

## \_Obesidade e microbioma intestinal: existe correlação?

### *Obesity and intestinal microbiome: is there correlation?*

Ana Serôdio, Ana Rito, Isabel Castanheira

a.filipa.serodio@insa.min-saude.pt

Departamento de Alimentação e Nutrição, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

#### \_Resumo

A obesidade é uma doença multifatorial, em que muitos dos fatores associados ao seu desenvolvimento estão relacionados com o microbioma intestinal (MI). O objetivo deste estudo é apresentar, de uma forma simples e sucinta, os últimos dados publicados na literatura científica que correlacionam obesidade e MI, identificando os fatores que estão subjacentes a essa relação. A pesquisa bibliográfica foi realizada através da base de dados *Pubmed/U.S. National Library of Medicine*. Identificaram-se diversos tipos de fatores que relacionam o MI à obesidade, que vão desde fatores externos a fatores internos, que de alguma forma estão interligados e que se influenciam mutuamente. Os fatores externos encontram-se associados às escolhas individuais (ex.: alimentares – tipo de dieta), hábitos (ex.: horário das refeições, qualidade do sono) e/ou ambiente (ex.: stress, ansiedade) e os fatores internos associados aos processos metabólicos que ocorrem no organismo. Muitos dos fatores identificados têm relação direta ou indireta com os hábitos alimentares, revelando assim o impacto profundo que estes exercem sobre o MI, ao influenciarem a sua composição e funcionalidade.

#### \_Abstract

*Obesity is a multifactorial disease, in which many of the factors associated with its development are related to the intestinal microbiome (IM). The study aims to present the latest papers published on the relationship between obesity and IM, identifying the factors that underlie this relationship in a simple way. The bibliographic search was carried out through the Pubmed/U.S. National Library of Medicine database. Several types of factors were identified that relate the intestinal microbiota to obesity, ranging from external to internal factors, which are somehow interconnected and mutually influencing. External factors are associated with individual choices (e.g.: food – type of diet), habits (e.g.: mealtime, sleep quality) and/or environment (e.g.: stress, anxiety) and internal factors associated with metabolic processes that occur in the body. Many of the factors identified are directly or indirectly related to eating habits, which reveals the profound impact these have on IM, by influencing its composition and functionality.*

#### \_Introdução

A obesidade define-se como uma doença crónica, que requer prevenção e tratamento, na qual ocorre uma excessiva acumulação de gordura corporal prejudicial à saúde (1). A acumulação de gordura corporal, especialmente gordura visceral, assim como as complicações de saúde às quais se encontra associada (doenças cardiovasculares (DCV), diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), cancro, síndrome metabólica, problemas respiratórios, entre outras) são o resultado de uma desregulação da homeostase energética (2) e/ou distúrbios metabólicos que envolvem o microbioma intestinal (MI) (3-4).

O MI é constituído por milhares de espécies microbianas que correspondem a triliões de células, cuja participação no organismo vai muito além da absorção dos nutrientes (5). A disbiose, um desequilíbrio no MI, é uma característica da obesidade, que se traduz numa redução da diversidade das espécies microbianas, com um desequilíbrio entre as proporções de bacteroidetes (que se encontram diminuídos) e firmicutes (que se encontram aumentados), assim como um aumento de microrganismos produtores de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) – Actinobactéria e Proteobactéria (4,6).

#### \_Objetivo

Este estudo tem como objetivo apresentar, de uma forma simples e sucinta, os últimos dados publicados na literatura científica que correlacionam obesidade e microbioma intestinal, identificando os fatores que estão subjacentes a essa relação.

## \_Materiais e métodos

A pesquisa bibliográfica para este estudo foi realizada em 2021, através da base de dados *Pubmed/U.S. National Library of Medicine*, na qual foram efetuadas diferentes pesquisas individuais: uma principal que incluiu os termos “obesity and microbiome”; e outras pesquisas derivadas desta que incluíram os termos “obesity”, “sleep quality and microbiome”, “stress and microbiota”, “stress and obesity” e “intestinal barrier permeability and obesity”.

## \_Resultados

A partir da pesquisa efetuada, foi possível identificar diversos tipos de fatores que relacionam o MI à obesidade, que vão desde fatores externos a fatores internos, que de alguma forma estão interligados e que se influenciam mutuamente (figura 1). Os fatores externos encontram-se associados às escolhas individuais (ex.: alimentares – tipo de dieta), hábitos (ex.: horário das refeições, qualidade do sono) e/ou ambiente

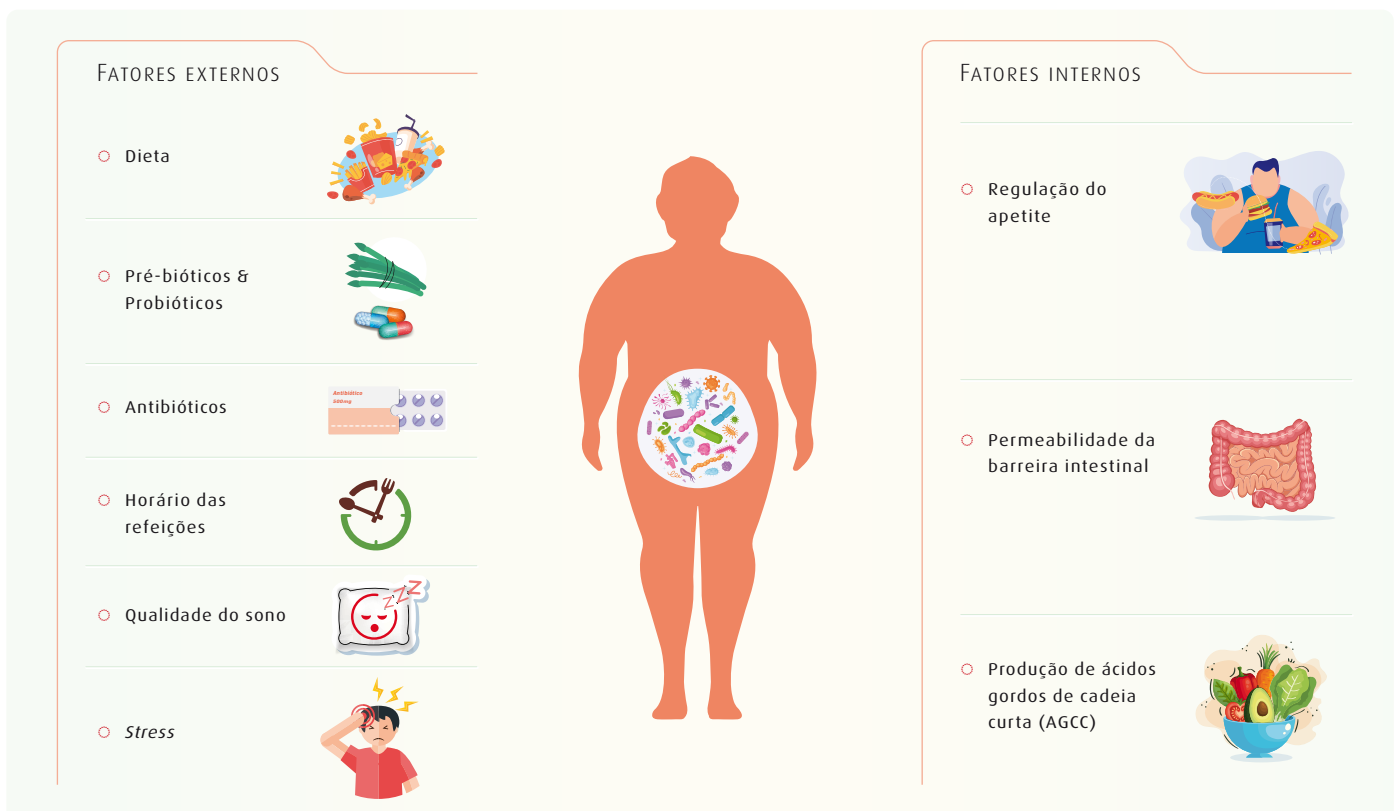
(ex.: stress, ansiedade) e os fatores internos associados aos processos metabólicos que ocorrem no organismo.

A forma como todos estes fatores exercem a sua influência depende da comunicação que existe entre o cérebro e o MI, a qual se processa de forma bidirecional, através de quatro vias principais interligadas entre si: imune, neuronal, endócrina e metabólica (6,7).

### 1. Hábitos alimentares

A qualidade dos hábitos alimentares depende de um controlo adequado da ingestão alimentar. As preferências, necessidades e/ou desejos alimentares do organismo modificam-se conforme o tipo de sinais, provenientes do intestino, que o cérebro recebe e assimila. É por meio do eixo intestino-MI-cérebro que o MI tem o potencial de influenciar as escolhas alimentares, o apetite e a preferência por determinados sabores (8). A própria perceção de sabor alterada pode levar ao consumo de comida reconfortante (geralmente, rica em calorias) e, conseqüentemente, à obesidade (4). Em todo o

Figura 1: ⬇ Fatores que relacionam a obesidade ao microbioma intestinal (MI).



reino animal, o doce da sacarose é um dos sabores mais prazerosos e, ao nível do intestino, os açúcares têm um efeito recompensador “pós-ingestão”, através de uma via sensorial específica utilizada pelo eixo intestino-MI-cérebro (9), tal como demonstram estudos em humanos e ratos recém-nascidos que mesmo nascendo sem cérebro apresentam um gosto inato pela sacarose (10). Contudo, o excesso de sacarose pode resultar em obesidade associada a várias doenças, como DM2 e DCV.

## 2. Consumo de pré e probióticos

Prebióticos são compostos alimentares não digeríveis que, ao serem fermentados pelo MI levam à produção de monossacáridos, AGCC (ou seja, butirato (15%), acetato (60%) e propionato (25%)) e gases (metano e dióxido de carbono) (11).

A maior parte dos alimentos vegetais, além de serem uma fonte de prebióticos, são também ricos em polifenóis que, por sua vez, exercem efeitos prebióticos benéficos para a saúde (12,13), que incluem a defesa contra agentes patogénicos, a modulação imunológica, a absorção de minerais, e efeitos metabólicos e de saciedade (13). Segundo Wagner-Skacel, *et al.* (2020), os prebióticos têm o potencial de aumentar a diversidade e influenciar positivamente a composição do MI, estimulando seletivamente o crescimento de certos microrganismos (14). Sabe-se também que o consumo de vegetais, associado a um maior consumo de fibras, faz parte de uma alimentação saudável na prevenção de várias doenças, nomeadamente, a obesidade (15).

Probióticos são microrganismos vivos que se encontram em diversos alimentos fermentados (iogurte, *kéfir*, *tempeh*, *kimchi*, *kombucha*, *miso*) ou na forma de suplementos e que, quando ingeridos em quantidades adequadas, proporcionam benefícios para a saúde (14). As bifidobactérias e bactérias ácido lácticas são produtoras de acetato e lactato que, por sua vez, serão utilizados por outros microrganismos para produção de butirato e propionato. Algumas bactérias produtoras de butirato, como a *Faecalibacterium prausnitzii* e a *Akkermansia muciniphila* têm sido associadas a um MI com um perfil mais saudável, com efeitos benéficos para a saúde (13,16).

## 3. Antibióticos

Os antibióticos têm um impacto negativo sobre o MI, levando à redução do número de bactérias intestinais e da sua diversidade, que estão associadas a um MI disbiótico (17,18). Os mecanismos pelos quais os antibióticos modulam o ganho de peso nos humanos ainda não são evidentes, contudo estudos em animais revelam dados sólidos. Várias hipóteses têm sido colocadas como resposta aos mecanismos pelos quais os antibióticos modulam o ganho de peso: (i) redução da população bacteriana com efeito metabólico protetor contra a obesidade; (ii) uma extração de energia dos polissacáridos indigeríveis mais eficiente por parte das bactérias intestinais; (iii) desequilíbrio na lipogénese hepática; (iv) alterações metabólicas ao nível da sinalização e (v) decréscimo da imunidade intestinal e da capacidade de defesa (18).

## 4. Horários das refeições

Existe uma relação clara entre o MI e o ciclo circadiano, que determina o relógio biológico humano, na medida em que o metabolismo microbiano pode variar ao longo do dia, exibindo um ritmo próprio que corresponde ao ciclo de alimentação-jejum. Mudanças no relógio biológico provocadas por hábitos alimentares noturnos promovem mudanças na função microbiana (19), com diminuição da sua diversidade que, por sua vez, podem provocar uma disbiose e desequilíbrios metabólicos (20,21) associados à obesidade (4,6).

## 5. Qualidade do sono

Também a qualidade do sono está relacionada com o ciclo circadiano do MI. A restrição do sono associada a uma dieta obesogénica constitui um fator importante para o aparecimento de disbiose e, consequentemente, de obesidade (22).

## 6. Stress

Também o *stress*, muitas vezes manifestado na forma de ansiedade e depressão, tem o potencial de modificar o MI através de diferentes mecanismos associados ao eixo intestino-MI-cérebro, levando, segundo Molina-Torres, *et al.* (2019), a um aumento da permeabilidade intestinal (23). O *stress* pode estimular a produção de hormonas e neuropeptídeos (ex.: leptina, grelina e neuropeptídeo Y), afetando o comportamento alimentar ao induzir o consumo exces-

sivo de alimentos ricos em calorias, gorduras e/ou açúcares, que podem conduzir à obesidade (4,24). Segundo Tomiyama (2019), a própria obesidade pode ser um estado *stressante* devido à alta prevalência de estigma de peso, o que traduz, por si só, um ciclo vicioso entre *stress* e obesidade (25).

### 7. Regulação do apetite

Na presença de determinados metabolitos microbianos e nutrientes, ocorre a libertação de hormonas (como a colecistocinina, CCK) e de peptídeos, que se ligam a recetores presentes no nervo vago, ativando-os e conduzindo informações ao sistema nervoso central (SNC) e/ou ao hipotálamo e tronco cerebral, responsáveis pela regulação do apetite, no sentido do aumento da saciedade e como indicativo do fim da refeição (26-28).

### 8. Permeabilidade da barreira intestinal (PBI)

A PBI encontra-se associada ao sistema imunológico ao impedir o acesso de bactérias potencialmente patogénicas e eventual competição por nutrientes e adesão, evitando assim um processo inflamatório (4), através da produção de citocinas pelas células imunológicas (7). Segundo Allam-Ndoul, *et al.* (2020), existe uma correlação entre uma barreira intestinal disfuncional e a obesidade. De acordo com o mesmo estudo, algumas bactérias gram-negativas possuem um lipopolissacárido (LPS) responsável por desencadear um processo de inflamação, observando-se maiores níveis de LPS com uma leve inflamação dos tecidos periféricos nos casos de obesidade (29).

### 9. Produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC)

A produção de AGCC influencia o metabolismo humano, de uma forma geral, e o metabolismo energético, em particular (7). A absorção de alguns AGCC, como o acetato e o propionato, é feita através da veia porta, servindo posteriormente como substrato no metabolismo dos lípidos, glicose e colesterol. Entre múltiplas funções, os AGCC, juntamente com o MI, desempenham um papel importante na modulação dos sinais neurológicos que regulam a saciedade e os comportamentos alimentares (30), cujo desequilíbrio está fortemente associado à obesidade.

### \_Conclusões

À guisa de conclusão, com este estudo foi possível perceber a existência de uma relação evidente entre a obesidade e o microbioma intestinal (MI) e a contribuição de cada um dos fatores que os relacionam. O facto de muitos dos fatores identificados terem relação direta ou indireta com os hábitos alimentares, permite compreender o impacto profundo que estes exercem sobre o MI, ao influenciarem a sua composição e funcionalidade.

Em termos de perspetivas futuras, a promoção de uma dieta equilibrada e saudável aliada ao uso de probióticos no combate à obesidade e outro tipo de doenças associadas aos hábitos alimentares, poderá vir a ser uma realidade à medida que cresce a compreensão acerca dos mecanismos metabólicos que correlacionam obesidade e MI. Desta forma, os probióticos poderão vir a ser uma contribuição valiosa para uma prática clínica de sucesso pelos profissionais de saúde, nomeadamente, pelos nutricionistas.

### Referências bibliográficas:

- (1) Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, et al. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. *Andrologia*. 2021 Feb;53(1):e13617. <https://doi.org/10.1111/and.13617>
- (2) Tchang BG, Saunders KH, Igel LI. Best Practices in the Management of Overweight and Obesity. *Med Clin North Am*. 2021 Jan;105(1):149-74. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.08.018>
- (3) Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, et al. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-Pathophysiology and Therapeutic Strategies. *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(2):573-599. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.057>
- (4) Ballini A, Scacco S, Boccellino M, et al. Microbiota and Obesity: Where Are We Now? *Biology (Basel)*. 2020 Nov 25;9(12):415. <https://doi.org/10.3390/biology9120415>
- (5) Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2021 Jan;19(1):55-71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>
- (6) Leigh SJ, Morris MJ. Diet, inflammation and the gut microbiome: Mechanisms for obesity-associated cognitive impairment. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Jun 1;1866(6):165767. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165767>
- (7) Norris V, Molina F, Gewirtz AT. Hypothesis: bacteria control host appetites. *J Bacteriol*. 2013 Feb;195(3):411-6. <https://doi.org/10.1128/JB.01384-12>
- (8) van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, et al. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *J Nutr*. 2017 May;147(5):727-45. <https://doi.org/10.3945/jn.116.240481>
- (9) Tan HE, Sisti AC, Jin H, et al. The gut-brain axis mediates sugar preference. *Nature*. 2020 Apr;580(7804):511-516. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2199-7>

artigos breves\_ n. 8

- (10) Grill HJ, Norgren R. Chronically decerebrate rats demonstrate satiation but not bait shyness. *Science*. 1978 Jul 21;201(4352):267-9. <https://doi.org/10.1126/science.663655>
- (11) Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, et al. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients*. 2019 Oct 7;11(10):2393. <https://doi.org/10.3390/nu11102393>
- (12) Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 2017 Sep 15;9(9):1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
- (13) Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;16(10):605-616. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>
- (14) Wagner-Skacel J, Dalkner N, Moerkl S, et al. Sleep and Microbiome in Psychiatric Diseases. *Nutrients*. 2020 Jul 23;12(8):2198. <https://doi.org/10.3390/nu12082198>
- (15) Anderson JW, Baird P, Davis RH Jr, et al. Health benefits of dietary fiber. *Nutr Rev*. 2009 Apr;67(4):188-205. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2009.00189.x>
- (16) Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes*. 2017 Mar 4;8(2):172-184. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1290756>
- (17) Fassarella M, Blaak EE, Penders J, et al. Gut microbiome stability and resilience: elucidating the response to perturbations in order to modulate gut health. *Gut*. 2021 Mar;70(3):595-605. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321747>
- (18) Leong KSW, Derraik JGB, Hofman PL, et al. Antibiotics, gut microbiome and obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Feb;88(2):185-200. <https://doi.org/10.1111/cen.13495>
- (19) Kaczmarek JL, Thompson SV, Holscher HD. Complex interactions of circadian rhythms, eating behaviors, and the gastrointestinal microbiota and their potential impact on health. *Nutr Rev*. 2017 Sep 1;75(9):673-82. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux036>
- (20) Ringseis R, Gessner DK, Eder K. The Gut-Liver Axis in the Control of Energy Metabolism and Food Intake in Animals. *Annu Rev Anim Biosci*. 2020 Feb 15;8:295-319. <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021419-083852>
- (21) Mazzoli R, Pessione E. The Neuro-endocrinological Role of Microbial Glutamate and GABA Signaling. *Front Microbiol*. 2016 Nov 30;7:1934. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01934>
- (22) Matenchuk BA, Mandhane PJ, Kozyskyj AL. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep Med Rev*. 2020 Oct;53:101340. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101340>
- (23) Molina-Torres G, Rodriguez-Arrastia M, Roman P, et al. Stress and the gut microbiota-brain axis. *Behav Pharmacol*. 2019 Apr;30(2-3Spec Issue):187-200. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000478>
- (24) Bremner JD, Moazzami K, Wittbrodt MT, et al. Diet, Stress and Mental Health. *Nutrients*. 2020 Aug 13;12(8):2428. <https://doi.org/10.3390/nu12082428>
- (25) Tomiyama AJ. Stress and Obesity. *Annu Rev Psychol*. 2019 Jan 4;70:703-18. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102936>
- (26) Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Front Neurosci*. 2018 Feb 7;12:49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>
- (27) Panduro A, Rivera-Iñiguez I, Sepulveda-Villegas M, et al. Genes, emotions and gut microbiota: The next frontier for the gastroenterologist. *World J Gastroenterol*. 2017 May 7;23(17):3030-42. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i17.3030>
- (28) Latorre R, Sternini C, De Giorgio R, et al. Enteroendocrine cells: a review of their role in brain-gut communication. *Neurogastroenterol Motil*. 2016 May;28(5):620-30. <https://doi.org/10.1111/nmo.12754>
- (29) Allam-Ndoul B, Castonguay-Paradis S, Veilleux A. Gut Microbiota and Intestinal Trans-Epithelial Permeability. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 3;21(17):6402. <https://doi.org/10.3390/ijms21176402>
- (30) Shanahan F, Ghosh TS, O'Toole PW. The Healthy Microbiome-What Is the Definition of a Healthy Gut Microbiome? *Gastroenterology*. 2021 Jan;160(2):483-494. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.057>