

MICROBIOTA INTESTINAL E A OBESIDADE

GUT MICROBIOTA AND OBESITY

KIMBERLI EVA ROTA DOS SANTOS^{1*}, GLÉIA CRISTINA LAVERDE RICCI²

1. Acadêmica do curso de Ciências Biológicas da Faculdade Ingá, Maringá (PR); 2. Bióloga, professora adjunto da Faculdade Ingá (UNINGÁ), Maringá (PR).

*Faculdade Uningá - Rodovia PR 317, 6114, Maringá, Paraná, Brasil. CEP: 87035-510. gleiabio@yahoo.com.br

Recebido em 15/12/2015. Aceito para publicação em 06/01/2016

RESUMO

A obesidade é uma doença que afeta pessoas no mundo inteiro. A descoberta que a microbiota intestinal de obesos é diferente de uma pessoa com o peso normal, fez levantar a hipótese de que a composição da microbiota estava intimamente ligada com o ganho de peso corporal. *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, são os filos principais de bactérias que habitam o nosso intestino. O desequilíbrio dessas bactérias, leva a alteração no metabolismo, resistência à insulina e maior absorção de polissacarídeos não digeríveis. O aumento de calorias extraídas dos alimentos e com a resistência a insulina, essa energia é armazenada no tecido adiposo, gerando assim, um ganho de peso. Suplementos alimentares como probióticos, prebióticos e simbióticos, modulam a microbiota intestinal, deixando-a em equilíbrio, sem inflamações e consequentemente mantendo uma vida saudável para o indivíduo. Outra maneira de modular a microbiota intestinal, é o transplante de fezes, em que as bactérias do intestino do receptor são retiradas, e são colocadas novas bactérias, do intestino de um doador saudável. Entretanto, estudos adicionais são necessários para estabelecer o papel da flora intestinal no desenvolvimento da obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: Inflamações, disbiose, sobrepeso.

ABSTRACT

Obesity is a disease that affects people worldwide. The finding that the obese's intestinal flora is different from a person with normal weight did hypothesize that the composition of the microbiota was intimately connected with the body weight gain. Firmicutes and Bacteroidetes are the main phyla of bacteria that inhabit our intestines. The imbalance of these bacteria leads to changes in metabolism, insulin resistance and increased absorption of non-digestible polysaccharides. The increase in calories extracted food with insulin resistance, this energy is stored in the adipose tissue, resulting in weight gain. Dietary supplements such as probiotics, prebiotics and symbiotic, modulate the intestinal microbiota, leaving it in balance without inflammation and thus maintaining a healthy life for the individual. Another way to modulate the gut microbiota, is the transplantation of stools, where the bacteria of the intestine are removed from the receiver and are replaced by a new bacteria, from the intestine of a healthy donor. However, additional studies are needed to establish the role of intestinal flora in the development of obesity.

KEYWORDS: Inflammation, dysbiosis, overweight.

1. INTRODUÇÃO

O crescente número de obesos nos últimos tempos, tem sido um desafio para a saúde pública¹. Segundo os dados do Ministério da saúde, no Brasil 17,5% da população é obesa e 50,8% apresentam sobrepeso². Devido a sua complexidade e por promover o desenvolvimento de diversas doenças no ser humano, como diabete, problemas cardiovasculares, a obesidade deve ser reconhecida e tratada como uma enfermidade³. A composição da microbiota intestinal pode ser diferente em humanos estróficos e obesos, sugerindo que essa pode influenciar na obesidade¹.

Mais de 10% de todos os neurônios do corpo estão presentes no intestino, fazendo com que a maioria de suas atividades sejam independentes do cérebro⁴. Povos ocidentais defendem a tese de que todas as doenças têm a sua causa inicial no intestino¹.

A composição da microbiota intestinal pode ser diferente em humanos estróficos e obesos, sugerindo que essa pode influenciar na obesidade^{1,5}.

Estudos associam a obesidade com a disbiose (alteração na microbiota intestinal, em que a bactéria patogênica tem o domínio sobre as bactérias benéficas) alterando assim a absorção de nutrientes no intestino, propondo o aumento de gordura corporal e o ganho de peso². O desenvolvimento da obesidade também ser influenciado pelas proporções relativas de dois filos principais de bactérias da flora intestinal, os *Bacteroidetes* e as *Firmicutes*, sugerindo que a atividade metabólica destes microbióticos intestinais facilita a extração e o armazenamento das calorias ingeridas⁶. Surge a existência de uma "microbiota obesogênica", que pode extrair energia da dieta com mais frequência do que uma microbiota saudável¹.

O desequilíbrio neste ecossistema intestinal pode levar não só a obesidade, mas também ao desenvolvimento da resistência à insulina. A resistência à insulina é apontada como fator-chave na síndrome metabólica. A insulina é um hormônio anabólico essencial para a manutenção da homeostase de glicose e do crescimento e diferenciação celular^{7,8,9}.

Para assegurar a microbiota intestinal em equilíbrio e manter a saúde, artigos demonstram a importância da dieta com probióticos, prebióticos (suplementos alimentares a base de microrganismos mais ambiente adequado para sua sobrevivência)^{7,10}. Também é apontado o transplante de fezes, como uma maneira de modular a microbiota intestinal para mantê-la saudável.

Este trabalho pretende verificar através de revisão de literatura, a relação entre a obesidade e a microbiota intestinal, descrevendo sobre a microbiota e a sua colonização, a importância desta. Analisar a influência da microbiota intestinal no metabolismo do organismo. Abordar conceitos, como obesidade, disbiose e apresentar possíveis soluções de equilíbrio da microbiota intestinal.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica com base em estudos publicados a partir de 1997 até 2015 que abordam os temas: obesidade, microbiota intestinal, metabolismo, disbiose e modulação da microbiota intestinal. A pesquisa foi realizada em base de dados, artigos, periódicos utilizando os termos obesidade, microbiota intestinal, inflamações, disbiose, probióticos e prebióticos, e transplante de fezes como palavras chaves. As principais bases de dados pesquisados foram: Scielo e Google acadêmico. A pesquisa foi realizada entre junho e setembro de 2015.

3. DESENVOLVIMENTO

Apesar de pouco conhecer sobre a microbiota nativa do intestino, conhecemos o início da colonização. O intestino do feto é estéril, livre de qualquer tipo de bactérias. Temos diferentes tipos de colonização já mediante ao tipo de nascimento. Estudos têm mostrado que o tipo de parto adotado pode ter influência, onde bebês nascidos de parto normal tem colonização inicial de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, enquanto que as crianças que nascem por parto cesáreo podem ter um atraso de até 30 dias na colonização com estes organismos benéficos¹³.

Crianças prematuras também apresentam dificuldades na formação da microbiota intestinal, apresentando colonização tardia e vindo a apresentar mais problemas de saúde.

Assim, o início da colonização da microbiota intestinal se dá no parto e continua a proliferação no período depois no nascimento. O ponto principal da colonização e o tipo de bactérias serão definidos ao longo da vida e através da alimentação. Logo de primeira, o leite materno é responsável por isso. O intestino do recém-nascido é rico em oxigênio, criando assim, um ambiente para bactérias aeróbicas e anaeróbicas facultativas se proliferarem. Pelo autoconsumo de oxigênio por essas bactérias, este vai ficando cada vez mais escasso, dando espaço

assim, para as bactérias anaeróbicas e anaeróbicas facultativas. Com um intervalo de 6 a 12 meses, a microbiota igual a de um adulto começa a se instalar¹⁴.

A precoce ingestão de alimentos compostos ricamente por dissacarídeos e monossacarídeos, como mel, xarope de frutose e sacarose (estes componentes são ricamente encontrados no açúcar e nos produtos industrializados), favorecem para uma formação de uma flora patogênica que com o passar do tempo vai causar estragos no organismo humano⁵.

Mamíferos criados sob condições assépticas rigorosas, não adquirem sua flora natural, e podem ter um desenvolvimento anormal: há deficiência no trato digestivo (da parede intestinal atrofada e motilidade alterada), o metabolismo de baixo grau (coração, pulmões e fígado de baixo peso, baixo débito cardíaco, baixa temperatura corporal e níveis elevados de colesterol no sangue) e sistema imunitário imaturo (baixos níveis de imunoglobulinas, sistema linfático atrofada)¹⁵.

Diferenciação da microbiota de acordo com a área do trato intestinal

Há também variação da quantidade de bactérias ao longo do trato digestório. Essa variação depende diretamente do pH e do tempo em que o local retém o seu conteúdo. Em um indivíduo adulto normal, a quantidade de bactérias no estômago é relativamente baixa, devido a ação do suco gástrico deixando o ambiente extremamente ácido. As partes proximais do intestino delgado apresentam poucas bactérias, devido ao fluxo de conteúdo e pela ação da bile, deixando o pH baixo^{1,16,17}.

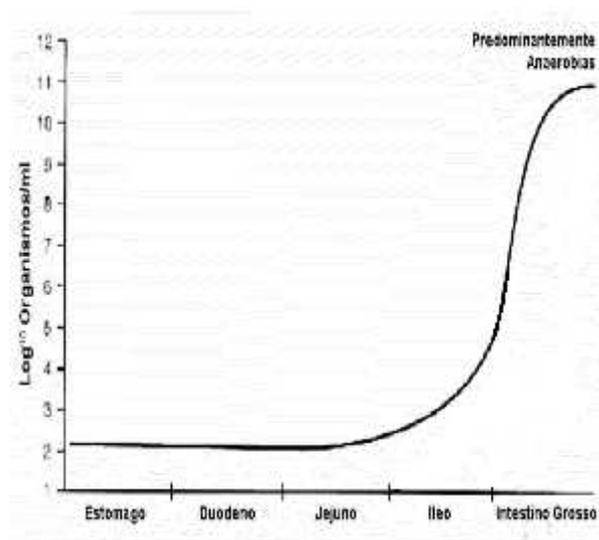


Figura 1. Distribuição de bactérias anaeróbicas ao longo do trato gastrointestinal (Adaptado de Santos, 2010)

As bactérias que são comumente encontradas no duodeno proximal pertencem aos gêneros *Streptococcus* e *Lactobacillus*. Já o íleo apresenta uma microbiota mo-

derada, com predomínio dos gêneros *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* e *Bifidobacterium*¹⁸. O pH relativamente neutro e a prolongada retenção de conteúdo no intestino grosso favorecem o crescimento de diversas espécies de bactérias, sendo que cerca de 400 já foram identificadas. São divididas em microbiota dominante, *Bifidobacterium*; microbiota subdominante, *Lactobacillus* e microbiota residual, onde estão incluídos *Clostridium*, *Pseudomonas* e *Klebsiella*¹⁸ (Figura 1).

Alguns estudos mostram também que a flora intestinal se modifica com os passar dos anos e o envelhecimento do corpo. Espécies de *bifidobactérias*, que são vistos como sendo de proteção, diminuem drasticamente com a idade, enquanto *etenrobactérias*, que são vistos como prejudiciais para a saúde aumentam¹⁹.

Importância da microbiota intestinal

O intestino é um órgão de vital importância. Funcionam como filtros, capazes de permitir ou barrar a entrada de nutrientes para o nosso organismo. Assim, a flora intestinal faz um papel crucial na digestão e é estritamente ligada ao aparecimento de enfermidades²⁰.

A microbiota intestinal saudável forma uma barreira contra os microrganismos invasores, potencializando os mecanismos de defesa do hospedeiro contra os patógenos, melhorado a imunidade intestinais pela aderência a mucosas e estimulando as respostas imune locais.

As bactérias coloniais também continuam a digestão de alguns materiais que resistiram a atividade digestiva previa. Vários nutrientes são formados pela síntese bacteriana e ficam disponíveis para a absorção, entre eles, a vitamina K, vitamina B12, vitamina B1 e vitamina B2^{1,16,17}.

A microbiota intestinal também auxilia a fermentação os carboidratos que foram mal absorvidos ou que são resistentes a digestão, sendo assim, ajudam a digerir as fibras da dieta em AGCC (butirato, propionato, acetato e lactato) e gases. Atualmente, se reconhece que os AGCC exercem papel fundamental na fisiologia normal do colón, no qual constitui a principal fonte de energia para os enterócitos (células epiteliais de absorção), estimulando a proliferação celular do epitélio digestivo, o fluxo visceral e intensificando e absorvendo mais sódio e água, ajudando a regulação osmótica de carboidrato acumulado^{1,16,17}.

Tem também a função imune, já que no trato gastrointestinal encontra-se grande parte de algo recentemente descoberto chamado de Toll Like Receptor (TLR) que é responsável pela defesa imune do organismo e é ativado pela flora patogênica intestinal que é combatida pela flora benéfica, controla a inflamação, tem função no controle da depressão, ansiedade, insônia, controla o transito intestinal e previne o câncer de colón, grande responsável por mortes no mundo inteiro^{1,16}.

Disbiose

Disbiose é uma alteração na microbiota intestinal, em que as bactérias patogênicas, têm o domínio sobre as bactérias benéficas.

A disbiose é diagnóstico de várias doenças como constipação intestinal, desconforto abdominal, enxaqueca, excesso na produção de gases intestinais, déficits de memória, irritabilidade, diminuição de libido, dores articulares, gripes frequentes, infecções vaginais, depressão, obesidade, diabetes e também câncer. Em todas as doenças citadas, a microbiota intestinal estava alterada¹.

A translocação de bactérias no nosso intestino é essencial para o funcionamento do sistema imunológico. Mas quando há disfunção da barreira intestinal, as bactérias conseguem atravessar o tecido epitelial, chegando aos nódulos linfáticos que levam a infectar o fígado e o baço. Em casos mais graves as bactérias intestinais podem chegar a se espalhar para todo o corpo, causando assim choque e a falência múltipla dos órgãos¹⁵.

Esse desequilíbrio se dá pelo uso de antibióticos, anti-inflamatórios, excesso de laxantes, consumo de alimentos industrializados e processados em grande quantidade, carne vermelha, gordura animal, baixo consumo de alimentos crus, como legumes, frutas e grãos integrais e exposição a algumas toxinas, como metais pesados etc. A idade também é um fator para que a disbiose aconteça. Um intestino de uma pessoa idosa, tende a ter o desequilíbrio entre as bactérias patogênicas e as benéficas^{15,21,22}.

Obesidade

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, cerca de 17,5 % da população é obesa e 50,8 % apresentam sobrepeso². De acordo com o estudo publicado em maio de 2014 pela revista 'The Lancet', 2,1 bilhões de pessoas sofrem de obesidade ou sobrepeso no mundo no ano de 2013.

O constante aumento de peso é considerado uma doença que a cada ano aumenta significativamente em países emergentes e desenvolvidos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade pode ser conceituada como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura no organismo que pode levar a um comprometimento da saúde²³. O aumento da ingestão calórica e do sedentarismo contribuem para a prevalência da obesidade.

Essa condição corporal pode promover o desenvolvimento de diversas doenças no ser humano, dentre elas, podemos destacar: diabetes mellitus do tipo II e disfunções cardiovasculares, que são, atualmente, as principais causas de morte no Brasil. Além disso, o sujeito obeso tem alta probabilidade de desenvolver vários distúrbios de ordem psicossocial, tais como: depressão, transtornos de ansiedade e alteração de imagem corporal. Todas essas consequências, atribuídas e associadas ao excesso de

gordura corporal, fazem com que a obesidade, na sociedade contemporânea, seja considerada um grave problema de saúde pública^{23,24,25,26}.

Devido a sua complexidade, a obesidade deve ser reconhecida como uma enfermidade e tratada como tal. O tratamento pode ser dietético, medicamentoso ou cirúrgico^{1,3}.

A Microbiota intestinal e a obesidade

A microbiota intestinal foi recentemente proposta como importante papel no controle do peso corporal e da homeostase energética¹⁰. Evidências recentes sugerem que as trilhões de bactérias que residem no intestino humano, afetam diretamente a regulação de energia⁷.

A microbiota intestinal humana é composta predominantemente de dois filios: *Firmicutes* que são bactérias gram-positivas e as *Bacteroidetes*, que são as gram-negativas^{26,7}. Os estudos nessa área iniciaram-se com o pesquisador Jeffrey I. Gordon, da faculdade de Medicina da Universidade de Washington, em animais “*germ-free*” (animais com microbiota livre de germes) há quase uma década²⁷. Um estudo realizado por Jeffrey em crianças obesas, demonstrou que alterações na microbiota intestinal precedem o sobrepeso infantil^{17,28}.

Os microrganismos que povoam o intestino dos ratos obesos têm uma maior capacidade de extrair energia dos alimentos, visto que a colonização do intestino estéril de ratos com populações microbióticas de ratos obesos, aumenta mais as gorduras corporais, do que os com microbiota de magros¹⁷.

Ley *et al.* (2005) mostraram que camundongos obesos possuíam microbiota 50% menos *Bacteroidetes* e maior proporção de *Firmicutes* em relação aos camundongos normais^{1,29}. Estudos com humanos também observou uma reduzida proporção *Firmicutes* em relação aos *Bacteroidetes* em indivíduos obesos após a perda de peso, sugerindo que a manipulação de bactérias específicas poderiam beneficiar o tratamento da obesidade^{1,8}.

Em uma pesquisa Ley em 2006 estudou 12 indivíduos obesos que foram divididos, em dois grupos; um recebeu uma dieta baixa de calorias com restrição de gorduras (FAT -R) e o outro uma dieta com restrição de carboidratos (CARB - R). A composição da flora intestinal foi monitorada durante um ano, e apesar das diferenças interpessoais, membros da divisão dos *Bacteroidetes* e das *Firmicutes* dominaram a microbiota em 92,6%^{17,29}. Antes da terapia da dieta, indivíduos obesos tinham pouco *Bacteroidetes* e mais *Firmicutes* do que o controle magro. Ao longo do tempo, a abundância relativa de *Bacteroidetes* aumentou e a abundância de *Firmicutes* diminuiu independentemente do tipo da dieta. Foi então constatado que a quantidade de *Bacteroidetes* está relacionada com a porcentagem de perda de peso corporal, e não com mudanças no conteúdo calórico da dieta¹⁷.

No entanto, estudos mais aprofundados devem ser

realizados para esclarecer se os dados obtidos nesse experimento estão realmente relacionados com a perda de peso ou com a diminuição da ingestão de gorduras e carboidratos ou, ainda, se outro fator desconhecido estaria envolvendo¹⁷.

Segundo Backhed a colonização do intestino de camundongos “*germ-free*” com a microbiota intestinal de camundongos obesos tem a sua gordura corporal elevada em 60%, reduzindo massa magra, causando resistência à insulina, mesmo com a redução de 29% de ingestão de alimentos^{1,30}. Os estudos também mostraram que esses animais “*germ-free*” mesmo quando submetidos a dieta rica em gorduras não aumentaram a adiposidade e não desenvolveram distúrbios metabólicos como a resistência à insulina^{1,8}.

Embora a causa da obesidade seja o excesso de ingestão calórica comparada a real necessidade do organismo, as diferenças na microbiota intestinal entre os seres humanos pode ser um fator importante que afeta a homeostase energética^{1,29}. Levanta-se a hipótese de existir uma “microbiota obesogênica” que pode extrair energia da dieta com mais frequência e que tal microbiota é favorável para a ocorrência de doenças metabólicas^{1,26,29}.

Microbiota intestinal e as inflamações

Animais com dietas ricas em gordura e pobre em fibras apresenta maior intolerância à glicose e resistência à insulina. Esse tipo de alimentação leva a uma alteração negativa na microbiota intestinal, como inflamação de baixo grau e o aumento de bactérias gram-positivas^{1,16,17}.

Essas bactérias, por sua vez possuem componentes em sua membrana denominada LPS (lipopolissacarídeo bacterianos), alterando a permeabilidade intestinal e aumentando a absorção de LPS, caracterizando um quadro de endotoxemia metabólica (aumento da inflamação devido a toxinas liberadas, quando a célula se rompe). Há assim uma maior absorção desse componente através da mucosa intestinal. O LPS adere na superfície de diferentes células do corpo. O sistema imunológico por sua vez, fica em estado de alerta e iniciam uma inflamação leve. O uso de insulina é impedido e a entrada de glicose nas células diminui. A glicose não sendo absorvidas pelas células de músculos, fígado e outros órgãos permanecem no sangue e segue direto para o tecido adiposo^{1,16,17}.

A inflamação de baixo grau, e a resistência à insulina são os antecedentes da diabetes e de um futuro ganho excessivo de peso. Teste feito em camundongos, com a infusão direta de LPS em pequena quantidade, tem resultados já esperados, a resistência à insulina e a inflamação de baixo grau^{16,36}.

Com a inflamação instalada no intestino, ocorre a inibição da quebra de ácidos graxo, fazendo com que estes se depositem no tecido adiposo. A atividade LPL (lipase lipoprotéica), em resposta a inflamação, aumenta

a sua atividade, quebrando triglicérides em ácidos graxos. Estes por sua vez, não estão sendo transformados em energia, aumentando cada vez mais o depósito no tecido adiposo. O FIAF (*Fasting induced adipose factor*), tenta controlar a atividade da LPL, mas logo é inibido pela inflamação e desencadeia o armazenamento de AG^{16,30}.

A influência da microbiota intestinal no metabolismo

Múltiplas funções metabólicas e diversos mecanismos envolvidos na extração de caloria de substâncias dietéticas ingeridas, que poderão ser posteriormente armazenadas no tecido adiposo, promovendo o aumento de peso,^{10,31,32} e nossos hábitos alimentares são grandes moduladores do perfil microbiota^{10,33}.

Recentemente, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) foram indicados como ligantes fisiológicos dos receptores GPR43 e 41, expressos em diversas células (imune, endócrina e adiposa). Com isso, os AGCC, considerados até então nutrientes indiretos, que apenas forneciam energia para as bactérias intestinais e enterócitos, passaram a ser considerados reguladores do metabolismo energético, da imunidade e da expansão do tecido adiposo, uma vez que são capazes de ativar tais receptores que, que contribuem para inibição de lipólise e diferenciação dos adipócitos com consequentemente aumento do tecido adiposo em animais^{16,34}.

Camundongos obesos possuem mais genes codificadores de enzimas que quebram polissacarídeos não digeríveis na dieta, além de terem mais produtos de fermentação (AGCC) menor número de calorias em suas fezes, sugerindo que nestes animais a microbiota estaria diretamente ligada com a extração de calorias adicionais da dieta.^{16,35} Outros estudos evidenciaram ainda que camundongos "germ-free", ao serem colonizados, tinham não apenas um aumento da gordura corporal total, apesar de uma ingestão calórica menor, mas também passava a apresentar resistência à insulina^{16,34}.

Esse aumento de peso e resistência à insulina ocorre quando há sequência de extração mais eficientes de energia pela microbiota a partir de fibras não digeríveis, o que gera no hospedeiro um aumento da absorção intestinal de glicose, aumento da glicemia^{16,36}.

Modulações da microbiota intestinal

Os Probióticos

São definidos como suplementos alimentares a base de microrganismos vivos e viáveis e definidos em número suficiente para alterar a microbiota, que afetam benéficamente e promovem o equilíbrio da microbiota intestinal dos indivíduos que os consomem^{9,10,37,38}.

Os probióticos atuam no organismo principalmente ao inibir a colonização intestinal por bactérias patogênicas³⁸. Destaca-se o estímulo ao sistema imune, que

ocorre por meio do aumento dos níveis de anticorpos e da ativação dos macrófagos, proliferação de células T e a produção do interferon, proteína que produz resistência antivirais em células saudáveis³⁸.

Os produtos com os probióticos resistem ao processo de digestão e chegam intactos ao intestino, onde atuam de maneira positiva reduzindo os gases, auxiliando o intestino preguiçoso e as diarreias. Estudos indicam os probióticos ainda podem beneficiar em dores musculares, problemas no estômago e doenças crônicas, entre outros³⁸.

O uso crescente de antibióticos, como a Mezlocilina, eleva paralelamente ao aumento da suscetibilidade a infecções, pois esses antibióticos alteram a função dos macrófagos. Alguns estudos têm demonstrado que o suplemento com probióticos reconstitui os componentes da parede bacteriana, como o peptidoglicano, estimulando a função dos macrófagos³⁹.

Para a obtenção dos efeitos desejados, as bactérias probióticas devem estar presentes em quantidades adequadas nos produtos, porém esse número ainda não é bem estabelecido. Em geral um consumo de bactérias probióticas entre 108 e 1011 UFC (unidade formadora de colônias) dia é recomendado. Uma dose diária recomendada é de duas vezes ao dia de 1010 *Lactobacillus* GG e cada dose corresponde a aproximadamente 80 ml de leite fermentado^{39,40}.

Os Prebióticos

São substâncias alimentares não digeríveis modificam a composição da microbiota colônica de tal forma que as bactérias com potencial de promoção de saúde tonam-se a maioria predominante^{9,39,41}. O desenvolvimento dos prebióticos veio da descoberta dos fatores *bifidus* oligossacarídeos, bactérias anaeróbicas e benéficas, presentes apenas no leite humano, que favorece a multiplicação de bifidobactérias do recém-nascidos amamentados ao seio^{39,42}.

Dentre as características dos prebióticos temos a resistência às enzimas salivares, pancreáticas e intestinais, bem como ao ácido estomacal. Entre as substâncias prebióticas podemos citar a lactulose, lactitol, xilitol, insulina e alguns oligossacarídeos não digeríveis^{39,42}. As fibras também fazem parte da dieta prebiótica, podendo ser classificadas como solúveis e insolúveis, fermentáveis ou não fermentáveis³⁹.

Estudos com ratos mostraram que a administração de oligofrutose e insulina na dieta, suprimiram significativamente o número de lesões precursoras putrefativas (lesões que podem dar origem a adenomas e carcinomas), quando comparado à dieta controle³⁹. Além disso, a insulina e a oligofrutose reduzem a glicemia da concentração de ácidos graxos livres e os níveis de colesterol plasmático^{39,41}.

Por não serem mais fermentados, os prebióticos au-

xiliam na prevenção de cáries dentárias e podem ter efeito laxativo devido á estimulação do crescimento microbiano, com consequente o aumento do peristaltismo^{39,41}.

Os prébióticos podem ser encontrados em fibras dietéticas, outros açúcares não absorvíveis, álcoois do açúcar e oligossacarídeos, que são encontrados em vários alimentos como frutas, vegetais, leite e mel^{39,41}.

Os Simbióticos

Os simbióticos proporcionam a ação conjunta de prebióticos e probióticos, podendo ser classificados como componentes dietéticos funcionais que podem aumentar a sobrevivência dos probióticos durante a passagem pelo trato digestório superior, pelo fato de seu substrato específico estar disponível para fermentação^{39,42}.

O consumo de probióticos e de prebióticos selecionados apropriadamente pode aumentar os efeitos benéficos de cada um deles, uma vez que o estímulo de cepas probióticas conhecidas, leva a escolha dos pares simbióticos substrato – microrganismo ideais^{9,39}.

Indivíduos portadores de Síndrome do Intestino Curto, geralmente são malnutridos e possuem intestino dilatado, resultando em um crescimento exagerado de certas bactérias malélicas. A combinação de *Bifidobacterium brevis*, *Lactobacillus casei* e Galactooligosacarídeo (terapia simbiótica), durante dois anos de tratamento, mostrou melhora satisfatória a motilidade e a função absorptiva intestinal^{39,43}.

Probióticos, prebióticos e a alteração no metabolismo microbiano.

A resistência aumentada contra patógenos é característica mais promissora no desenvolvimento de probióticos e prebióticos eficazes. O emprego de culturas probióticas exclui microrganismos potencialmente patogênicos e reforça os mecanismos naturais de defesa do organismo^{9,44}.

A modulação da microbiota intestinal pelos microrganismos probióticos é denominado “exclusão competitiva”. Esse mecanismo impede a colonização dessa mucosa por organismos patogênicos, através da competição por sítios de adesão, da competição por nutrientes e produção de compostos antimicrobianos^{9,45,46}. O hospedeiro fornece as quantidades de nutrientes que as bactérias intestinais necessitam e estas indicam ativamente as suas necessidades. Essa relação simbiótica impede uma produção excessiva de nutrientes, a qual favoreceria o estabelecimento de competidores microbianos com potencial patogênico ao hospedeiro^{9,46,47,48}.

A microbiota intestinal desbalanceada causa alterações como a diarreia associada a infecções ou tratamento por antibióticos, a alergia alimentar, o eczema atópico, doenças inflamatórias intestinais e artrite^{9,49}.

As bactérias intestinais estão envolvidas em grande

variedade de atividades metabólicas e essas atividades sofrem alterações pela dieta. É importante destacar que algumas das atividades metabólicas estão associadas à síntese de compostos carcinogênicos e determinados estudos, mostram que as bactérias probióticas podem auxiliar na degradação de alguns desses compostos^{9,50}.

A alteração do metabolismo microbiano pelos probióticos ocorre por meio do aumento ou diminuição da atividade enzimática. Diversas evidências têm demonstrado que o consumo de quantidade adequada de bactérias lácticas, como *Lactobacillus bulgaricus*, é capaz de aliviar os sintomas de intolerância a lactose. Desta maneira, consegue-se incorporar produtos lácteos e os nutrientes importantes que fazem parte desses produtos de volta à dieta de indivíduos intolerante a lactose, anteriormente, obrigados a restringir a ingestão desses produtos^{9,48,51}.

Outros possíveis efeitos dos produtos probióticos e prebióticos são a sua atuação na prevenção de câncer, na modulação das reações alérgicas, na melhoria da saúde urogenital das mulheres.^{9,47,51} Além desses possíveis efeitos, estudos clínicos com animais documentaram efeitos anti-hipertensivos com a ingestão de probióticos assim, as evidências preliminares indicam que essas bactérias ou seus produtos fermentados podem exercer papel no controle da pressão sanguínea^{9,47}.

Na obesidade, em um modelo experimental, o tratamento com probióticos preveniu o desenvolvimento de tecidos gordurosos hepáticos e a infiltração de macrófagos no tecido adiposo. Houve também uma modulação hipotalâmica em neurotransmissores que controlam a fome e à saciedade, diminuindo o ganho de peso e o consumo energético¹.

Transplante de fezes

Em 2006, um estudo publicado pela revista Nature mostrou que obesos e magros tinham floras intestinais diferentes. O estudo chamou a atenção de investigadores do Laboratório de Investigação Clínica em Resistência à insulina, da Faculdade de Medicina da Unicamp^{52,53}. Paciente obeso e com pré-diabetes melhoram a sensibilidade à insulina depois do transplante fecal com material obtido de doadores magros e saudáveis. Estudos em camundongos mostraram que, os animais que receberam fezes de outros animais obesos, apresentaram um aumento significativo na gordura corpórea total do que aqueles colonizados com a microbiota de camundongos magros⁵⁴.

Em um estudo piloto que foi apresentado no Congresso Europeu de Diabetes, em Estocolmo foram incluídos dezoito pacientes do sexo masculino com obesidade e síndrome metabólica que não estavam sendo medicados para essas condições e que não tinham utilizados antibióticos durante os últimos três meses. Todos os pacientes passaram por uma biópsia jejunal e por lavagem

intestinal para eliminar sua própria flora intestinal nativa. Eles foram então randomizados (de forma aleatória) para receber transplante de fezes de um doador magro ou então um transplante autólogo (do próprio organismo)^{54,52}.

Os pesquisadores não encontraram alterações no peso entre os dois grupos após seis semanas. Apesar disso, houve melhoras consideráveis na sensibilidade à insulina, no grupo que recebeu fezes dos doadores magros, em comparação ao grupo que recebeu transplante autólogo de fezes⁵⁴. Os níveis de triglicérides foram significativamente reduzidos no grupo tratado, mas retornaram ao normal após doze semanas. Não houve alterações na dieta e no nível de atividade física dos pacientes que pudesse explicar a melhora na sensibilidade à insulina⁵⁴.

As microbiotas fecais de pacientes com infecção possuem a diversidade reduzida, e a infusão de fezes de doadores resulta em aumento significativo da biodiversidade nas duas semanas seguintes. E também foi observado aumento de diversos tipos de bactérias, componentes abundantes da flora intestinal saudável, após o transplante fecal⁵⁵.

Como é feito o transplante de fezes

O doador de fezes é sempre compatível – basta ser saudável e não ter tomado antibióticos há pelo menos três meses. Ela passa por exames de fezes e de sangue e, geralmente é um membro da família. No Brasil utiliza-se uma mistura de dois doadores para obter uma microbiota de maior qualidade⁵⁶.

O doador defeca no hospital. O material é guardado num recipiente plástico e deve ser usado em até seis horas. A cada 500 ml de soro fisiológico requer 50, 100g de fezes. Para deixar a mistura bem líquida, pode-se filtra-la ou centrifuga-la⁵⁶.

Os pacientes que receberão o transplante passam por uma lavagem intestinal para eliminar a sua microbiota intestinal⁵⁴.

Há três maneiras de fazer a infusão das fezes no tubo digestivo. Duas delas são por via superior, utilizando uma sonda nasogástrica (que entra pela cavidade nasal) ou um endoscópio (pela boca). Ambas passam direto pelo estômago e chegam ao jejuno, onde o líquido é despejado⁵⁶.

O outro método é pelos anus, através da colonoscopia. O procedimento dura no máximo 15 minutos e o paciente pode ser sedado para evitar reações de repulsão. Não se sente nada além dos efeitos comuns de uma endoscopia ou colonoscopia e após pelo menos uma hora, o paciente já pode ir normalmente ao banheiro e o seu intestino estará se recolonizando novamente⁵⁶.

Embora mais de 700 transplantes de fezes tenham sido realizados, ainda há dúvidas sobre os efeitos a longo prazo do tratamento. Mais estudos são necessários, para

compreender melhor os efeitos colaterais. No Brasil, o Hospital Albert Einstein, em São Paulo, realizou em março os dois primeiros procedimentos do tipo no país⁵⁷.

4. CONCLUSÃO

Conclui-se através desta revisão bibliográfica, que a microbiota intestinal em equilíbrio, está intimamente ligada com uma vida saudável, e o início da colonização se dá, desde o momento do nascimento. Bebês nascidos de parto cesariano possuem uma colonização tardia, sendo que os que nascem de parto normal, a colonização já é imediata, tornando o indivíduo mais saudável. Com o passar do tempo, a modulação da microbiota intestinal é composta pela alimentação. Uma flora intestinal patogênica será formada a partir de ingestão de alimentos industrializados, açúcares e outros.

A microbiota intestinal em um indivíduo é extremamente importante. Ela funciona como barreira contra microrganismos invasores, fazem síntese de nutrientes e matam o organismo em equilíbrio. Mas quando esta microbiota intestinal se altera e as bactérias patogênicas tem o domínio sobre as bactérias benéficas, surge a disbiose. A disbiose se dá pelo uso de antibióticos, excesso de laxantes e o consumo em grande quantidade de alimentos industrializados, carne vermelha, gordura animal e o baixo consumo de legumes, frutas. A disbiose leva ao desequilíbrio na absorção de nutrientes, alterando o metabolismo corporal.

A obesidade também está sendo relacionada com a alteração da microbiota intestinal. Em indivíduos obesos foram encontradas 50% mais bactérias do filo *Firmicutes*, do que em pessoas com o peso normal. Pesquisas com camundongos “germ-free” (livre de germes), mostraram que após receberem microbiota de camundongos obesos, aumentaram 60% a sua gordura corporal, mesmo com a redução de 29% da ingestão de alimentos. Assim, compreende-se que um tipo de microbiota consegue extrair mais calorias de uma dieta do que outra.

Com o aumento de *Firmicutes*, o intestino altera a sua camada superficial, absorvendo mais bactérias, tanto as benéficas, quanto as patogênicas. Essa entrada de bactérias patogênicas, faz com que um processo de inflamação se inicie causando a resistência à insulina. Com esta inflamação instalada, a quebra de ácidos graxos em energia é inibida, há o aumento de quebra de triglicérides em ácidos graxos, que ficam acumulados no sangue e no tecido adiposo. Os ácidos graxos, são ligantes de enzimas que inibem a lipólise, não retirando energia da gordura corporal, e assim, o corpo entende que precisa retirar mais energia dos alimentos.

Para controlar e modular a microbiota intestinal, surge então os prebióticos, probióticos e simbióticos, que são suplementos alimentares a base de microrga-

nismos vivos que conseguem passar intactos pelo sistema digestório até o intestino, conseguindo alterar a microbiota e promover novamente o equilíbrio da flora intestinal. Além dos suplementos alimentares, uma outra opção é o transplante de fezes. Pesquisas já demonstraram obter resultados positivos, a partir do transplante fecal. Homens adultos, obesos, tiveram sua microbiota intestinal retirada, e injetada fezes de pessoas magras. De resultado, houve melhora na sensibilidade à insulina, mesmo sem alteração nenhuma em sua dieta.

REFERÊNCIAS

- [1] Correria SS, Percegoni N. Microbiota intestinal e o ganho de peso corporal uma revisão. Juiz de Fora: Universidade Federal de Juiz de Fora. 2014
- [2] Mais da metade dos adultos está acima do peso. Ministério da Saúde. Última modificação: 26/08/2015 20h34. [Acesso em 14 agost. 2015]. Disponível em: <http://www.brasil.gov.br/saude/2015/08/mais-da-metade-dos-adultos-estao-acima-do-peso>
- [3] Naves A, Paschoal VCP. Regulação Funcional da obesidade Continental Saúde, 6ª ed. São Paulo. 2007
- [4] Furuhashi M, Tuncman G, Gorgun CZ, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2. *Nature*. 2007
- [5] Tsukumo MD. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. 2009
- [6] Pistelli GC, Costa C. E. M. Bactérias intestinais e obesidade. *Revista Saúde e Pesquisa*. 1ª ed. São Paulo. 2010.
- [7] Carvalheira JBC, Zecchin HG, Saad MJA. Vias de sinalização da insulina. São Paulo. 2002; 46(4):420
- [8] Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal em la obesidad y las alteraciones Del metabolismo. *Revista Acta Pediatrica Esp. Espanha*. 2009; 67(9):437-442.
- [9] Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Revista brasileira de Ciências Farmacêuticas*, São Paulo. 2006; 11:53-69
- [10] Zambon R. Efeitos de suplementação de probióticos na prevenção da obesidade e suas complicações em camundongos swiss [tese]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas. 2013.
- [11] Barbosa F H.F, Microbiota indígena do trato gastrintestinal. *Revista de Biologia e Ciências da Terra*, 10ª Ed. 2010
- [12] Lenoir WI, Hopkins M. The Intestinal Microflora: Understanding the Symbiosis. *Nutrition and health collection*. 2003
- [13] Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1999; 28(1):19-25.
- [14] Almeida LB. Disbiose intestinal. 2009; 24 (1):58- 65
- [15] Guarner F, Malagelada JR. Gut Flora na saúde e na doença. *Lancet*. 2003 361:512-19
- [16] Rodrigues A. Microbiota Intestinal e sua Possível relação com a Obesidade. 2011; 53:5-7
- [17] Postelli G, Costa C. *Revista saúde e pesquisa*, 2010; 1:115
- [18] Stanton C; Gardiner G; Lynch PB; Collins JK; Fitzgerald G; Ross RP. Probiotic cheese. *Int. Dairy J.*, Amsterdam. 1998; 8:491-6
- [19] Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. Como interações hospedeiro-microbiana moldar o ambiente nutricional do intestino de mamífero. 2002 22:283-307
- [20] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012; 489:242-9
- [21] Rafter J, Glühmann B. Interações entre o ambiente e os genes no cólon. *Eur J câncer Anterior*. 1998; 2:S69-S74
- [22] Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: Cytokine- adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology*. 2006; 131:934-9
- [23] Afonso CT, Cunha CF, Oliveira TRPR. Tratamento da obesidade na infância e adolescência: um a revisão da literatura. *Revista Medica de Minas Gerais, Belo Horizonte*. 2008; 18(4):131-38
- [24] Enes CC, Slater B. Obesidade na adolescência e seus principais fatores determinantes. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, São Paulo. 2010.13(1):163-71
- [25] Ferreira JS, Aydos RD. Prevalência de hipertensão arterial em crianças e adolescentes obesos. *Ciência & Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro. 2010; 5(1):97-104
- [26] Barbieri AF. Obesidade na adolescência: aspectos de adesão e permanência em programa de tratamento multiprofissional pautado na terapia comportamental. *Revista Digital Efdeportes*, Buenos Aires, 2015 [acesso: 12/08/2015]. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/efd143/obesidade-na-adolescencia-aspectos-de-adesao-e-permanencia.htm>.
- [27] Silva ST, Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp*. 2013; 28:1039-48.
- [28] Kalliomaki M. et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight JCN. 2008; 87:534-38
- [29] Ley RE, Bäckhed F, Turbanugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Nature USA*. 2005; 102(31):1022-23.
- [30] Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2004; 101(44): 15718-23.
- [31] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56:1761-72.
- [32] Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012; 489:242-9
- [33] Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, et al. Intracellular signalling. Key enzyme in leptin-induced anorexia. *Nature*. 2001; 413:794-5.
- [34] Delzenne NM, Cani PD. Interaction between obesity and the gut microbiota: relevance in nutrition. *Annu Ver. Nutr* 2011; 31:15-31.
- [35] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Mardin V, Mardis ER, Gordon JI. Na obesity – associated gut microbiome with increase capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; 44 (4122):7027-31

- [36] Cani P D, Delzenne NM. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Current Pharmaceutical Desing*. 2009; 15:1546-58
- [37] Bielecka M, Biedrzycka E, Majkoska A. Seletion of probiotics and prebiotics for synbiotics and confirmation oh their in effectiveness. *Food Res. Int Amsterdam*. 2002; 35(2):125-131.
- [38] Amar J, Chabo C, Waget A, et al. Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med*. 2011; 3:559-572.
- [39] Stefe; CA, Alves MAR, Ribeiro RL. Probióticos, prebióticos e simbióticos. *Saúde e ameneine-te em revista, Duque de Caxias*. 2008; 3(1):13-33.
- [40] Batista SMM, Oliveira LT. A atuação dos probióticos na resposta imunológica, *Nutrição em pauta, São Paulo*, 2002.
- [41] Capriles VD, Silva KEA, Fisberg M. Probióticos, probióticos e simbióticos: nova tendência no mercado de alimentos funcionais; *Nutrição Braisl, Rio de Janeiro*. 2005; 4(6):327-35
- [42] Santos EF et al Alimetos funcionais, *Revista de pesquisa biológicas da UNIFEV, São Paulo*. 2006; 1:13-19.
- [43] Kanamori Y.et. Al. Combination Therapy with Bifidobacterium breve, Lactobacillus casei and Galactooligosaccharides. Dramatically Improved the Intestinal Function in a Girl with Short Bowel Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences, Estados Unidos*. 2001; 46(9):2010-16.
- [44] Puupponen-pimia R, Aura AM, Oksmacaldentey KM, Myllarianen P, Saarela M, Mattila- sanholm T, Poutanen K. Development of functional ingredients for gut health. *Trends Food Sci. Technol., Amsterdam*. 2002; 13(3):3.
- [45] Kaur IP, Chopra K, Saini A. Probiotics: potential pharmaceutical applications. *Eur. J. Pharm. Sci., Amsterdam*. 2002; 15:1-9
- [46] Guaner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet, London*. 2003; 360:512-18
- [47] Kopp-hoolihan L, Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J. Am. Diet. Assoc., Chicago*. 2001; 101:229-241.
- [48] Calder PC, Kew S. The immune system: a target for functional foods? *Br. J. Nutr., Wallingford*. 2002; 88:S165-S176
- [49] Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Probiotics. *Best Pract. Res. Clin. Gastroentero., London*. 2004; 18(2):299-313.
- [50] Morotomi M. Intestinal bacteria and cancer. In: *Yakult Honsha. Intestinal flora and immunity: intestinal infection, allergies, and cancer. Tokyo: Yakult Honsha*. 1997: 35-44.
- [51] Lee YK, Nomoto K, Salminem S, Gorbach SL. *Handbook of probiotics*. New York: Wiley. 1999: 211.
- [52] Pereira DIA, Gibson GR. Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. *Critical Rev. Biochem. Molec. Biol*. 2002; 37(4):259-81.
- [53] Pharma RCM. Transplante de flora intestinal pode combater a obesidade. 23/01/2013 [data de acesso: 15/09/2015]. Disponível no site: www.rcmpharma.com.br/actualidade/id/23.10.2013/transplante-de-flora-intestinl-pode-combater-a-obesidade;
- [54] Vrieze A, et al; “Metabolic effects of transplanting gut microbiota from lean donos to subects with metabolic syndrome”. *European Association for the Study of Diabetes – EASD 2012*;
- [55] Van NE, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces recurrent Clostridium difficile. *N Engl J Med*. 2013; 368:407-15
- [56] Como é feito o transplante de fezes. [Acesso no dia 15/09/2015]. Disponível em: www.mundoestranho.abril.com.br/materia/come-e-feito-o-transplante-de-fezes
- [57] Transplante de fezes é usado para tratar infecção intestinal. [Acesso no dia 15/09/2015]. Disponível no site: <http://www.g1.globo.com/bemestar/noticia/2013/01/transplante-de-fezes-e-usado-para-tratar-infeccao-intestinal.html>