

Transplante da flora intestinal emagrece ratos

Pesquisadores aplicaram a microbiota de cobaias submetidas à redução de estômago em animais obesos, que perderam peso. A técnica poderá aposentar as cirurgias bariátricas em humanos

» MARCELA ULHOA

Ação metabólica da cirurgia bariátrica tem ganhado importância e destaque nos últimos 10 anos. A técnica de redução do estômago é destinada ao tratamento da obesidade e de doenças agravadas pelo excesso de peso, como a hipertensão e o diabetes. No início de sua popularização, pensava-se que o sucesso da cirurgia era uma questão física: o corte do estômago e o desvio do intestino diminuiriam o apetite e, consequentemente, ajudariam na redução da massa gorda. Hoje, já se sabe que, na operação, o mais importante não é a materialidade da redução do órgão, mas as alterações metabólicas que surgem em decorrência da cirurgia. Dois desses aspectos são a redução da grelina, um hormônio que estimula o apetite, e o aumento da leptina, que causa a sensação de saciedade.

Mas o ponto-chave do processo, de acordo com um estudo realizado por pesquisadores do Hospital Geral de Massachusetts e da Universidade de Harvard, pode estar nas mudanças provocadas na microbiota intestinal logo após a realização da cirurgia bariátrica. De acordo com os cientistas, essas alterações contribuem de forma tão expressiva para a perda de peso que entender seus mecanismos pode ser uma verdadeira promessa para aposentar o bisturi. Após testes com camundongos de laboratório, eles conseguiram uma redução expressiva no peso dos animais somente a partir da transferência de uma amostra da microbiota de ratos com estômago reduzido para aqueles obesos não operados. O desafio agora é controlar todas as variáveis para replicar o mesmo resultado positivo em humanos.

“Sabíamos que um dos mecanismos pelos quais a cirurgia de bypass gástrico (um tipo de cirurgia bariátrica) provoca a perda de peso é aumentando o gasto energético basal ou a queima de calorias. Tivemos também os primeiros indícios de que o bypass gástrico muda a população de bactérias na microbiota intestinal e que a microbiota intestinal em si é capaz de regular as reservas de gordura, balanço e gasto energético”, explica Lee Kaplan, um dos autores do estudo. Foi, então, que seu grupo de pesquisa passou a suspeitar que essas alterações na flora bacteriana poderiam ser as grandes responsáveis pela perda de peso observada após a operação.

De acordo com o pesquisador, há uma grande diferença entre a proporção de determinados grupos de bactéria entre os indivíduos obesos e magros. E isso é verdadeiro tanto para seres humanos quanto para ratos. Enquanto no trato gastrointestinal dos obesos há mais bactérias do tipo Firmicutes e menos do tipo Bacteroidetes, nos indivíduos magros a proporção é invertida. Na cirurgia bariátrica, o que se observa é exatamente a diminuição do grupo das bactérias ligadas à obesidade e o aumento de Bacteroidetes. “Essas mudanças após a cirurgia acontecem devido ao próprio procedimento. Não observamos uma

perda de peso similar com o tratamento baseado na dieta, que teve muito menos efeito sobre a microbiota”, esclarece Kaplan. Além disso, o fato de a alteração da flora intestinal ter sido observada logo após a cirurgia (cerca de dois dias) é uma forte evidência de que ela é efeito direto do procedimento cirúrgico.

Processo complexo

Como a operação provoca as alterações ainda é uma incógnita para os autores do estudo. Segundo eles, é provável que a manipulação física e o rearranjo do intestino causem mudanças do ambiente químico dentro do lúmen do intestino. Talvez isso ocorra pela alteração do pH, das concentrações de outros conteúdos luminiais (tais como os ácidos biliares) ou ainda pela mudança das concentrações de nutrientes ou dos seus produtos de digestão. “Independentemente do mecanismo, os efeitos da gastroplastia sobre a microbiota são rápidos, profundos, de longa duração e observados em todo o comprimento do trato gastrointestinal”, defende Kaplan.



Essas mudanças após a cirurgia acontecem devido ao próprio procedimento. Não observamos uma perda de peso similar com o tratamento baseado na dieta, que teve muito menos efeito sobre a microbiota

Lee Kaplan,
um dos autores do estudo

O pesquisador acrescenta que as evidências preliminares apontam que o equilíbrio dos três ácidos graxos de cadeia curta é também alterado após o bypass gástrico. Essas substâncias regulam o gasto de energia e o balanço energético de uma forma tal que podem provocar a perda de peso. Mas, provavelmente, não há somente um, mas vários mecanismos adicionais que, em conjunto, trabalham para induzir a perda de peso a longo prazo. De acordo com Almino Ramos, presidente da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, é sabido que a própria bactéria presente no intestino queima parte da caloria da alimentação. “O outro mecanismo) é a capacidade digestiva da flora intestinal, que acaba absorvendo menos caloria. A produção de aminoácidos de cadeia curta também melhora a quantidade de

HDL, o colesterol bom no organismo”, complementa.

Mas todo esse processo, alerta Ramos, ocorre no organismo de quem é submetido à cirurgia bariátrica. Reproduzir isso sem o processo cirúrgico é uma tarefa árdua e com um longo caminho a percorrer. “Quando são usados probióticos para aproximar a flora intestinal de pessoas obesas à flora encontrada em pessoas magras, você consegue uma redução de 5kg, mas só esse método não é suficiente para perdas mais importantes, de 40kg ou 60kg”, defende. Segundo ele, são várias as mudanças envolvidas durante a cirurgia bariátrica e cada uma é responsável por uma parcela da redução do peso. A flora intestinal é somente um ingrediente da complexa mistura.

Além disso, Ramos ressalta que reproduzir a mesma flora encontrada após a gastroplastia em indivíduos obesos não operados é complicado e demanda condições intestinais específicas. “Nos animais, é feita uma redução do estômago e um encurtamento de um terço do intestino. Não é só uma questão de transferir a microbiota, mas ela tem de se adaptar ao novo ambiente”, pondera. Segundo ele, a flora intestinal que surge no pós-operatório se adapta melhor a situações em que existe um estômago pequeno e um intestino mais curto. “Quando você colocar (a flora) em um estômago normal, por exemplo, provavelmente a acidez já vai eliminar 80% da carga bacteriana injetada”, explica.

Terapias futuras

De acordo com o autor do estudo, apesar de a aplicação clínica estar ainda distante, os resultados observados com o experimento abre portas para desenvolver novas terapias baseadas tanto na manipulação da microbiota em si quanto na manipulação de sinalizadores químicos produzidos pela flora alterada. As alternativas de tratamento incluem três principais possibilidades. A primeira seria a transferência direta de microbiota de um indivíduo operado para alguém com obesidade e que não foi submetido à cirurgia; a segunda seria o transplante de determinadas estirpes de bactérias relacionadas à perda de peso para pacientes com obesidade; e a terceira seria por meio de sinalizadores químicos.

Segundo Ramos, o efeito da microbiota sobre os quadros metabólicos se dá por meio de mecanismo de sinalização; ou seja, não é um efeito local, existem mediadores envolvidos. “Por exemplo, há um aumento da leptina resultante de algum hormônio produzido pela microbiota e que, de alguma forma, consegue chegar ao hipotálamo e causar esse efeito”, esclarece ele. Dessa forma, não é a microbiota que chega ao hipotálamo, mas uma sinalização hormonal ou provocada por ela. “O que o estudo quer dizer é que podemos também mimetizar esse mediador ou sinalizador. Ele poderia ser sintetizado em laboratório e tomado pelo paciente. Teria o mesmo efeito, porém sem mudar a microbiota intestinal”, explica.

Bactéria light

Ao analisar as modificações da flora intestinal de ratos obesos submetidos à cirurgia bariátrica, pesquisadores do Hospital Geral de Massachusetts e da Universidade de Harvard propõem ser possível desenvolver uma técnica de perda de peso sem a necessidade de cirurgia

BACTÉRIAS DISTINTAS

Há algum tempo, já se sabe que a microbiota de humanos e de ratos obesos é diferente da encontrada em indivíduos magros. Enquanto nos organismos obesos há mais bactérias do tipo Firmicutes, nos mais magros há maior concentração das chamadas Bacteroidetes

Os pesquisadores resolveram, então, determinar quais eram as alterações na microbiota após a realização da cirurgia de bypass gástrico, técnica de redução de 80% do estômago e desvio de 20% do intestino. Eles levaram em consideração:



Quais populações bacterianas na microbiota foram alteradas e como isso aconteceu



As diferentes regiões do trato gastrointestinal em que se deram as modificações



O período e a duração das mudanças



Se as alterações resultaram da cirurgia em si ou dos efeitos posteriores de perda de peso

TESTES COM RATOS

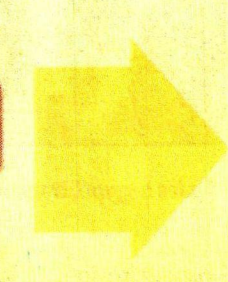
Foram estudados três grupos de cobaias que ficaram obesos após receber uma dieta com alto teor de gordura e rica em carboidrato

Um grupo foi tratado com a **cirurgia de bypass gástrico**. O segundo recebeu um **tratamento falso**, em que uma porção do trato gastrointestinal foi separada e, em seguida, ligada novamente. Os ratos continuaram a receber uma dieta com alto teor de gordura. O terceiro recebeu o mesmo tratamento cirúrgico falso, mas se alimentou com uma **dieta com as calorias reduzidas** para induzir a perda de peso



COMPROVAÇÃO

Para determinar de forma mais precisa os efeitos das mudanças na microbiota intestinal sobre o peso, os cientistas transferiram amostras do conteúdo gastrointestinal de cada um dos três grupos estudados anteriormente **para ratos sem germes que não haviam sido submetidos à cirurgia**



Os próximos passos da pesquisa serão **determinar se efeitos semelhantes podem ser produzidos em pacientes humanos** e entender quais são os mecanismos específicos por trás da perda de peso induzida pela alteração na microbiota

Fonte: Science Translational Medicine

Uma semana após o procedimento, os ratos submetidos à cirurgia de bypass gástrico tiveram mudanças significativas na flora intestinal. Houve um aumento do grupo bacteriano observado em indivíduos magros e uma redução daqueles normalmente associados com a obesidade.

Três semanas após a cirurgia, esses mesmos camundongos, do primeiro grupo, tinham perdido cerca de 30% do peso corporal.

Uma alteração mínima foi observada na flora intestinal dos animais que receberam o procedimento placebo QUAL

Duas semanas depois, os animais que receberam as amostras dos ratos operados por bypass perderam quantidade significativa de peso, enquanto aqueles que receberam o conteúdo dos camundongos tratados com placebo (os do segundo e do terceiro grupo) não tiveram alteração no peso

Anderson Araújo/CB/D.A. Press