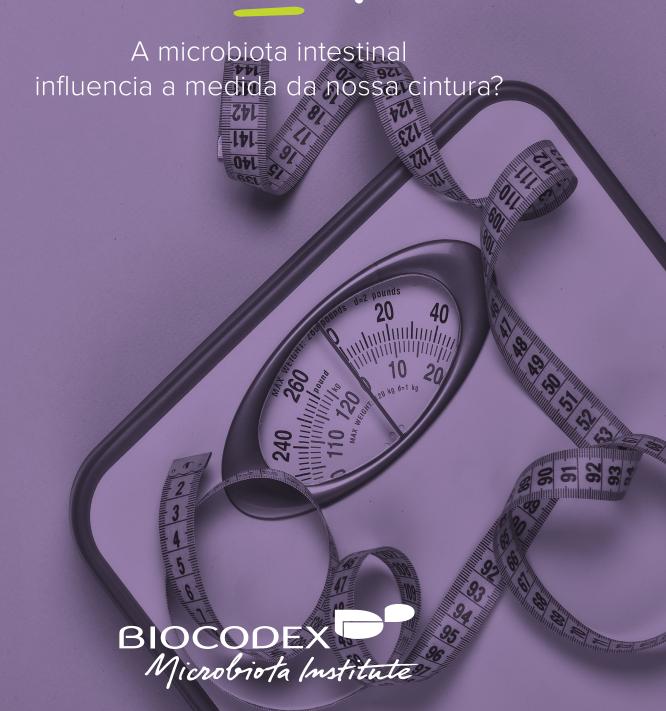
Shesidade e excesso de peso





1. OBESIDADE E EXCESSO DE PESO ESTÃO ESPALHADAS POR TODO O MUNDO

Um fator de risco para múltiplas doenças... com origens que não são simples de perceber p3

2. MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE: O OVO OU A GALINHA?

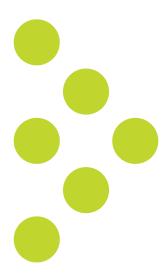
Há relação entre a microbiota intestinal e o peso? p5

Disbiose, um ciclo vicioso p5

3. INTERVENÇÃO NA MICROBIOTA INTESTINAL: EFICAZ PARA EMAGRECIMENTO?

Rever urgentemente o prato p8
Probióticos, uma pista com futuro? p9
E quanto aos prebióticos? p10
Um transplante... invulgar! p10
Opinião de perito:
Prof. Patrice D. Cani p11

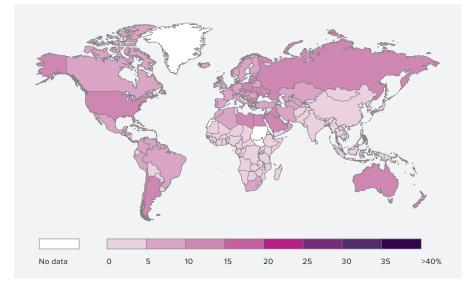
OBESIDADE E EXCESSO DE PESO ESTÃO ESPALHADAS POR TODO O MUNDO



afirmava Hipócrates, o pai da medicina moderna. E a obesidade parece não escapar ao ditado. Embora esta epidemia esteja certamente ligada à "comida de plástico" e aos estilos de vida sedentários, as suas potenciais ligações com outros fatores (incluindo a microbiota intestinal) estão a ser investigadas. Três vezes mais numerosas atualmente do que em 1975¹, as pessoas suas vítimas são ainda demasiadas vezes acusadas de falta de força de vontade e estigmatizadas pelas nossas sociedades normalizadas. Trata-se de um raciocínio simplista que tem provavelmente dificultado desde há muito tempo a gestão deste flagelo global, causador de graves consequências socioeconómicas e que constitui o primeiro fator de risco de morte prematura relacionado com o estilo de vida, à frente do tabagismo¹.

a PERCENTAGEM DE ADULTOS OBESOS EM 1975

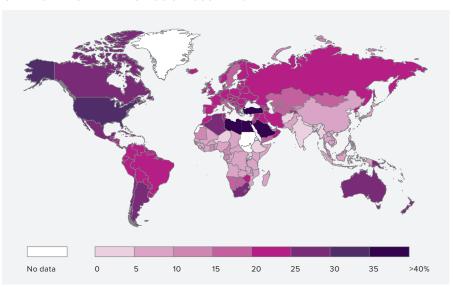




Aumento no número de casos de obesidade adulta ao longo dos anos. Percentagem de adultos obesos por país em 1975 (parte a) e 2014 (parte b). O número de adultos obesos aumentou consideravelmente entre 1975 e 2014.

Base de dados do Observatório Mundial da Saúde

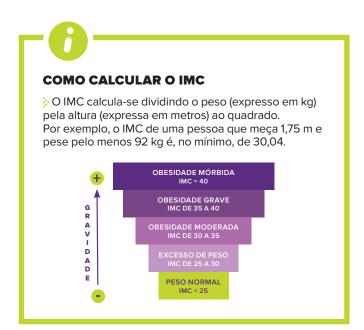
b PERCENTAGEM DE ADULTOS OBESOS EM 2014



¹ Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(5):288-298.







Numa altura em que se morre mais, em todo o mundo, de excesso de alimentação do que de subnutrição, a obesidade define-se como uma acumulação excessiva de gorduras no organismo¹. É caraterizada por um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30. Entre 1975 e 2014, a proporção mundial de adultos obesos disparou 7,6% nos homens e 8,5% nas mulheres¹. No entanto, estes dados mascaram disparidades significativas: no Japão, menos de 4% dos adultos são obesos, enquanto essa proporção é 10 vezes mais elevada nos Estados Unidos¹. Embora quase nenhum país tenha escapado a esta pandemia (determinadas regiões do mundo apresentam aumentos particularmente pronunciados), apenas o Japão, a Coreia do Norte e alguns países da África subsaariana se mantêm com baixas prevalências de obesidade1.

Um fator de risco para múltiplas doenças...

Nem todas as consequências do excesso de peso são percetíveis à primeira vista. No entanto, a ciência suporta que: as pessoas obesas apresentam maior risco de desenvolver outras patologias² (perturbações metabólicas como a diabetes tipo 2, as doenças cardiovasculares, a depressão, determinados cancros, etc.) e, no homem, o excesso de peso provoca problemas urinários ou de ereção, acompanhados de um grande impacto sobre a sua qualidade de vida4. No total, os indivíduos em causa têm uma esperança de vida reduzida em 7 anos em comparação com os com peso normal⁴.

...com origens que não são simples de perceber

Demasiadas calorias absorvidas - gorduras e açúcares em particular - em comparação com o dispêndio energético real: esta é a principal causa, até agora é conhecida, da obesidade e do excesso de peso^{1,5}. No entanto, por vezes, a adoção de comportamentos positivos (alimentação saudável, atividade física, etc.) não é suficiente para se reduzir o excesso de peso1. Quais são então as causas ocultas?

Hereditariedade

A genética, em primeiro lugar: programados para suportarem situações difíceis (fome, por exemplo), os seres humanos herdaram um património que promove a sua capacidade de armazenarem calorias¹. Trabalhos em ratos e seres humanos sugerem até que a obesidade, inclusivamente nas suas formas graves, poderá ser 40 a 70% hereditária1. Mas estas formas de origem genética, por si só, não podem explicar a epidemia a que estamos a assistir.

Ambiente "obesogênico"

Os genes podem também ser influenciados pelo ambiente. Uma vez que este influencia profundamente os nossos comportamentos, certamente que desempenha igualmente um papel importante na nossa constituição física. E o aumento das taxas de obesidade nos últimos 50 anos tem coincidido com a evolução do nosso estilo de vida: excesso brutal de gorduras, açúcares e sal em pratos industriais, petiscos e «comida de plástico»; alteração das nossas atividades profissionais e de lazer; sedentarismo e inatividade física; falta ou má qualidade do sono; stress social¹, etc. Um contexto de vida quotidiana que ao longo tempo, poderá causar alterações genéticas hereditárias que predispõem as gerações futuras para um maior risco de obesidade: são mistérios daquilo a que se chama "epigenética"1...

Comunicação intestino-cérebro distorcida

Por fim o intestino, verdadeiro «segundo cérebro», dialoga com a nossa massa cinzenta através de uma linha de comunicação que monitoriza o metabolismo, ou seja, o equilíbrio entre perdas e ganhos energéticos⁶. Quando tem "bugs", como nas pessoas obesas, torna-se incapaz de regular o apetite, a saciedade e o armazenamento de energia^{7,8}. Estudos científicos em animais, demonstraram que ratos sem microbiota intestinal e sujeitos a uma dieta rica em gordura não ganham peso. Nos animais com flora intestinal, pelo contrário, a mesma dieta faz com que ganhem peso⁷. Mais surpreendente, se for enxertada num rato magro a flora de outro obeso, este engorda.⁷ Causa ou consequência? A investigação não consegue responder de momento, tal como quanto aos mecanismos envolvidos^{5,8}.

⁷ Lee Clare J et al. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. Ann N Y Acad Sci. 2020;1461(1):37-52. 8 Torres-Fuentes C et al. The microbiota-gut-brain axis in obesity, Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Oct;2(10):747-756.





² Bangladesh, Butão, Índia, Nepal e Paquistão, Indonésia, Filipinas, Malásia, Vietname, Tailândia, Sri Lanka, Belize, Cuba, República Dominicana, Porto Rico, Argentina, Brasil, Chile, Paraquai, Uruquai

³ Abenavoli L et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics, Nutrients, 2019 Nov 7;11(11), pii: E2690.

⁴ Barathikannan K et al. Gut Microbiome Modulation Based on Probiotic Application for Anti-Obesity: A Review on Efficacy and Validation. Microorganisms. 2019 Oct 16:7(10). pii: E456.

⁵ Maruvada P et al. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. *Cell Host Microbe*. 2017 Nov 8;22(5):589-599. 6 Cerdó T et al. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. Nutrients. 2019 Mar 15;11(3). pii: E635.

MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE: O OVO OU A GALINHA?



s 100 biliões de microrganismos (bactérias, vírus e fungos) alojados pelo tubo digestivo participam ativamente na correta assimilação dos alimentos pelo nosso organismo, mas se a dieta for demasiado rica em açúcares e gorduras, o nosso equilíbrio energético é posto em causa. Também desequilibrado por sua vez (menos rico e diversificado), o ecossistema microbiano do intestino deixa de poder regular o excesso de energia absorvida e passa a contribuir para a manutenção desse desequilíbrio.

Há relação entre a microbiota intestinal e o peso?

O trato digestivo está repleto de bactérias, vírus e fungos. Entre eles, os dois principais filos bacterianos (Bacteroidetes e Firmicutes, incluindo os lactobacilos) representam quase 90% das bactérias da microbiota³. Os restantes 10% são constituídos por proteobactérias (incluindo Escherichia coli, que se sabe ser por vezes nefasta) e actinobactérias, entre as quais as benéficas bifidobactérias³. Uma microbiota equilibrada contribui para um estado saudável e desempenha várias funções: ajuda a digestão e o bom funcionamento das células intestinais, interage com o sistema imunitário, impede as moléculas e os organismos nocivos de atravessarem a mucosa intestinal e, finalmente, comunica com o cérebro. Nas pessoas obesas ou com excesso de peso, de facto, a flora está desequilibrada (disbiose): é globalmente menos rica e diversificada9 e conta com menos de bactérias «boas» como a Akkermansia muciniphila e as bifidobactérias, e com mais bactérias potencialmente nocivas que contribuem para o ganho de peso através de mecanismos ainda mal compreendidos9.



Disbiose, um ciclo vicioso

Seja como causa ou como consequência, a microbiota intestinal desempenha um papel na obesidade; quando está alterada, há múltiplas repercussões que implicam perturbações ao nível da digestão, do sistema de defesa e da sua capacidade de comunicar com o cérebro para controlar a fome⁸. Tais perturbações propiciam, por seu turno, que se mantenha a disbiose da microbiota intestinal⁹. Mais do que uma doença metabólica, a obesidade será, portanto, uma patologia do cé-

rebro e do sistema imunitário que se manifesta através de um comportamento alimentar anormal, no qual participará a microbiota intestinal^{3,4,8,10}. Vamos explicar!



9 Mulders RJ et al. Microbiota in obesity: interactions with enteroendocrine, immune and central nervous systems. Obes Rev. 2018 Apr;19(4):435-451 10 Rastelli M et al. Gut Microbes and Health: A Focus on the Mechanisms Linking Microbes, Obesity, and Related Disorders. Obesity (Silver Spring). 2018 May;26(5):792-800.





Obesidade e excesso de peso

A PESSOA E A SUA MICROBIOTA INTESTINAL, UMA RELAÇÃO COMPLEXA

Digestão e Metabolismo



MICROBIOTA EQUILIBRADO

- Facilita a digestão das gorduras e a sua absorção pelo intestino^{4,7}
- Contribui para o aumento do dispêndio de energia e para o equilíbrio entre as calorias ganhas e dispendidas^{4,7}
- Ajuda a assimilar os alimentos não digeríveis (como as fibras) e a transformá-los em fontes de energia para o organismo, os designados «ácidos gordos de cadeia curta» (ou AGCC)^{6,7}

MICROBIOTA ALTERADO

- Altera o controlo do armazenamento de gorduras⁶
- Aumenta excessivamente a recuperação da energia fornecida pelos alimentos consumidos^{3,7,9}
- Perturba a capacidade de compensação da taxa de açúcar no sangue⁶

Barreira intestinal e imunidade

MICROBIOTA EQUILIBRADA

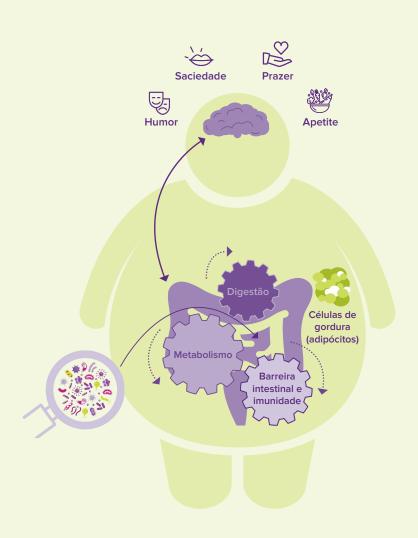
- Promove a impermeabilidade e o bom funcionamento da barreira intestinal⁹
- Impede a passagem de moléculas nocivas do intestino para a corrente sanguínea9



MICROBIOTA ALTERADA

- Altera a impermeabilidade da barreira intestinal⁹
- Permite a passagem de moléculas nocivas do intestino para a corrente sanguínea^{6,10}
- Leva o sistema imunológico a desencadear uma inflamação para proteger o organismo^{9,10}
- Contribui para a manutenção de uma inflamação de baixa intensidade, mas constante^{9,10}
- Provoca uma cascata de eventos que levam a um agravamento da taxa de açúcar no sangue e de gorduras no fígado e ao aumento de peso^{3,6,7,10}...





Eixo intestino-cérebro

MICROBIOTA EQUILIBRADA

- Torna mais fluida a comunicação entre o intestino e o cérebro, em particular através de moléculas «sinal» (incluindo «AGCC» e «neurotransmissores»)^{3,4,10}
- Ajuda o cérebro a regular o equilíbrio energético, o apetite e a saciedade³
- Controla o humor e o comportamento alimentar, agindo sobre os circuitos cerebrais da recompensa e do prazer^{8,10}
- Analisa mensagens do cérebro e procede, em correspondência, aos ajustes necessários^{8,9,10}

MICROBIOTA ALTERADA

- Altera a comunicação entre o intestino e o cérebro^{8,9,1}
- Interfere nas mensagens enviadas para o circuito cerebral da recompensa, criando um déficit de prazer^{8,9,10}
- Contribui para reduzir a sensação de saciedade^{8,9,10}
- Contribui para estimular o apetite^{8,9,10}

AGCC: ácidos gordos de cadeia curta, fonte de energia (combustível) do corpo humano

Neurotransmissores: moléculas específicas que permitem a comunicação entre os neurónios e as bactérias da microbiota



INTERVENÇÃO NA MICROBIOTA INTESTINAL: EFICAZ PARA O EMAGRECIMENTO?



azer desaparecer os quilos a mais reequilibrando a microbiota, será uma esperança ao nosso alcance? Talvez, pelo menos desde que se compreenda melhor como a alimentação, os pró e prebióticos ou o transplante de microbiota fecal (TMF) influenciam o ecossistema microbiano intestinal. Embora ainda não esteja ganha, a guerra contra a obesidade está efetivamente declarada!

Rever urgentemente o prato

O principal fator de risco de obesidade, a alimentação, é a também principal alavanca de controlo da microbiota. Como é óbvio, o intestino é modelado pelas nossas preferências alimentares, por exemplo: maior variedade de bactérias nos omnívoros do que entre os vegetarianos, predominância de certas espécies específicas entre os entusiastas das gorduras e das proteínas de origem animal, etc³. Em teoria, a «cura» parece ser elementar... Falso! As respostas variam de uma pessoa para outra, e apesar de numerosos estudos, nenhuma ligação definitiva foi estabelecida, até ao momento, entre intervenções sobre a flora e os resultados na peso¹¹. Segundo alguns autores, a variabilidade das

respostas a uma dieta dever-se-ão à composição inicial da nossa microbiota intestinal^{7,11}; para outros, esta permitirá mesmo que se preveja o seu sucesso⁷. Uma coisa é certa no meio desta controvérsia: devemos fazer uma alimentação equilibrada, mesmo que não sejamos todos iguais no que respeita a ganhar ou perder peso!





Cirurgia bariátrica

Entre os tratamentos que se oferecem aos pacientes que sofrem de obesidade mórbida, um dos mais eficazes é a cirurgia bariátrica. Esta consiste em reduzir o volume do estômago ou parte do intestino delgado¹¹. Além da perda de peso, o tratamento exerce impacto sobre a microbiota intestinal^{7,9}. Os investigadores pensam mesmo que a microbiota alterada após a cirurgia poderá ser diretamente responsável pela diminuição da massa adiposa e por uma redução da capacidade do hospedeiro para utilizar os alimentos como combustível9.

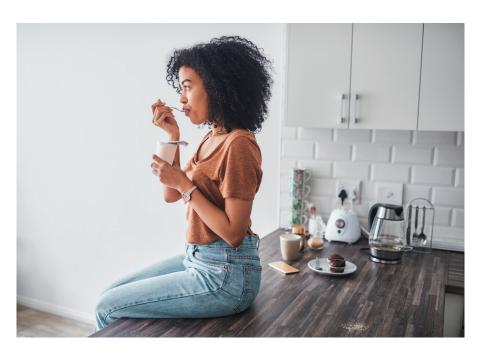
11 Seganfredo FB et al. Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review. Obes Rev. 2017 Aug;18(8):832-851.





Probióticos, uma pista com futuro?

Os probióticos são «microrganismos vivos (bactérias, leveduras) que, quando ingeridos em quantidades adequadas, têm um efeito benéfico para a saúde do hospedeiro^{12,13}». Encontram-se nos alimentos fermentados (iogurte, kefir, chucrute, etc.), e sob a forma de medicamentos ou suplementos alimentares. A sua capacidade de restaurar o equilíbrio da microbiota torna-os candidatos promissores para a luta contra a obesidade³. Para se observarem os seus efeitos sobre a perda de peso, a capacidade de regular os níveis de açúcar no sangue apesar de uma dieta rica em gorduras, a sensação de saciedade, a diminuição do índice de massa corporal (IMC), a redução da massa adiposa, etc., examinaram-se ratos de laboratório sob todos os ângulos, após terem ingerido probióticos^{3,4,6,14,15}. Eis algumas das conclusões: determinados lactobacilos, bifidobactérias, outras bactérias de nome difícil (Akkermansia, Hafnia, Pediococcus, Bacteroides, etc.) e ainda uma levedura salientaram-se positivamente do conjunto. Estes probióticos contribuirão para melhorar o perfil metabólico e para a redução do aumento de peso nos ratos^{6,14,15}. Um deles tem um efeito promissor de ini-



bição do apetite e promoção a sensação de saciedade^{14,15}. Há menos dados em humanos, e apenas probióticos específicos demonstraram ter impacto no peso, no IMC, na circunferência da cintura, na massa adiposa e no perfil metabólico^{3,4,6}.





¹⁵ Legrand R et al. et al. Commensal Hafnia alvei strain reduces food intake and fat mass in obese mice-a new potential probiotic for appetite and body weight management. Int J Obes (Lond). 2020;44(5):1041-1051.w





¹² Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. (2001). http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf

¹³ Hill C et al. Expert consensus document. The International Scientific for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;11(8):506-514.

¹⁴ Lucas N et al. Hafnia alvei HA4597 Strain Reduces Food Intake and Body Weight Gain and Improves Body Composition, Glucose, and Lipid Metabolism in a Mouse Model of Hyperphagic Obesity. Microorganisms. 2019;8(1):35.



E quanto aos prebióticos?

O mesmo acontece quanto aos prebióticos, que são hidratos de carbono não digeríveis presentes nos legumes, cereais integrais, leguminosas, tubérculos, frutas, frutos de casca rija, ervas, especiarias, etc., e servem para alimentar as bactérias «boas» e as fazer proliferar em detrimento das más. Embora as suas vantagens para neutralizar a obesidade estejam amplamente comprovadas em laboratório, os ensaios no ser humano apresentam resultados divergentes⁶. Alguns prebióticos induziram uma diminuição significativa do peso, do IMC e da medida da cintura em adultos com excesso de peso ou obesos, mas outros, em contrapartida, não tiveram qualquer efeito⁶. Em geral, os estudos destacam o efeito dos prebióticos sobre a saciedade⁷, que não se traduz também, infelizmente, numa perda de peso⁶. Embora os prebióticos constituam uma encorajadora pista para investigação, é ainda prematuro recomendá-los para o tratamento da obesidade e do excesso de peso, afirmam os especialistas6.



Um transplante... invulgar!

Há um outro método que poderá ser muito promissor: o transplante de microbiota fecal (TMF) ou transplante de fezes¹6. Reservado atualmente a uma única indicação muito longínqua da obesidade (a infeção recorrente por *Clostridium difficile*), consiste, em transferir os microrganismos contidos nas fezes de um dador com um IMC normal para um recetor obeso, no sentido de «corrigir» a sua flora¹7. O potencial desta abordagem está atualmente a ser estudado por várias equipas de investigação, que observam os efeitos no reequilíbrio da microbiota intestinal, no comportamento alimentar e na utilização correta dos recursos energéticos em termos de calorias ingeridas¹7.



¹⁷ Microrganismos vivos (bactérias, leveduras) que, quando ingeridos em quantidades adequadas, têm um efeito benéfico para a saúde do hospedeiro. Encontram-se nos alimentos fermentados (iogurte, kefir, chucrute, etc.), e sob a forma de medicamentos ou suplementos alimentares.





¹⁶ Lee P et al. Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT). Diabetes Obes Metab. 2019;21(3):479-490.



Embora o estudo da microbiota intestinal abra novos caminhos no domínio das terapêuticas da obesidade, é necessário ter cautela: esta abordagem será «um tratamento entre outros», adverte Dr. Patrice D. Cani, codiretor da unidade de Metabolismo e Nutrição do Louvain Drug Research Institute da Universidade Católica de Lovaina (Bruxelas, Bélgica).

Será que estamos condenados a manter os nossos quilos a mais?

Em geral, acreditar numa cura milagrosa é uma desilusão; nenhum tratamento pode vencer a obesidade sem a participação ativa do interessado (dieta, atividade física, etc.) e um tratamento integrado e personalizado. É que a obesidade é um processo complexo, longo e que depende de múltiplos fatores envolvidos, e a microbiota intestinal é um deles. Dito isto, pretender que o desequilíbrio do ecossistema microbiano conduza inevitavelmente à obesidade (ou melhor, que o seu equilíbrio assegura um peso normal) é um erro. Tentar equilibrar as nossas microbiotas é no entanto, uma iniciativa correta que se integra numa terapia abrangente e personalizada dos pacientes.

O MEU LEMA É « IN GUT WE TRUST ».,,

Agirmos por iniciativa própria sobre a nossa microbiota é arriscado?

De um ponto de vista estritamente clínico, a abordagem é relativamente segura, desde que se limite aos probióticos¹¹ cujos efeitos avançados se baseiam em provas científicas e dos quais a composição bacteriana é conhecida (lactobacilos e bifidobactérias, por exemplo). Porque considerar que todos os probióticos são equivalentes é errado; a especificidade da ou das bactérias utilizadas desempenha um papel crucial na sua ação. Finalmente, é necessário promover também o

consumo de prebióticos¹8, mas acima de tudo evitar doses demasiado elevadas se não estivermos habituados, sob o risco de sofremos efeitos secundários desagradáveis (inchaço, diarreia, dor intestinal, etc.). Efetivamente, o maior risco é de ordem psicológica: o de ficarmos dececionados se as promessas não forem cumpridas!

Transplante de microbiota intestinal: promessa excessiva?

Os trabalhos atualmente em curso sobre o assunto são múltiplos. Alguns constatam que o transplante de microbiota não terá qualquer efeito na obesidade, ou que poderá promover uma melhoria transitória da capacidade de estabilizar o açúcar no sangue. São resultados à priori dececionantes, mas ricos em ensinamentos: sabe-se agora que é necessário que a microbiota do doador seja compatível com a do destinatário; sabe-se também que algumas pessoas são mais recetivas do que outras ao transplante (bem como à mudança de regime alimentar), em função da composição inicial da sua microbiota. Em todo o caso, melhorarmos a nossa saúde visando a microbiota intestinal é uma pista de eleição, desde que decidamos agir de forma razoável e observar as recomendações médicas e nutricionais. Pessoalmente, estou convencido disso, porque o meu lema é «In gut we trust».

Obesidade e excesso de peso

A MICROBIOTA INTESTINAL INFLUENCIA A MEDIDA DA NOSSA CINTURA?

Verdadeiro flagelo mundial, a obesidade aumentou drasticamente em apenas 30 anos. Atualmente já quase não poupa nenhuma região do mundo, e a mortalidade causada pelo excesso de alimentação já excede a causada pela falta de alimentos.

Demasiadas gorduras, demasiados açúcares, atividade física insuficiente... A doença é ainda muitas vezes associada à "comida de plástico" e ao estilo de vida sedentário. Mas há outros fatores, menos conhecidos, que podem também pesar na balança: a hereditariedade, o enquadramento da vida quotidiana e acima de tudo, uma falha na comunicação entre o nosso cérebro e o nosso intestino.

Em ligação com a nossa massa cinzenta a armada de microrganismos alojados na nossa barriga terá assim, impacto nos nossos comportamentos alimentares (apetite, sensação de saciedade, humor, circuitos cerebrais de recompensa, etc.), no nosso metabolismo (armazenamento de gordura, taxa de açúcar no sangue, etc.), na imunidade (permanência da inflamação) e na impermeabilidade da nossa barreira intestinal.

Vigiar o que comemos é indispensável qualquer que seja a abordagem adotada. A cirurgia bariátrica apresenta bons resultados nas formas mais graves da doença. No entanto, há atualmente novas abordagens e num futuro próximo podemos atuar de forma personalizada sobre a microbiota.





