

## MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE: REVISÃO DE LITERATURA

Joyce Ribeiro Pereira <sup>1</sup>  
Edvaldo Sebastião da Silva<sup>2</sup>  
Jallyne Nunes Vieira

### INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, sobrepeso e obesidade são definidos como acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode prejudicar a saúde do indivíduo (OMS, 2018). Logo, a obesidade é de origem multifatorial, e está associada a múltiplas patologias, entre elas, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e câncer (PI-SUNYER, 2002).

O excesso de peso, atualmente, atinge cerca de 40% de toda a população mundial, isso significa três vezes mais do que há 40 anos. Segundo dados recentes da Organização Mundial de Saúde 13% da população, já se encontram em situação de obesidade (OMS, 2018). Uma preocupação é o aumento da obesidade infantil, que é fator de risco para a obesidade em adultos (KOPELMAN, 2000).

A obesidade é atribuída a diversos fatores, como estilo de vida, dieta, genética e também à microbiota intestinal, que foi identificada como importante fator envolvido no desenvolvimento desta e de outras comorbidades, mas a magnitude de sua contribuição ainda é incerta (CASTANER ET AL, 2018).

Microbiota intestinal é considerada uma variedade de microrganismos que habitam o trato gastrointestinal de mamíferos. A composição desta comunidade microbiana é específica do hospedeiro, mas também pode ser modificada por eventos exógenos e endógenos (SEKIROV; RUSSEL; ANTUNES, 2010). De acordo com Yu gu et al (2019), ela desempenha papel crucial na saúde e no surgimento de doenças.

Segundo Cox, West e Cripps (2015), o sítio principal desses microorganismos é o intestino grosso, devido a extensidade desse órgão, local em que essas bactérias desempenham papel fisiológico importante em processos vitais, como digestão, síntese de vitaminas e metabolismo, entre outros (CANI ET AL, 2012).

Kallus e Brandt (2012), relatam sobre o mecanismo exato que liga a microbiota intestinal à obesidade não ser bem compreendido o que está bem estabelecido é que a microbiota intestinal pode aumentar a produção de energia da dieta, contribuir para a inflamação de baixo grau e regular a composição do tecido de ácidos graxos.

O objetivo deste trabalho foi reunir pesquisas produzidas sobre a relação da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade, a partir de uma revisão bibliográfica de artigos por meio eletrônico.

### METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de artigos publicados na base de dados Pubmed, utilizando as seguintes palavras-chave: microbiota intestinal, obesidade e doenças metabólicas. A consulta incluiu artigos registrados desde 2000, no idioma inglês

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de **Nutrição** da Faculdade Santa Maria – FSM, [joyce17ribeiro@gmail.com](mailto:joyce17ribeiro@gmail.com)

<sup>2</sup> Graduando do Curso de **Medicina Veterinária** do Instituto Federal da Paraíba – IFPB, [edvaldojuniorcz@gmail.com](mailto:edvaldojuniorcz@gmail.com)

Especialista, graduada em Nutrição, Professora da Faculdade Santa Maria - FSM, [jallynenunes@hotmail.com](mailto:jallynenunes@hotmail.com)  
(83) 3322.3222

totalizando 162 citações que após o refinamento procedeu-se a leitura de 33 títulos e resumos, uma vez que, foram relevantes pois, atenderam aos critérios de inclusão determinados.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **Origem e composição da microbiota intestinal**

De acordo com Makino et al (2013), o trato intestinal do bebê fica livre de micróbios durante a gravidez, até ser exposto aos micróbios vaginais maternos durante o parto normal. Quando nascidos por parto cesariano, os bebês são expostos a bactérias cutâneas maternas, alterando sua composição da microbiota intestinal

Outro fator modificante da flora intestinal é o aleitamento materno exclusivo ou a utilização de fórmulas infantis (MAKINO ET AL, 2013), como também, a introdução de alimentos sólidos representa outra mudança na composição da microbiota intestinal dos bebês (MUNYAKA; KHAFIPOUR; GHIA, 2014).

Segundo Villanueva-Millan, Perez-Matute e Oteo (2015), os seres humanos adultos têm 10 vezes mais o número de células bacterianas do que as células que constituem o corpo humano. Mesmo que os indivíduos tenham uma composição microbiota específica, esta é composta principalmente por membros de quatro filos: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria e Proteobacteria (KALLUS; BRANDT, 2012), sendo Bacteroidetes e Firmicutes em torno de 90% do total de espécies bacterianas (QIN; METAHIT CONSORTIUM; LI, 2010; TANG; KITAI; HAZEN, 2017).

### **Obesidade e microbiota intestinal**

De acordo com Othman et al (2016), atualmente sabe-se do importante papel da microbiota intestinal em processos como homeostase energética, circulação sanguínea e autoimunidade, e surgiram estudos sugerindo um papel da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade.

A composição da diversidade bacteriana parece mudar entre magra e obesa, porém, alguns estudos recentes com camundongos encontraram resultados controversos (QIN; METAHIT CONSORTIUM; LI, 2010), sabe-se que, um transplante de microbiota em camundongos livres de germes, desencadeou obesidade aumentando sua colheita de energia e absorção calórica (TURNBAUGH ET AL, 2006).

A microbiota intestinal contribui para o metabolismo energético através da produção de (AGCC) - como o acetato, o butirato e o propionato - produtos residuais produzidos pelas bactérias por fermentação colônica, para equilibrar o estado redox no intestino, através da ingestão de fibras solúveis na dieta (OTHMAN ET AL, 2016).

Fava, Viola e Tuohy (2011), concluíram que a microbiota intestinal também desempenha um papel na regulação dos ácidos biliares e no metabolismo do colesterol em humanos e animais.

A inflamação de baixo grau é uma característica da obesidade. A produção de citocinas pró-inflamatórias é coordenada através dos receptores do tipo Toll (TLRs) e o principal regulador das principais cascatas inflamatórias é o fator nuclear kappa (NF- $\kappa$ B) (YE ET AL, 2012; CREELY ET AL, 2007). Demonstrou-se que essas vias são ativadas pela produção de lipopolissacarídeos (LPS), que são os principais componentes da membrana externa das bactérias Gram-negativas produzidas no intestino (CREELY ET AL, 2007).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A composição da microbiota intestinal mostra-se afetada por muitos fatores, como dieta, estado da doença, medicamentos e genética do hospedeiro (OTHMAN ET AL, 2016).

O principal contribuinte para a diversidade da microbiota intestinal é a dieta (MAUKONEN; SAARELA, 2015; WONG ET AL, 2012). Foi sugerido que mudanças na dieta podem ser responsáveis por cerca de 60% das variações na microbiota em comparação às variações genéticas no hospedeiro, que podem ser responsáveis apenas por 12% (BROWN ET AL, 2012).

De acordo com Othman et al (2016) entre as estratégias dietéticas estão o uso de probióticos e prebióticos para controlar a composição e a atividade metabólica da microbiota intestinal. Os probióticos são microorganismos não patogênicos e os prebióticos são fibras alimentares fermentáveis que agem estimulando mudanças na composição das bactérias no cólon, melhorando a saúde do hospedeiro (GIBSON; ROBERFROID, 1995; GIBSON, 2004). Os prebióticos têm como alvo principal bifidobactérias e lactobacilos, que são dois tipos de probióticos (MACFARLANE; STEED; MACFARLANE, 2008).

Estudo utilizando suplementação com prebióticos e probióticos, produto conhecido como simbiótico, em indivíduos com síndrome metabólica com duração de 28 semanas mostrou melhora do perfil lipídico e de marcadores inflamatórios, além de redução da resistência à insulina e dos níveis de glicose circulante (ESLAMPARAST ET AL, 2014). Resultado atribuído ao fato de que esses compostos modulam a microbiota intestinal interferindo positivamente na absorção dos carboidratos. Assim, reduzem o número de bactérias patogênicas e suas toxinas e, conseqüentemente, a produção de citocinas pró-inflamatórias.

Por outro lado, outros estudos utilizando suplementação de probiótico em adolescentes e gestantes obesas, dependendo do tempo utilizado, não apresentou efeitos benéficos significativos (TRIPOLT ET AL, 2013; GOBEL ET AL, 2012; LINDSAY ET AL, 2014; SANCHEZ ET AL, 2014).

Seganfredo, Blume e Moehlecke (2017), apontaram que dietas restritivas e cirurgia bariátrica reduzem a diversidade dessa composição microbiana, como também, podem surtir prejuízos a longo prazo no cólon, e que, por outro lado, os prebióticos podem restaurar um microbioma saudável e reduzir a gordura corporal.

Os AGCC (acetato, propionato e butirato), demonstraram exercer efeitos benéficos no peso corporal, na homeostase da glicose e na sensibilidade à insulina (OTHMAN ET AL, 2016), como também podem atuar como moléculas de sinalização e ativar várias vias, como a ativação da proteína cinase ativada por AMPK nos tecidos hepáticos e musculares que desencadeia a ativação de fatores-chave envolvidos no metabolismo do colesterol, lipídios e glicose (DEN BESTEN ET AL, 2013).

Estudos revelam que a composição da diversidade bacteriana intestinal parece mudar, aumentando o número de Firmicutes em detrimento de Bacteroidetes em pacientes obesos (LEY ET AL, 2006; KARLSSON; TREMAROLI; NOOKAEW, 2013). O que se acredita estarem associados a atividade metabólica delas poder facilitar a extração e estocagem das calorias ingeridas e ao aumento da inflamação de baixo grau (LEY ET AL, 2005; TURNBAUGH ET AL, 2006).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em conclusão, evidências estão disponíveis, destacando a influência que a desregulação na microbiota intestinal no surgimento das principais doenças metabólicas, como obesidade, que afetam os principais caminhos, como a homeostase energética e a inflamação. Mudanças no estilo de vida que envolvem aumento do consumo de alimentos e exercícios reduzidos, além da desregulação na microbiota intestinal, contribuem mais para o

surgimento dessas doenças. Como resultado, uma melhor compreensão e utilização de várias bactérias prebióticas e probióticas pode revelar-se benéfica no tratamento dessas doenças metabólicas.

**Palavras-chave:** Microbiota intestinal, obesidade, doenças metabólicas.

## REFERÊNCIAS

- BAOTHMAN, O.A; ZAMZAMI, M.A; TAHER, I.; ABUBAKER, J.; ABU-FARHA, M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. **Lipids Health Dis**, v. 15, 2016.
- CANI, P.D; OSTO, M.; GEURTS, L.; EVERARD, A. Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. **Gut Microbes**, v. 3, n. 4, 2012.
- CASTANER, O; GODAY, A; PARK, Y.M. et al. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. **Int Jour Endocrinol**, v. 2018.
- COX, A.J; WEST, N.P; CRIPPS, A.W. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. **Lancet Diabetes Endocrinol**, v. 3, n. 3, 2015.
- CONTERNO, L.; FAVA, F.; VIOLA, R.; TUOHY, K.M. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease? **Genes Nutr**, v. 6, n. 3, 2011.
- CREELY, S.J.; MCTERNAN, P.G. KUSMINSKI, C.M.; FISHER, F.M.; DA SILVA, N.F., KHANOLKAR, M.; EVANS, M.; HARTE, A.L; KUMAR, S. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, v. 292, n. 3, 2007.
- DEN BESTEN, G.; VAN EUNEN, K.; GROEN, A.K; VENEMA, K.; REIJNGOUD, D.J.; BAKKER, B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. **J Lipid Res**, v. 54, n. 9, 2013.
- ESLAMPARAST, T.; ZAMANI, F.; HEKMATDOOST, A.; SHARAFKHAH, M.; EGHTEHAD, S.; MALEKZADEH, R. et al. Effects of synbiotic supplementation on insulin resistance in subjects with the metabolic syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. **Br J Nutr**, v. 112, n. 3, 2014.
- GIBSON, G.R.; ROBERFROID, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. **J Nutr**, v. 125, n. 6, 1995.
- GIBSON, G.R.; PROBERT, H.M.; LOO, J.V.; RASTALL, R.A.; ROBERFROID, M.B. Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. **Nutr Res Rev**, v. 17, n. 2, 2004.
- GOBEL, R.J.; LARSEN, N.; JAKOBSEN, M.; MØLGAARD, C.; MICHAELSEN, K.F.; Probiotics to adolescents with obesity: effects on inflammation and metabolic syndrome. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v. 55, n. 6, 2012.
- KALLUS, S.J.; BRANDT, L.J. The intestinal microbiota and obesity. **J Clin Gastroenterol**, v. 46, n. 1, 2012.
- KARLSSON, F. H.; TREMAROLI, V.; NOOKAEW, I., et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. **Nature**, v.498, n.7452, 2013.
- KOPELMAN, P.G. Obesity as a medical problem. **Nature**, v. 6 n. 404, 2000.
- LEY, R.E.; BACKHED, F.; TURNBAUGH, P.; LOZUPONE, C.A.; KNIGHT, R.; GORDON, J.I. Obesity alters gut microbial ecology. **Proc Natl Acad Sci**, v. 102, n. 31, 2005.
- LEY, R. E.; TURNBAUGH, P. J.; KLEIN, S.; GORDON, J. I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. **Nature**, v. 444, n. 7122, 2006.

- LINDSAY, KL.; KENNELLY, M.; CULLITON, M.; SMITH, T.; MAGUIRE, O.C.; SHANAHAN, F ET AL. Probiotics in obese pregnancy do not reduce maternal fasting glucose: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial (Probiotics in Pregnancy Study). **Am J Clin Nutr**, v. 99, n. 6, 2014.
- MACFARLANE, G.T.; STEED, H.; MACFARLANE, S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. **J Appl Microbiol**, v. 104, n. 2, 2008.
- MAKINO, H.; KUSHIRO, A.; ISHIKAWA, E. KUBOTA, H.; GAWAD, A.; SAKAI, T.; OISHI, K.; MARTIN, R.; BEN-AMOR, K. KNOL, J.; TANAKA, R. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. **Plos One**, v. 8, n. 11, 2013.
- MAUKONEN, J. SAARELA, M. Human gut microbiota: does diet matter? **Proc Nutr Soc**, v. 74, n. 1, 2015.
- MODI, S.R.; COLLINS, J.J.; RELMAN, D.A. Antibiotics and the gut microbiota. **J Clin Invest**, v. 124, n.10, 2014.
- MUNYAKA, P.M; KHAFIPOUR, E; GHIA, J.E. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. **Frontiers in Pediatrics**, 2014.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Ficha informativa sobre obesidade e excesso de peso, 2018.  
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>> Acesso em: 17 set. 2019.
- PI-SUNYER, F.X. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. **Obesity Research**, v. 10, n. 12, 2002.
- QIN, J.; METAHIT, C.; LI, R., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. **Nature**, v. 4, n. 464, 2010.
- SANCHEZ, M.; DARIMONT, C.; DRAPEAU, V.; EMADY-AZAR, S.; LEPAGE, M.; REZZONICO, E. ET AL. Effect of Lactobacillus rhamnosus CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. **Br J Nutr**, v. 111, n. 8, 2014.
- SEKIROV, I.; RUSSELL, S.L; ANTUNES, L.C.M. Gut microbiota in health and disease. **Revisões fisiológicas**, v. 90, n. 3. 2010.
- TANG, W. H. W.; KITAI, T.; HAZEN, S. L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. **Circulation Research**, v. 120, n. 7, 2017.
- TRIPOLT, NJ.; LEBER, B.; BLATTL, D.; EDER, M.; WONISCH, W.; SCHARNAGL, V. ET AL. Effects of supplementation with Lactobacillus casei Shirota on insulin sensitivity,  $\beta$ -cell function, and markers of endothelial function and inflammation in subjects with metabolic syndrome – a pilot study. **J Dairy Sci**, v. 96, n. 1, 2013.
- TURNBAUGH, P.J.; LEY, R.E.; MAHOWALD, M.A; MAGRINI, V.; MARDIS, E.R.; GORDON, J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, n. 7122, 2006.
- VILLANUEVA-MILLAN, M.J.; PEREZ-MATUTE, P.; OTEO, J.A. Gut microbiota: a key player in health and disease. A review focused on obesity. **J Physiol Biochem**, v. 71, n. 3, 2015.
- WONG, J.M.; ESFAHANI, A.; SINGH, N. VILLA, C.R.; MIRRAHIMI, A.; JENKINS, D.J.; KENDALL, C.W. Gut microbiota, diet, and heart disease. **J AOAC Int**, v. 95, n.1, 2012.
- YE, D.; LI, F.Y; LAM, K.S; LI, H.; JIA, W.; WANG, Y.; MAN, K.; LO, C.M.; LI, X.; XU, A. Toll-like receptor-4 mediates obesity-induced non-alcoholic steatohepatitis through activation of X-box binding protein-1 in mice. **Gut**, v. 61, n. 7, 2012.