

## RELAÇÃO DA MICROBIOTA INTESTINAL NA FISIOPATOLOGIA DA OBESIDADE

Davyson Barbosa Duarte<sup>1\*</sup>, Kilma Gabrielle Barbosa Pimentel<sup>2</sup>, Íris Damião Macena<sup>1</sup>, Adriana Raquel Araújo Pereira Soares<sup>3</sup>, Fábio Rodrigo Araújo Pereira<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Discente do Curso de Bacharelado em Nutrição – Faculdade Maurício de Nassau/CG; <sup>2</sup>Discente do Curso de Bacharelado em Biomedicina – Faculdade Maurício de Nassau/CG ; <sup>3</sup>Graduação em Enfermagem – Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, <sup>4</sup>Universidade Federal da Paraíba – UFPB (Orientador)

\*E-mail: davysonduarte@gmail.com

**Resumo:** A obesidade é uma doença crônica de origem multifatorial caracterizada pelo acúmulo de tecido adiposo no organismo. Recentemente, estudos sugerem que alterações da microbiota intestinal podem estar associadas à obesidade devido sua influência no metabolismo energético e atuação diferenciada em magro e obesos. Dentre a variedade de espécies que residem na microbiota intestinal, dois filos demonstraram estar envolvidos com a fisiopatologia da obesidade: *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Dessa forma, esse trabalho teve por objetivo apresentar revisão de literatura a respeito da relação da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade a partir de experimentos realizados anteriormente em ratos e humano. Realizou-se uma revisão de literatura a partir de 26 artigos publicados em bancos de dados como Scielo, BVS e Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento entre os anos de 2001 a 2015. Observou-se então que a flora intestinal difere entre indivíduos obesos e magros, no qual há uma diferença nas proporções dos filos de *Bacteroidetes* e os *Firmicutes*, no qual devido a está disbiose, resulta em maior ganho de peso corporal dependendo do tipo prevalente de colonização.

**Palavras Chaves:** Microbiota Intestinal, Obesidade e Metabolismo Energético

### INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica não transmissível e de origem multifatorial, considerada como um grave problema da saúde pública que contribui com cerca de dois terços da mortalidade no mundo. A doença caracteriza-se pelo acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo, resultando em várias implicações na saúde humana a médio e longo prazo (FANDIÑO *et al.*, 2004; ANDRADE *et al.*, 2015).

Atualmente é considerada uma epidemia, pois atinge populações tanto de

países desenvolvidos quanto de países em desenvolvimento (BORGES *et al.*, 2014). A causa desse distúrbio está atribuída a fatores genéticos, hormonais, comportamentais, neurológicos, ambientais, socioculturais e outros. Na maioria dos casos, esta patologia está associada ao surgimento de outros agravos clínico-metabólicos como, por exemplo, resistência a insulina, diabetes, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. Várias abordagens já existem para o tratamento da obesidade, a exemplo da prática de atividades físicas, a dietoterapia e o uso de medicamentos. Além

desses, pode-se destacar o novo método para o tratamento desse distúrbio que alia a redução da entrada, absorção e armazenamento de energia, através da associação da microbiota intestinal, como também pelo tipo de bactéria que é colonizada (DUARTE *et al.*, 2005; PINHEIRO; FREITAS; CORSO, 2004; FANDIÑO; SEGALA, 2002; FANDIÑO *et al.*, 2004; BACKHED *et al.*, 2004).

A microbiota intestinal é composta por um imenso número e diversidade de microrganismos, no qual o organismo alberga de 500 a 1.000 de espécies, o que resulta na soma de 10 vezes a quantidade de células e cerca de 100 vezes mais genes do que o genoma humano. Esses microrganismos em conjunto formam a flora comensal normal sendo, em sua maioria, constituída de bactérias anaeróbias, localizadas no intestino grosso. Suas funções são múltiplas e dentre elas destacam-se: defesa contra patógenos, armazenamento de energia e a metabolização de polissacarídeos, a exemplo da celulose (XU; GORDON, 2003; DELZENNE; CANI, 2007; CANI; DELZENNE, 2011; RODRIGUES, 2011; TSUKUMO *et al.*, 2009).

Estudos revelam que a microbiota intestinal interfere no armazenamento de lipídeos e absorção de energia sugerindo, dessa forma, que a mesma exerça influência

sobre a obesidade. Esta influência está associada principalmente com a presença de dois filos de bactérias: *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (DIBAISE *et al.*, 2008; PISTELLI; COSTA, 2010).

Sendo assim, este trabalho teve por objetivo expor a relação da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade a partir de experimentos realizados anteriormente em ratos e humanos, demonstrando quais os principais tipos de bactérias envolvidos e suas respectivas ações no organismo.

## **METODOLOGIA**

A pesquisa corresponde a uma revisão bibliográfica a partir de artigos publicados entre os anos de 2001 a 2015 nos seguintes bancos de dados do Scientific Electronic Library Online (Scielo), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e na Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento.

Foram utilizados 26 artigos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, que tratavam principalmente da microbiota intestinal e sua participação no desenvolvimento da obesidade. Empregou-se os seguintes descritores para obtenção dos trabalhos: Microbiota Intestinal, obesidade, bactérias intestinais.

## **RESULTADOS E DISCURSÃO**

A obesidade é uma doença crônica de origem multifatorial que vem crescendo em todos os países nos últimos anos. Segundo estudo da *World Health Organization* (WHO), em 2008 10% dos homens e 14% das mulheres no mundo estão obesos. No Brasil, a Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), diz que 52% das pessoas com idade igual ou superior a 18 anos, está obesa ou encontra-se acima do peso (BORGES, *et al.*, 2014).

A Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), demonstrou que as mulheres (16,9%) apresentam maior incidência de casos de obesidade em relação aos homens (12,4%).

Para o tratamento da obesidade existem inúmeros métodos, porém os principais basicamente são: o tratamento nutricional, físico, psicológico, farmacológico e cirúrgico, entretanto, o tratamento da obesidade ainda representa um desafio para os clínicos promovendo assim, maior interesse na busca por novas alternativas que auxiliem na perda de peso (NONINO-BORGES; BORGES; SANTOS, 2006)

De acordo com Moraes *et al.* (2014) o trato gastrointestinal abrigam uma densa variedade de microrganismos constituídos de fungos, vírus e principalmente bactérias que diferem de indivíduo para indivíduo. Esse

microrganismos compreende cerca de 90% as bactérias: *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Estudos recentes sugerem que a proporção dessas bactérias diferem na composição da microbiota de magros e obesos (ARUMUGAM *et al.*, 2011).

### Composição da Microbiota intestinal

A flora intestinal varia em sua composição em relação ao genótipo de cada indivíduo, sendo mais importante que longevidade, dieta e idade (HOPKINS; SHARP; MACFARLANE, 2001; ZOETENDAL *et al.*, 2001). Estudos recentes demonstram a diferença das proporções de dois filos de bactérias que compõem a microbiota: os *Bacteroidetes* e as *Firmicutes*, através de experimentos em humanos e ratos.

Em estudos realizados por Backhed *et al.*, (2004) com ratos convencionais e ratos “germ-free”, constatou-se que os ratos convencionais continham gordura corporal superior ao de ratos sem microbiota, mesmo estes ratos apresentando uma ingestão alimentar reduzida em torno de 30%, mas, por outro lado, apresentavam taxa de metabolismo basal maior, realçando ainda mais sua relação com o metabolismo energético.

Posteriormente, em um outro trabalho realizado pelos mesmos pesquisadores, no qual ratos “germ-free” foram submetidos a

colonização, a partir do transplante da microflora intestinal de obesos, acompanhados por 14 dias, revelou que após a colonização com a microbiota de obesos, os ratos “germ-free” apresentavam um considerável elevação na absorção de nutrientes e calorias da dieta, como também um ganho significativo de gordura corporal, mesmo consumido a dieta padrão do tipo ocidental (rica em polissacarídeos e pobre em gordura com 57% e 5%, respectivamente) quando comparados aos transplantados/colonizados com a microflora de magros. Tal alteração deve-se a extração mais eficiente das calorias/energia das fibras alimentares, quando comparados a uma colonização a partir de um transplante de microbiota de camundongos magros para camundongos obesos.

Resultados similares foram obtidos por Diamant, Blaak e Vos (2010), a partir da análise de dois grupos de ratos: “germ-free” e outro com microbiota convencional. Eles perceberam que houve alterações nas proporções dos filos: *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Observaram também que, o grupo de ratos com microbiota possuíam um elevado ganho de peso e uma elevada quantidade de *Firmicutes*, quando comparados ao “germ-free”. As *Firmicutes* estão diretamente associadas à facilidade e maior extração de calorias da dieta,

acarretando em maior peso corporal (LAGE;BRITO, 2012).

Ley *et al.* (2005) com objetivo de demonstrar a relação de alteração da flora intestinal com a obesidade, realizaram um estudo envolvendo ratos geneticamente obesos e ratos magros em acompanhamento por duas semanas. Nesse estudo verificou-se, a partir da comparação entre a microbiota dos obesos com a dos magros que os obesos possuíam 50% menor quantidade de *Bacteroidetes* e, em contrapartida, uma maior proporção de *Firmicutes*. Essa mesma relação foi também observada em seres humanos (SPEZIA *et al.*, 2009).

Esse mesmo resultado foi também obtido, anteriormente, por Backhed *et al.* (2004), em que as microfloras intestinais de ratos obesos e magros, revelaram a prevalência de *Firmicutes* e uma diminuição correspondente de *Bacteroidetes* em obesos. Essa proporção de bactérias também está diretamente associado com a susceptibilidade dos obesos codificarem enzimas que metabolizam fibras dietéticas não digeríveis. Além disso, verificaram uma elevada quantidade de metabolitos microbianos finais de fermentação e uma diminuição de calorias nos dejetos fecais desses animais, supondo assim que a microflora intestinal de camundongos obesos leva a uma extração mais facilitada ou até mesmo mais eficiente

da energia/calorias ingeridas da alimentação (TSUKUMO *et al.*, 2009).

Ley *et al.* (2005) observaram também que os humanos obesos ao perderem peso obtiveram uma redução significativa da quantidade de *Firmicutes*, tornando-os similares a microbiota dos magros. Dessa maneira, estudos realizados com adolescentes obesos submetidos a uma dieta de pouca caloria associada a prática de atividade física, confirmou a relação entre a flora intestinal e o peso corporal, pois obteve-se os seguintes resultados: uma diminuição de *Firmicutes* e um aumento de *Bacteroidetes*, com acarretamento de perda de peso, nesses adolescentes obesos (SANZ; SANTACRUZ; DALMAU, 2009).

Em um teste realizado com 12 indivíduos obesos que foram distribuídos em grupos: um submetido a uma dieta hipocalórica e com consumo de lipídeos limitado, e o outro com dieta com limite de consumo de glicídios, Ley *et al.* (2005) verificou que os indivíduos obesos possuíam um aumento de *Firmicutes* e diminuição de *Bacteroidetes* antes da dieta e que depois da dieta, houve uma diminuição de *Firmicutes* e um aumento de *Bacteroidetes* onde estes estariam relacionados com a perda de peso.

Constatou-se então, que o aumento de *Bacteroidetes*, e consequente diminuição de *Firmicutes* estavam relacionados com a

porcentagem de perda de peso. Estudos demonstraram, que os principais filos bacterianos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* são alterados em obesos em comparação com não obesos. Pessoas obesas mostraram um aumento na população de *Firmicutes* e uma diminuição da população de *Bacteroidetes*. Desta forma, este desequilíbrio dos filos de bactérias intestinais, com uma maior proporção de *Firmicutes*, afetam o metabolismo energético dos seres humanos (LAGE; BRITO, 2012).

### **Metabolismo Energético**

A microbiota intestinal também se encontra relacionada com o balanço energético acarretando grande influência na patogênese da obesidade. Para comprovar tal fato, foi realizado um estudo em ratos denominados “*germ-free*”, ou seja, sem microbiota intestinal. Esses ratos foram submetidos a um transplante da microflora intestinal, no qual a microbiota de ratos normais foi implantada nos ratos “*germ-free*”. Ao final desse estudo, observou-se que, os ratos que receberam a microbiota apresentaram um acréscimo de, aproximadamente, 60% de gordura corporal quando comparados aos ratos “*germ-free*” sem microbiota (SANZ; SANTACRUZ; DALMAU, 2009; BACKHED *et al.*, 2004).

O aumento da nova deposição de gordura acumulada deve-se ao fato de que a colonização da microbiota eleva a capacidade de extração, absorção e armazenamento de energia como gordura nos adipócitos, através de vários mecanismos. Isto acontece porque as bactérias intestinais possuem enzimas e transportadores especializados na quebra de polissacarídeos, correspondentes a parte não digerível, no qual seriam inacessíveis ao organismo humano caso não houvesse a fermentação realizada pelas bactérias (SANZ; SANTACRUZ; DALMAU, 2009; TSUKUMO *et al.*, 2009).

Assim sendo, o trato intestinal humano consegue metabolizar fibras dietéticas complexas, já que a microbiota intestinal é capaz de produzir enzimas que permitem a fermentação/metabolização dos polissacarídeos transformando-os em monossacarídeos e ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) podendo fornecer energia principalmente para as bactérias, assim como podem também servir de substrato energético que corresponde a aproximadamente 10% da energia diária do hospedeiro. Os AGCC correspondem a uma importante fonte de energia sendo também considerado um nutriente para a flora intestinal, favorecendo a adiposidade corporal (MORAES *et al.*, 2014; ROBERFROID *et al.*, 2010; SPEZIA *et al.*,

2009; DELZENNE; CANI, 2007; DE GRAAF *et al.*, 2008).

Em seu estudo, Turnbaugh *et al.* (2006) descreveu que camundongos obesos possuíam uma elevada quantidade de enzimas digestivas capazes de degradar essas fibras dietéticas (polissacarídeos), gerando assim maior quantidade de produtos de fermentação, os AGCC, os quais são nutrientes indiretos, fornecedores de energia para as bactérias.

Recentemente, observou-se que este metabólito microbiano estaria relacionado a ligações com receptores (Gpr41 e Gpr43) acoplados de proteína G (GPCRs) sobre as células epiteliais do intestino. Tais receptores são expressos em diversas células, dentre elas as células do epitélio intestinal e células endócrinas L produtoras do peptídeo YY (PYY), que possui como uma de suas funções reduzir o tempo do transito intestinal. Dessa forma, os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) ao se ligarem a esses receptores promovem o aumento da produção de PYY, hormônio que tem por função reduzir a motilidade intestinal, ocasionando uma maior absorção de nutrientes no lúmen, principalmente de AGCC e monossacarídeos, que são substratos para lipogênese no fígado, ou seja, em sua posterior conversão em gordura no fígado. Também observou-se que, ao serem ativados, os receptores Gpr41 e Gpr43 contribuem para inativação da lipólise

e diferenciação dos adipócitos com consequente aumento do tecido adiposo em animais (ANDRADE *et al.*, 2015; MORAES *et al.*, 2014; RODRIGUES, 2011; DELZENNE; CANI, 2011).

Nesse contexto, verificou também que camundongos deficientes de Gpr41, independente de apresentarem microbiota, demonstraram baixo peso quando comparados aos que continham Gpr41, mesmo em condições alimentares idênticas. Dessa forma, os resultados dos estudos sugerem que a deficiência de Gpr41 esteja vinculada com menor produção de PYY, hormônio que apresenta grande influência na motilidade intestinal, aumentando então o trânsito intestinal e reduzindo a absorção de nutrientes, em especial o AGCC (MORAES *et al.*, 2014; TAZOE *et al.*, 2008; ULVEN, 2012).

Outra ação que evidencia a relação entre a microbiota intestinal no metabolismo energético é o fato da mesma favorecer o desenvolvimento da obesidade por meio de mecanismos complementares: como a redução do *Fasting Induced Adipose Factor* (FIAF) e a inativação da Monofosfato-Adenosina Proteína Quinase (AMP-Q). O FIAF é um inibidor da lipase lipoproteica (LPL) produzido pelo intestino, fígado e tecido adiposo. Ao ser reduzido/suprimido pela microbiota, a atividade da lipase protéica nos

adipócitos é aumentada, promovendo assim, maior absorção dos ácidos graxos e acúmulo de triglicérides nos adipócitos (MORAES *et al.*, 2014; BACKHED *et al.*, 2004).

Backhed *et al.* (2007) verificou em seu estudo que animais com ausência de FIAF, quando comparados com os que possuíam FIAF, submetidos a uma mesma dieta acidental, tiveram como resultado um ganho de peso adicional. Com relação a atividade da AMP-Q, observou-se que esta enzima é inibida pela microbiota reduzindo/suprimindo a oxidação de ácidos graxos muscular, propiciando a adiposidade corporal.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

As proporções de bactérias intestinais são distintas em indivíduos magros e obesos com consequente metabolização diferenciada entre as bactérias interferindo assim no metabolismo energético. Com isso, o acúmulo do tecido adiposo pode estar associado com o tipo de colonização do trato gastrointestinal. Em casos de obesidade haverá uma maior concentração de *Firmicutes* em comparação aos *Bacteroidetes*. Entretanto vale ressaltar que as alterações da microbiota intestinal não estão exclusivamente ligadas a obesidade. Ainda é necessária a realização de estudos que comprovem e elucidem a composição da microbiota intestinal com esta patologia.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, V. L. Â. et al. Obesity and intestinal microbiota. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 25, n. 4, p. 583–589, 2015.
- BACKHED, F. et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germfree mice. **Proc Natl Acad Sci**, v. 104, n. 3, p. 979-84, 2007.
- BACKHED, F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **PNAS**, v. 101, n. 44, p. 15718-15723, 2004.
- BORGES, F. M. et al. O papel da microbiota na modulação da homeostase dos hospedeiros: correlação entre microbioma intestinal e obesidade. **HU Revista**, v. 40, n. 1 e 2, p. 109-118, 2014.
- CANI, P. D.; DELZENNE, N. M. The gut microbiome as therapeutic target. **Pharmacology & Therapeutics**, n. 130, p. 202–212, 2011.
- DE GRAAF, A. A.; VENEMA, K. Gaining insight into microbial physiology in the large intestine: a special role for stable isotopes. **Adv Microb Physiol**, n. 53, p. 73-168, 2008.
- DELZENNE, N. M.; CANI, D. C. Gut microflora as a target for energy and metabolic homeostasis. **Cur Op in Clin Nut and Met Care**, n. 10, p. 729-734, 2007.
- DIAMANT, M.; BLAAK, E. E.; VOS, W. M. Do nutrient gut microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. **Internacional Assoc for the study of obesity**, v. 797, p. 1-10, 2010.
- DIBAISE, J. K. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. **Mayo Clin Proc**, n. 83, v. 4, p. 460-9, 2008.
- DUARTE, A. C. et al. **Bioquímica e Prescrição Nutricional**. Rio de Janeiro. Editora Axcel. p. 18-43, 2005.
- FANDIÑO, J. et al. Cirurgia bariátrica - Aspectos psicológicos e psiquiátricos. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 31, n. 4, p. 199–201, 2004.
- HOPKINS, M. J.; SHARP, R.; MARCFARLANE, G. T. Age and disease related changes in intestinal bacterial populations assessed by cell culture, 16S rRNA abundance, and community cellular fatty acid profiles. **Gut**, n. 48, v.2, p.198-205, 2001.
- LAGE, D. G.; BRITO, G. A. P. DE. A relação da microbiota intestinal com obesidade e resistencia a insulina. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 6, n. 31, p. 31–34, 2012.

LEY, R. E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. **ProcNatlAcadSci USA**, n. 102, v. 31, p. 1100070-5, 2005.

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

PINHEIRO, A. R. O.; FREITAS, S. F. T.; CORSO, A. C. T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade An epidemiological approach to obesity. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 4, p. 523–533, 2004.

PISTELLI, G. C.; COSTA, C. E. M. DA. Bactérias intestinais e obesidade. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 3, n. 1, p. 115–119, 2010.

RODRIGUES, A. Microbiota Intestinal e sua Possível Relação com a Obesidade. **Abeso**, p. 53–55, 2011.

SANZ, Y.; SANTACRUZ, A.; DALMAU, J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y enfermedades metabólicas. **Acta Ped**, v. 67, n. 9, p. 1–9, 2009.

SEGAL, A.; FANDIÑO, J. Indicações e contra-indicações para realização das operações bariátricas. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 24, n. SUPPL. 3, p. 68–72, 2002.

SPEZIA, G. et al. Microbiota intestinal e sua relação com a obesidade. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 3, n. 15, p. 260-297, 2009.

TAZOE, H. et al. Roles of short-chain fatty acids receptors, GPR41 and GPR43 on colonic functions. **J PhysiolPharmacol**, n. 59, v. 2, p. 251-62, 2008.

TSUKUMO, D. M. et al. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 53, n. 2, p. 139–144, 2009.

TURNBAUGH, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increase capacity for energy harvest. **Nature**, n. 444, v. 7122, p. 1027-31, 2006.

ULVEN T. Short-chain free fatty acid receptors FFA2/GPR43 and FFA3/GPR41 as new potential therapeutic targets. **Front Endocrinol**, n. 3, p. 111, 2012.

XU. J.; GORDON J. I. Inaugural Article: Honor thy symbionts. **ProcNatlAcadSci USA**, n. 100, v. 18, p. 10452-9, 2003.

ZOETENDAL, E. G. The host genotypeaffectsthe bacterial community in the

human gastrointestinal tract. **MicrobEcol  
Health Dis**, n. 13, v. 3, p. 129-34, 2001.