

# Conexões viscerais

Mudança no perfil da microbiota intestinal favorece o desenvolvimento de diabetes e obesidade

TEXTO **Ricardo Zorzetto**

ILUSTRAÇÃO **Larissa Ribeiro**

Cada pessoa traz em si um universo. Literalmente. Calcula-se que o corpo humano seja formado por 75 trilhões de células e que abrigue um número 10 vezes maior de bactérias, um bom tanto delas (cerca de 100 trilhões) nos intestinos. Esses dados não são novos, mas só recentemente passaram a despertar o interesse da ciência e da medicina. Por muito tempo se acreditou que a convivência com os inquilinos microscópicos fosse benéfica para as bactérias e seus hospedeiros na maior parte das vezes. Ou ainda que, no máximo, não favorecesse nem prejudicasse qualquer dos lados. Essa ideia de coexistência pacífica, no entanto, começou a mudar nos últimos anos quando surgiram estudos mostrando que a intimidade contínua – e, é necessário que se diga, inevitável – pode em alguns casos trazer consequências indesejáveis. Pelo menos, para o hospedeiro.

Um estudo publicado em dezembro passado por pesquisadores brasileiros na revista *PLoS Biology* está chamando a atenção de muita gen-

te – teve 11 mil acessos em menos de três meses – por evidenciar uma situação em que as bactérias dos intestinos podem causar prejuízos para o organismo humano. A equipe do médico Mário Abdalla Saad, da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), demonstrou que um determinado grupo de bactérias intestinais pode, em certas situações, iniciar um desequilíbrio metabólico que quase sempre leva ao que se tornou em apenas duas ou três décadas um dos mais importantes problemas de saúde pública do mundo: o desenvolvimento de diabetes e obesidade, que atingem, respectivamente, 350 milhões e 500 milhões de pessoas.

A alteração que antecede o diabetes e o ganho excessivo de peso é o que os médicos chamam de resistência à insulina. Quando a resistência à insulina se instala, o corpo deixa de usar de maneira adequada o hormônio que permite às células dos músculos e de outros tecidos retirar o açúcar (glicose) do sangue e convertê-lo em energia ou estocá-lo para usar mais tarde. Em experimentos com camundongos, a equipe de Saad verificou que por trás da resistência à insulina podem estar as bactérias do filo Firmicutes, grupo que reúne dezenas de espécies e, ao lado de outros grupos de bactérias, constitui a microbiota intestinal.

O aumento da proporção de Firmicutes na microbiota parece influenciar o surgimento de diabetes e obesidade de duas maneiras. A primeira é por melhorar a capacidade de extrair energia dos alimentos. Algumas espécies de Firmicutes quebram longas moléculas de açúcares (polissacarídeos) encontrados em cereais, frutas e verduras, que de outro modo não seriam aproveitados pelo corpo. A segunda é por contribuir para o desenvolvimento de uma inflamação sutil, típica da obesidade, que se espalha pelo organismo e interfere no aproveitamento da insulina.

“A microbiota intestinal não é a única causa do diabetes e da obesidade, nem provavelmente a mais importante”, comenta Saad. “Mas constatamos que ela contribui para gerar uma inflamação no tecido adiposo que inicia um processo de ganho anormal de peso que depois se perpetua”, explica o pesquisador, cujo grupo identificou anos atrás que essa inflamação altera o funcionamento da região cerebral que controla a fome e a saciedade (ver Pesquisa FAPESP nº 140).

Não são as Firmicutes que disparam a inflamação. Essas bactérias, por algum mecanismo ainda não conhecido, parecem facilitar a passagem de pequenos fragmentos de outras bactérias pela delicada parede dos intestinos. Esses fragmentos – moléculas formadas por açúcares e gorduras, os lipopolissacarídeos (LPS) – atravessam a mucosa intestinal e aderem a receptores na superfície de diferentes tipos de células do corpo.

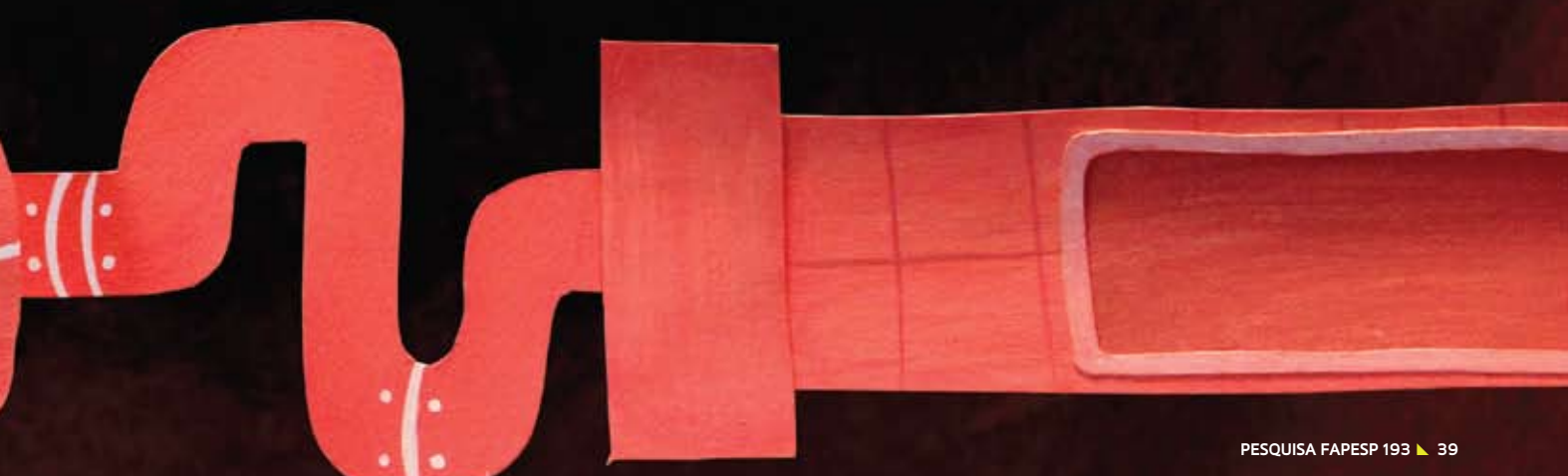
Ao se conectarem à membrana dos macrófagos, as células de defesa que primeiro reconhecem microrganismos invasores e compostos estranhos ao organismo, os LPS acionam sinais bioquímicos que colocam o sistema imunológico em alerta e iniciam a inflamação leve, dezenas de vezes menos intensa do que a causada pela entrada de bactérias no sangue (infecção). A inflamação associada à infecção é debelada em dias, mas a causada pelos LPS pode durar anos e afetar todo o organismo. Nas células dos músculos, do fígado e do tecido adiposo, os sinais inflamatórios disparados pelos LPS também geram um efeito distinto: impedem o uso da insulina e a entrada de glicose nas células – é a resistência à insulina (ver *infográfico*).

A exposição prolongada ao LPS faz a resistência à insulina se instalar primeiro no fígado e depois nos músculos, o tecido que mais consome energia no corpo. Só mais tarde ela atinge o tecido adiposo. Aí está, aliás, a explicação de por

ENDOCRINOLOGIA

FISIOLOGIA

IMUNOLOGIA



que o corpo acumula gordura. A glicose não usada pelo fígado e pelos músculos permanece no sangue e é absorvida pelo tecido adiposo. “As células desse tecido recebem glicose e a estocam como gordura durante muito tempo antes de se tornarem resistentes à insulina”, explica Fábio Bessa Lima, do Laboratório de Fisiologia do Tecido Adiposo da Universidade de São Paulo (USP).

Foram necessários quatro anos de trabalho até concluir que as Firmicutes poderiam desencadear a resistência à insulina. No laboratório de Saad, a bióloga Andrea Moro Caricilli realizou diversos testes com camundongos até identificar a conexão entre a microbiota intestinal, a inflamação e a resistência à insulina.

Tudo começou em 2008, quando a equipe de Saad obteve um resultado inesperado num experimento com roedores que haviam recebido do imunologista Ricardo Gazzinelli, da Universidade Federal de Minas Gerais. Os animais eram modificados geneticamente para não expressar na membrana de suas células uma das proteínas – o receptor *toll-like 2* ou TLR2 – que identificam componentes estranhos ao organismo e disparam a inflamação. Na época pesquisadores do Canadá e da Suíça haviam demonstrado que, mesmo alimentados com uma dieta com 10 vezes mais gordura que o normal, os roedores sem

TLR2 não ficavam diabéticos nem obesos. Mas o grupo de Saad não conseguia reproduzir o resultado. “Andrea me mostrava os dados e eu dizia que havia algo errado. Os animais que em princípio deveriam permanecer magros haviam engordado mais do que os normais”, conta Saad.

A diferença era explicada em parte pelas condições em que os animais eram criados. Os camundongos sem TLR2 do grupo suíço-canadense viviam em salas livres de bactérias e eram alimentados com ração e água esterilizados. Fora desse ambiente, eles adquiriam uma microbiota intestinal e engordavam um pouco. Os animais do laboratório de Saad não viviam em ambiente estéril, mas não recebiam dieta hipercalórica. Eram tratados com ração normal e, mesmo assim, aos 4 meses de vida, eram 50% mais pesados que os roedores sem a alteração genética. Eles desenvolviam diabetes e a obesidade ainda mais grave se tratados com dieta rica em gorduras.

Depois de repetir os testes e se certificar de que os animais não haviam sido trocados, Saad e Andrea começaram a buscar outras possíveis explicações. Como esses animais tinham níveis mais altos de LPS no sangue e aumento dos sinais de inflamação, eles decidiram analisar a microbiota intestinal dos roedores. Os camundongos sem TLR2 haviam de-

envolvido uma microbiota bem distinta da dos outros animais. Ela era formada por 48% de bactérias Firmicutes e 48% de Bacteroidetes. A dos outros continha 14% de Firmicutes, 43% de Bacteroidetes e 39% de Proteobactéria.

Essa era uma boa pista de que o resto da explicação poderia estar na microbiota. Em 2006 o grupo do médico norte-americano Jeffrey Gordon, da Universidade de Washington, havia observado que a microbiota de pessoas obesas era distinta da de quem tem peso considerado saudável. A dos obesos era formada basicamente por Firmicutes e Bacteroidetes, com uma proporção do primeiro grupo bem maior que a encontrada em indivíduos com o peso adequado.

Essas descobertas impulsionaram os estudos sobre infectoobesidade, linha de

## O PROJETO

Instituto Nacional de Obesidade e Diabetes  
nº 08/57952-5

**MODALIDADE**  
Projeto Temático

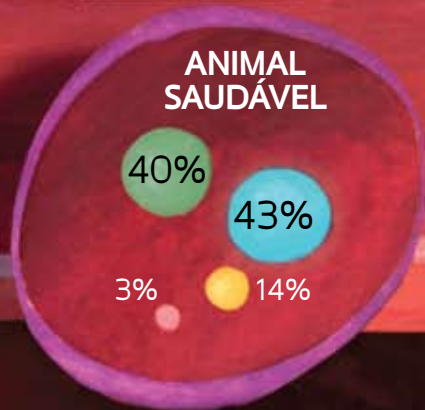
**COORDENADOR**  
Mário José Abdalla Saad – FCM/Unicamp

**INVESTIMENTO**  
R\$ 3.292.062,55 (FAPESP)

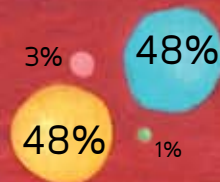
## As bactérias e a obesidade

Microbiota contendo mais Firmicutes aumenta a absorção de calorias e dispara inflamação subclínica

■ Firmicutes      ■ Bacteroidetes  
■ Protobactéria   ■ Outros



### ANIMAL OBESO



### NOS INTESTINOS

O aumento da proporção de Firmicutes eleva a absorção de nutrientes e facilita a passagem de fragmentos de bactérias (LPS) para o sangue

pesquisas surgida em 1988 que busca na infecção por vírus, bactérias e outros microrganismos a explicação para os casos de obesidade não associados a alterações genéticas, sedentarismo e distúrbios alimentares. Apesar dos avanços recentes, como o mapeamento das bactérias da microbiota intestinal humana, que identificou quase 400 espécies, ainda não há uma boa explicação para o fato de a microbiota do obeso ser diferente da de um magro. “Ainda não se sabe se a mudança no perfil da microbiota é causa ou consequência da obesidade”, comenta a médica Sandra Vívolo, da Faculdade de Saúde Pública da USP, especialista em epidemiologia do diabetes.

Os dados do grupo da Unicamp sugeriam que camundongos sem TLR2 haviam desenvolvido resistência à insulina e se tornado obesos por abrigarem uma microbiota intestinal diferente. Mas era preciso confirmar. Saad e Andrea decidiram então fazer outros testes. Primeiro usaram antibióticos para eliminar a microbiota intestinal dos animais. Se ela era a causa da resistência à insulina, ao matar as bactérias o problema deveria diminuir ou até ser eliminado. Ao final das duas semanas de tratamento com antibióticos, a quantidade de bactérias havia diminuído drasticamente e a proporção de cada grupo era semelhante à encontrada nos animais sem a alteração

genética. Mais importante: a sensibilidade à insulina normalizou, o diabetes desapareceu e o roedor emagreceu.

Estava demonstrada a conexão entre a microbiota, o surgimento da resistência à insulina e ao ganho de peso. Mas faltava saber se eram as bactérias dos intestinos que de fato iniciavam as alterações metabólicas que originam esses problemas. Para testar essa ideia, Andrea transplan-

tou a microbiota de roedores que não produziam TLR2 e a de animais magros para camundongos com uma microbiota mais simples. Os animais que receberam a microbiota dos roedores sem TLR2, com altos níveis de Firmicutes, se tornaram diabéticos e obesos, enquanto os transplantados com a do grupo controle permaneceram iguais. “Esses resultados mostram que um fator ambiental, a microbiota, se sobrepôs à proteção genética”, diz Saad. “A microbiota é mais importante do que se pensava.”

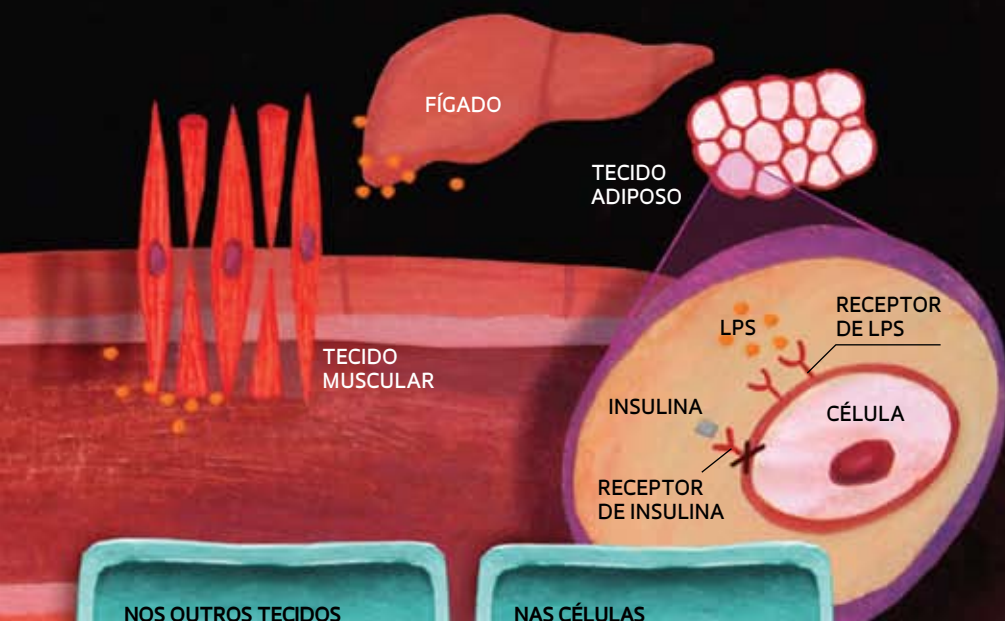
O trabalho da *PLoS Biology* abre caminho para se buscar novas formas de combate e prevenção ao diabetes e à obesidade. “Não estamos propondo o uso de antibiótico para tratar a obesidade; no estudo eles servem para provar um conceito”, alerta Saad. Aliás, é possível até que, se adotados no tratamento de obesos, os antibióticos causem mais estragos que benefícios. A microbiota desempenha funções essenciais para o organismo – as bactérias produzem vitaminas e enzimas que ajudam a metabolizar gorduras. Além disso, ao eliminar uma microbiota desfavorável, é possível que se instale outra menos favorável ainda.

Centros na Europa e nos Estados Unidos até fazem transplante de microbiota em seres humanos, mas de modo experimental, para tratar infecções graves. “Há quem apoie o uso dessa estratégia em outras circunstâncias, mas ainda não há dados que o justifiquem”, afirma o gastroenterologista Eamonn Quigley, da University College Cork, na Irlanda.

Mesmo que o procedimento seja aprovado para a obesidade, nada garante que funcionará. “No longo prazo, há uma tendência de o intestino ser recolonizado pela microbiota original”, diz Quigley. Alguns acreditam que os probióticos, compostos contendo microrganismos vivos, possam ajudar a desenvolver uma microbiota que evite o ganho de peso. Mas não está comprovado. “Talvez funcione como prevenção, antes que se comece a engordar”, imagina Saad.

Enquanto não avançam os testes, a saída menos arriscada é praticar exercícios físicos e apostar em uma dieta com pouca gordura – em especial, a de carnes vermelhas. Pesquisadores chineses mostraram em 2010 que o consumo de gorduras altera a microbiota e leva à obesidade. Em dezembro um estudo no *British Journal of Nutrition* concluiu que consumir frutas, verduras, grãos integrais e peixes reduz a inflamação típica da obesidade. ■

## Microbiota rica em bactérias Firmicutes altera o metabolismo da insulina



### NOS OUTROS TECIDOS

Os LPS encontrados no sangue aderem a receptores na superfície das células de defesa e das células dos músculos, do fígado e do tecido adiposo

### NAS CÉLULAS

Os LPS acionam os sinais bioquímicos da inflamação. Esses mesmos sinais prejudicam a ação da insulina e a absorção de glicose

Artigo científico

CARICILLI, A.M. *et al.* Gut microbiota is a key modulator of insulin resistance in TLR 2 knockout mice. *PLoS Biology*. 6 dez. 2011.