a administração prebiótica demonstrou afetar positivamente a glicemia e a insulinemia, mas o mecanismo exato do efeito sobre o peso e o apetite ainda não foi elucidado [11].

3.5.2. Cirurgia bariátrica

Até à presente data, a cirurgia bariátrica, especificamente o bypass gástrico em Y de Roux (RYGB), foi reconhecida como o tratamento sustentável mais eficaz para a redução do peso e um meio eficaz para tratar a obesidade mórbida [14,47]. A inflamação crónica de baixo grau associada à obesidade é diretamente reduzida após a cirurgia, e verificou-se que também modifica os biomarcadores e a microbiota intestinal [14].

Os pacientes que se submetem à cirurgia de RYGB perdem aproximadamente 30% do excesso de peso corporal e têm melhorias significativas na homeostase da glicose no

primeiro ano após a cirurgia. Ainda que os mecanismos que produzem estes efeitos não estejam claros, as bactérias intestinais mudam muito após o procedimento, com o aumento das proporções de Gammaproteobactérias (*Escherichia*) e Verrucomicrobia (*Akkermansia*). Quando o conteúdo cecal foi transferido de ratos submetidos a RYGB para ratos *germ-free*, os recetores apresentaram significativa perda de peso e diminuição da massa gorda em comparação com os recetores de conteúdo cecal de ratos submetidos a um procedimento simulado [47]. No entanto, considerando as grandes alterações anatómicas resultantes da operação de RYGB, não é possível concluir que todos os efeitos benéficos do RYGB foram causados por alterações na microbiota intestinal [55].

Em humanos, Kong *et al.* identificaram um aumento da riqueza microbiana intestinal após o RYGB e as alterações mais marcantes na sua composição ocorreram nos primeiros 3 meses após a cirurgia; no entanto, não foi observada nenhuma diferença significativa no período dos 6 meses subsequentes. Houve também um aumento no número de géneros microbianos, com um total de 58 géneros detetados em todos os pacientes em que eram indetetáveis antes da cirurgia [14].

O tipo de cirurgia bariátrica tem certamente um efeito nas modificações composicionais da microbiota intestinal. De facto, os resultados em humanos diferem geralmente entre os diferentes tipos de cirurgia bariátrica e o tempo de follow-up. As características do paciente antes de uma intervenção têm um impacto nas alterações da microbiota intestinal e na resposta clínica à cirurgia. No futuro, poder-se-ia prever um sistema em que o contexto clínico, estilo de vida e análise da microbiota intestinal do paciente antes da cirurgia fossem sistematicamente analisados e tidos em conta na previsão e otimização da sua resposta. Assim, o potencial funcional do microbioma justifica um estudo mais aprofundado em intervenções bariátricas [56].

3.5.3. Transplante de microbiota fecal

O transplante de microbiota fecal (TMF) refere-se à administração de suspensão fecal de uma pessoa saudável no trato gastrointestinal de outra pessoa para o tratamento de alguma doença específica. O seu primeiro uso clínico foi em 1958 para o tratamento da colite pseudomembranosa [11]. Recentemente, tornou-se popular pela sua utilização no tratamento de infeções persistentes por *Clostridium difficile* refratárias aos antibióticos, com taxas de sucesso globais superiores a 80% [11,14]. Contudo, apesar de não ser convencionalmente utilizado no tratamento da obesidade, é uma área de investigação que tem atraído considerável atenção, com algumas recomendações de

que pode ser vantajoso para transferir os micróbios de indivíduos saudáveis para pacientes obesos [14].

Num importante estudo, Ridaura *et al.* analisaram os efeitos do transplante fecal de gêmeos humanos discordantes para a obesidade para ratos *germ-free*. Os ratos que receberam a microbiota de indivíduos obesos desenvolveram obesidade, enquanto que aqueles que receberam a microbiota de indivíduos saudáveis permaneceram magros. A sequência de amostras de fezes obtidas a partir dos ratos após o procedimento indicou que este foi bem-sucedido e que incluiu a transferência de funções associadas às respectivas comunidades microbianas magras ou obesas [14,56]. Além disso, a transferência de material fecal de ratos obesos e magros para ratos *germ-free* produziu um aumento de 15% a 17% da adiposidade nos recetores de microbiota de ratos obesos comparativamente com os ratos magros [47].

Num estudo em que homens obesos com SM receberam microbiota fecal autóloga ou alogénica de dadores magros e saudáveis, verificou-se que, apesar da diversidade microbiana ser menor no grupo com sobrepeso, esta aumentou após o transplante alogénico. A abundância de bactérias produtoras de butirato aumentou tanto em amostras de microbiota fecal como em amostras de microbiota do intestino delgado. Esses pacientes foram posteriormente acompanhados durante 3 meses após o TMF para estudar a resiliência da microbiota. Foram encontradas novas espécies coexistindo com outras pré-existentes, particularmente se filogeneticamente relacionadas [56].

Atualmente, poucos estudos em humanos demonstraram eficácia do TMF para tratar distúrbios metabólicos e, uma vez que nem todos os pacientes respondem de maneira idêntica, a sua aplicabilidade na obesidade provavelmente permanecerá limitada. Para além do seu grande potencial terapêutico de uma vasta gama de doenças, também constitui um bom modelo para analisar a causalidade na relação entre a microbiota intestinal e as perturbações do metabolismo humano [56].

Assim, sugere-se que a microbiota intestinal é um alvo importante e promissor para o tratamento da obesidade e dos seus distúrbios metabólicos relacionados [50].

4. Conclusão

A obesidade continua a ser dos problemas de saúde não transmissíveis mais prevalentes em todo o mundo. Neste sentido, é urgente encontrar soluções e, sobretudo, investir na prevenção primária como forma de, pelo menos, abrandar o seu crescimento.

O desenvolvimento do microbioma é influenciado por múltiplos fatores, nomeadamente pelo ambiente e pela dieta, e é também fortemente afetado pela exposição a antibióticos. Particularmente, a exposição a antibióticos no útero e na primeira infância, sobretudo em doses repetidas, pode predispor à obesidade. Assim, o início da vida é um período crucial para o desenvolvimento microbiano e metabólico e as alterações no microbioma intestinal podem ter impacto no risco de desenvolver doenças a curto e longo prazo, nomeadamente a obesidade.

Recentemente, o conhecimento sobre a capacidade da microbiota intestinal influenciar a saúde e homeostasia do hospedeiro tem crescido exponencialmente. De acordo com a maioria dos estudos, uma baixa riqueza bacteriana da microbiota intestinal tem sido consistentemente observada na obesidade e nas perturbações do metabolismo. Apesar de controverso, a microbiota de indivíduos obesos caracteriza-se pela diminuição do rácio entre Bacteroidetes e Firmicutes.

Existem diferentes estratégias para o controlo da disbiose associada à obesidade, como o consumo de probióticos e prebióticos, além da atividade física regular, que têm um impacto benéfico na microbiota intestinal. O transplante de microbiota fecal também é uma opção, mas parece ser uma estratégia mais invasiva. Já a cirurgia bariátrica, apesar de ser um meio eficaz para tratar a obesidade mórbida, ainda necessita de mais ensaios para explorar a interferência bacteriana metabólica do hospedeiro após a mesma, bem como para avaliar os diferentes tipos de cirurgia e o respetivo tempo de *follow-up*. Embora as pesquisas tenham avançado muito nos últimos anos, e a investigação tenha apresentado vários mecanismos para elucidar o papel da microbiota, principalmente em modelos animais, a magnitude dessa influência em humanos ainda não é esclarecedora e ainda permanecem questões em aberto. Portanto, é importante desenvolver novos estudos a respeito dessa importante temática.

Embora a relação causa-efeito exata entre a microbiota intestinal e a obesidade ainda não seja clara, futuramente, espera-se uma imagem mais clara do seu impacto real no metabolismo do hospedeiro. Torna-se premente uma investigação multidisciplinar para elucidar os papéis de micróbios específicos em circunstâncias particulares e para conceber estratégias terapêuticas individualizadas para modificar/modular a

microbiota intestinal para tratar ou prevenir a obesidade, bem como outras perturbações metabólicas.

Desta forma, conclui-se que uma microbiota intestinal saudável é importante para a manutenção de um hospedeiro saudável. É evidente que a microbiota intestinal está envolvida na patogênese da obesidade. Neste sentido, são necessários mais estudos para demonstrar o verdadeiro impacto da microbiota no desenvolvimento da obesidade.

Bibliografia

1. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional de Combate à Obesidade. [Internet]. Norma da Direção Geral da Saúde n.º 03/DGCG 17/03/2005. Lisboa: DGS; 2005. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-03dgcg-de-17032005-pdf.aspx>
2. Avolio E, Gualtieri P, Romano L, Pecorella C, Ferraro S, Palma G, Di Renzo L, De Lorenzo A. Obesity and Body Composition in Man and Woman: Associated Diseases and the New Role of Gut Microbiota. *Curr Med Chem*. 2020;27(2):216-229.
3. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Oct 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
4. World Health Organization. Physical Activity [Internet]. 2020 Nov 26 [cited 2020 Nov 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
5. Bouchard C. Genetic factors in the regulation of adipose tissue distribution. *Acta Med Scand Suppl*. 1988;723:135-41.
6. Keith SW, Redden DT, Katzmarzyk PT, Boggiano MM, Hanlon EC, Benca RM, Ruden D, Pietrobelli A, Barger JL, Fontaine KR, Wang C, Aronne LJ, Wright SM, Baskin M, Dhurandhar NV, Lijoi MC, Grilo CM, DeLuca M, Westfall AO, Allison DB. Putative contributors to the secular increase in obesity: exploring the roads less traveled. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Nov;30(11):1585-94.
7. Björntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl*. 1988;723:121-34.
8. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019 Sep;8(3):317-332.
9. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Jan;19(1):55-71.
10. Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, Thomas LV, Zoetendal EG, Hart A. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*. 2016 Feb;65(2):330-9.
11. Shabana, Shahid SU, Irfan U. The gut microbiota and its potential role in obesity. *Future Microbiol*. 2018 Apr;13:589-603.

12. Bell DS. Changes seen in gut bacteria content and distribution with obesity: causation or association? *Postgrad Med*. 2015;127(8):863-8.
13. Villanueva-Millán MJ, Pérez-Matute P, Oteo JA. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. *J Physiol Biochem*. 2015 Sep;71(3):509-25.
14. Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jan;13(1):3-15.
15. Mondot S, de Wouters T, Doré J, Lepage P. The human gut microbiome and its dysfunctions. *Dig Dis*. 2013;31(3-4):278-85.
16. von Mutius E. The shape of the microbiome in early life. *Nat Med*. 2017 Mar 7;23(3):274-275.
17. Węglińska I, Suliburska J. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of metabolic diseases. *Acta Sci Pol Technol Aliment*. 2016 Apr-Jun;15(2):201-211.
18. Groer MW, Gregory KE, Louis-Jacques A, Thibeau S, Walker WA. The very low birth weight infant microbiome and childhood health. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015 Dec;105(4):252-64.
19. Jeurink PV, van Berghenhenegouwen J, Jiménez E, Knippels LM, Fernández L, Garssen J, Knol J, Rodríguez JM, Martín R. Human milk: a source of more life than we imagine. *Benef Microbes*. 2013 Mar 1;4(1):17-30.
20. Harmsen HJ, de Goffau MC. The Human Gut Microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016;902:95-108.
21. Omer E, Atassi H. The Microbiome That Shapes Us: Can It Cause Obesity? *Curr Gastroenterol Rep*. 2017 Oct 27;19(12):59.
22. Gérard P. Gut Microbiome and Obesity. How to Prove Causality? *Ann Am Thorac Soc*. 2017 Nov;14(Supplement_5):S354-S356.
23. Harakeh SM, Khan I, Kumosani T, Barbour E, Almasaudi SB, Bahijri SM, Alfadul SM, Ajabnoor GM, Azhar EI. Gut Microbiota: A Contributing Factor to Obesity. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016 Aug 30;6:95.
24. Kobylak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutr J*. 2016 Apr 23;15:43.
25. Biology Online [Internet]. 2021 Feb 27 [cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://www.biologyonline.com/dictionary/mutualism>
26. Klingbeil E, de La Serre CB. Microbiota modulation by eating patterns and diet composition: impact on food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2018 Dec 1;315(6):R1254-R1260.

27. Xu WT, Nie YZ, Yang Z, Lu NH. The crosstalk between gut microbiota and obesity and related metabolic disorders. *Future Microbiol.* 2016 Jun;11:825-36.
28. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes.* 2018 Jul 4;9(4):308-325.
29. Convention on Biological Diversity [Internet]. 2010 Jun 4 [cited 2021 Feb 12]. Available from: <https://www.cbd.int/gti/taxonomy.shtml>
30. Araújo JR, Tomas J, Brenner C, Sansonetti PJ. Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity. *Biochimie.* 2017 Oct;141:97-106.
31. Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferrì F, Masucci L, Gasbarrini A, Cammarota G. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Nov;20(22):4742-4749.
32. Moossavi S, Bishhehshari F. Microbes: possible link between modern lifestyle transition and the rise of metabolic syndrome. *Obes Rev.* 2019 Mar;20(3):407-419.
33. Graham C, Mullen A, Whelan K. Obesity and the gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms. *Nutr Rev.* 2015 Jun;73(6):376-85.
34. Janssen AW, Kersten S. The role of the gut microbiota in metabolic health. *FASEB J.* 2015 Aug;29(8):3111-23.
35. Machado MV, Cortez-Pinto H. Diet, Microbiota, Obesity, and NAFLD: A Dangerous Quartet. *Int J Mol Sci.* 2016 Apr 1;17(4):481.
36. Duseja A, Chawla YK. Obesity and NAFLD: the role of bacteria and microbiota. *Clin Liver Dis.* 2014 Feb;18(1):59-71.
37. Tilg H, Adolph TE. Influence of the human intestinal microbiome on obesity and metabolic dysfunction. *Curr Opin Pediatr.* 2015 Aug;27(4):496-501.
38. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Fitzgerald GF, Stanton C. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgrad Med J.* 2016 May;92(1087):286-300.
39. Duca F, Gérard P, Covasa M, Lepage P. Metabolic interplay between gut bacteria and their host. *Front Horm Res.* 2014;42:73-82.
40. Kumari M, Kozyrskyj AL. Gut microbial metabolism defines host metabolism: an emerging perspective in obesity and allergic inflammation. *Obes Rev.* 2017 Jan;18(1):18-31.
41. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, Hubert JA, Szeto D, Yao X, Forrest G, Marsh DJ. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One.* 2012;7(4):e35240.

42. Macfarlane GT, Macfarlane S. Fermentation in the human large intestine: its physiologic consequences and the potential contribution of prebiotics. *J Clin Gastroenterol.* 2011 Nov;45 Suppl:S120-7.
43. Kennedy A, Martinez K, Schmidt S, Mandrup S, LaPoint K, McIntosh M. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. *J Nutr Biochem.* 2010 Mar;21(3):171-9.
44. Neuman H, Debelius JW, Knight R, Koren O. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev.* 2015 Jul;39(4):509-21.
45. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia.* 2010 Apr;53(4):606-13.
46. Miele L, Giorgio V, Alberelli MA, De Candia E, Gasbarrini A, Grieco A. Impact of Gut Microbiota on Obesity, Diabetes, and Cardiovascular Disease Risk. *Curr Cardiol Rep.* 2015 Dec;17(12):120.
47. Nieuwdorp M, Gilijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology.* 2014 May;146(6):1525-33.
48. Cheru L, Saylor CF, Lo J. Gastrointestinal Barrier Breakdown and Adipose Tissue Inflammation. *Curr Obes Rep.* 2019 Jun;8(2):165-174.
49. Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, Chang EB. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. *Cell Host Microbe.* 2017 Nov 8;22(5):589-599.
50. Boroni Moreira AP, Fiche Salles Teixeira T, do C Gouveia Peluzio M, de Cássia Gonçalves Alfenas R. Gut microbiota and the development of obesity. *Nutr Hosp.* 2012 Sep-Oct;27(5):1408-14.
51. Guarner F, Sanders ME, Eliakim R, Fedorak R, Gangl A, Garisch J, et al. Diretriz mundial da WGO - Probióticos e prebióticos. *World Gastroenterol Organ.* 2017;35.
52. Fukuda S, Ohno H. Gut microbiome and metabolic diseases. *Semin Immunopathol.* 2014 Jan;36(1):103-14.
53. Yang BG, Hur KY, Lee MS. Alterations in Gut Microbiota and Immunity by Dietary Fat. *Yonsei Med J.* 2017 Nov;58(6):1083-1091.
54. Bianchi F, Duque ALRF, Saad SMI, Sivieri K. Gut microbiome approaches to treat obesity in humans. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019 Feb;103(3):1081-1094.
55. de Clercq NC, Groen AK, Romijn JA, Nieuwdorp M. Gut Microbiota in Obesity and Undernutrition. *Adv Nutr.* 2016 Nov 15;7(6):1080-1089.

56. Dao MC, Clément K. Gut microbiota and obesity: Concepts relevant to clinical care. *Eur J Intern Med.* 2018 Feb;48:18-24.