

Reportagem

O **Dia Mundial da Osteoporose** foi celebrado em 20 de outubro e a Associação Portuguesa de Osteoporose (APO) organizou na Casa da Música, no Porto, o seu **7.º Encontro Científico**, subordinado ao tema *A saúde óssea em tempos de pandemia*. Nesta edição apresenta-se o resumo da palestra da Prof. Doutora Conceição Calhau, nutricionista, professora catedrática de Nutrição e Metabolismo da NOVA Medical School, fundadora e coordenadora da recém-criada licenciatura em Ciências da Nutrição e investigadora CINTESIS.

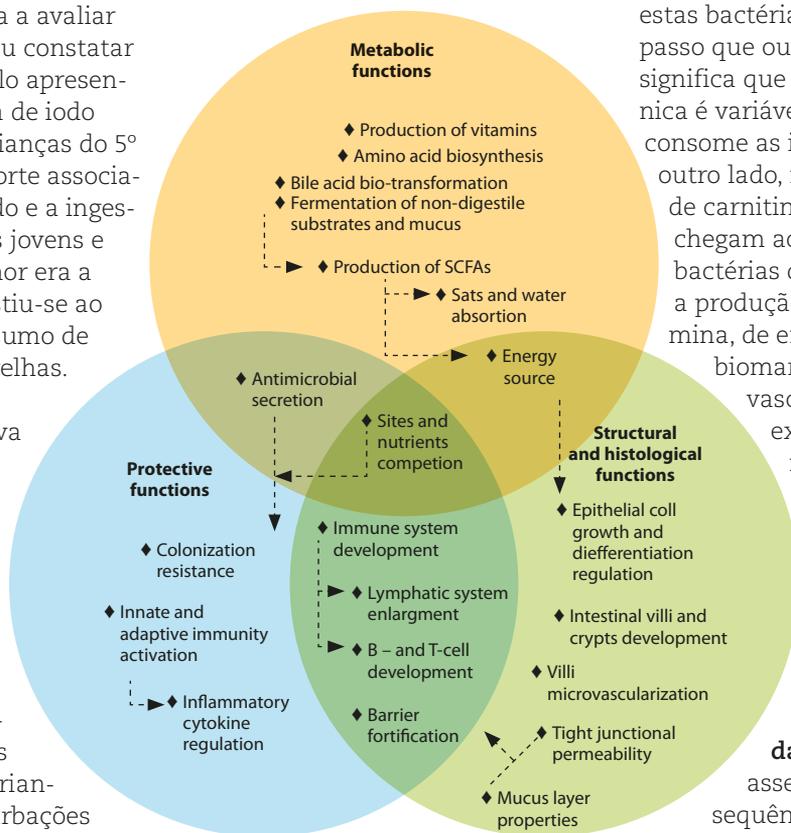


A Prof. Doutora Conceição Calhau trouxe para este encontro a temática da **microbiota intestinal**

(microbioma). Começou por revelar preocupação pelo facto de grande parte da população fazer evicção aos laticínios, incluindo as crianças. A investigação que realizou em 2015-2016 na região Norte do país, em 2018 crianças em idade escolar (6-12 anos de idade), destinada a avaliar o estado do iodo, permitiu constatar que as crianças do 1º ciclo apresentavam menor deficiência de iodo comparativamente às crianças do 5º e 6º anos.¹ Existiu uma forte associação entre o estado do iodo e a ingestão de leite: quanto mais jovens e mais leite ingeriam, menor era a deficiência de iodo. Assistiu-se ao maior abandono de consumo de leite nas crianças mais velhas. Sublinhou, ainda, que a deficiência em iodo estava associada à deficiente ingestão de leite e não à deficiente ingestão de peixe, como habitualmente se considera.

Esta introdução resulta da sua crescente preocupação pela alteração de hábitos alimentares a que se assiste nos adultos, e também nas crianças, causadoras de perturbações intestinais, como flatulência, cólicas e mesmo obstipação ou diarreia.

Na realidade, o que os doentes assumem são comportamentos de evicção a alimentos ou a grupos de alimentos para evitarem sintomas, mas não o tratamento da causa: a alteração da microbiota intestinal (conjunto de microrganismos presentes no intestino). Estas alterações identificam uma população em franco risco de dificuldades de digestão e de absorção de nutrientes, comprometendo a qualidade do osso, sendo, reforçou, a flatulência e o mau estar intestinal os grandes motivos de consulta médica. Estes microrganismos devem ser cada vez mais considerados, devem ser vistos como novos alvos terapêuticos, o que tem vindo a ser mencionado em publicações científicas internacionais. Não é um tema novo, pois já Hipócrates referia a necessidade da boa saúde intestinal. O estilo de vida é importante na composição da microbiota intestinal desde o nascimento, mas também na evolução da espécie humana. Referiu de modo interessante que *somos muito mais bactérias que humanos*.



Diologics Targets and Therapy 2011:5

Figura 1 – Funções da microbiota intestinal²

A microbiota intestinal tem funções em três áreas (figura 1):

- Metabólica
- Estrutural e histológica
- Imunomoduladora.

Na **função metabólica** referiu a produção de ácidos gordos de cadeia curta a partir dos alimentos ingeridos, fibras alimentares, muito importantes para a prevenção do cancro do cólon, produção de ácidos biliares secundários e de vitaminas, entre outras (figura 2). Também importante é a relação com o sistema imunitário ao expor os agentes eventualmente agressores ao organismo humano. Há ainda a produção de produtos com propriedades estrogénicas a partir, por exemplo, das isoflavonas que estão presentes na soja. Um aspeto atualmente de grande preocupação é a permeabilidade intestinal, em que o grau de adesão entre as células do epitélio intestinal está também de algum modo dependente da microbiota intestinal.

O intestino tem ação importante na ativação de **isoflavonas** com atividade estrogénica, mas quem verdadeiramente tem esta ação é um dos subprodutos, o equol, cuja formação depende de atividade de bactérias, havendo pessoas que têm estas bactérias no seu intestino, ao passo que outras não as têm, o que significa que esta produção estrogénica é variável na população quando consome as isoflavonas da soja. Por outro lado, referenciou o excesso de carnitina e de colina que chegam ao cólon, onde existem bactérias que as vão utilizar para a produção de N-óxido-trimetilamina, de efeito nefasto, pois é um biomarcador de risco cardiovascular precoce, ou seja, existe forte relação entre ingestão de carne vermelha e de risco cardiovascular, também à custa da presença de algumas bactérias, mais prevalentes nas pessoas com ingestão regular de carne.

O **processo digestivo das fibras alimentares** assemelha-se como uma sequência de produção contínua, com diferentes intervenientes, em que no início existe um conjunto

de bactérias responsáveis pela transformação das fibras alimentares em oligossacáridos (figura 3). Este é o processo que ocorre habitualmente, mas quando baixa a quantidade de lactobacilos e de bifidobactérias muito provavelmente a digestão é desviada para a produção de gases (hidrogénio e metano), o que significa que não há produção de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC) a partir das fibras, com impacto no osso, pois os AGCC são responsáveis pela acidificação do meio ambiente, logo pela maior capacidade de absorção do cálcio, por exemplo, e esta libertação de gás está ligada à sintomatologia referida pelas pessoas, as quais deixam de comer as fontes de glúten e os laticínios. Neste momento da apresentação a Professora Conceição Calhau quis deixar uma importante **mensagem**: as pessoas preocupam-se em tratar os sintomas, isto é, deixar de comer o que está a fermentar, o que significa deixar de comer fibras e a potenciar ainda mais o desvio metabólico, com diminuição progressiva dos lactobacilos e de bifidobactérias. Importa, assim, fazer o diagnóstico correto e implementar o tratamento da causa da sintomatologia, pois na maioria das vezes o que se verifica é o tratamento paliativo através de retirada de alimentos necessários para o bom funcionamento intestinal.

Nesta comunicação foi a apresentada a **metanobrevibactéria**, que

não é uma bactéria, mas apenas *bacteria-like*, a responsável pela produção de metano (figura 4). De um modo geral, há pessoas que em todo este processo produzem mais hidrogénio ou mais metano, os obesos produzem mais metano, o qual é mais nefasto para o osso. Referiu que o diagnóstico é relativamente fácil de ser realizado através do teste respiratório de intolerância aos hidratos de carbono, no qual se ingere glicose e depois realizam-se medições seriadas do metano e hidrogénio exalados. O diagnóstico poderá ser de grande crescimento bacteriano, que está associado a osteoporose, cujo tratamento implica a prescrição de antibiótico, associado ao probiótico, com o objetivo da destruição do excesso microbiano e de repor a microbiota intestinal normal de lactobacilos e de bifidobactérias.

Os **fatores que influenciam** a microbiota intestinal estão indicados na figura 5. Começou por referir a influência do tipo de nascimento, se por cesariana (sem rotura de membranas e sem contacto com a microbiota vaginal da mãe) ou se por via vaginal, havendo neste caso o contacto com a microbiota vaginal da mãe. O bebé que nasce por cesariana terá maior risco de infeção por *Klebsiella*, de *Clostridium difficile* e de *Estafilococos*, terá um perfil bacteriano semelhante ao da pele da mãe. A ausência de leite materno

é outro fator de risco, assim como outros fatores que se fazem sentir ao longo da vida, como a falta de exercício físico, a alimentação, o stress e os medicamentos, dos quais destacou, para além dos antibióticos, os inibidores da bomba de prótons (antiácidos), os quais levarão à oralização da microbiota intestinal por diminuição da barreira ácida gástrica, o que leva ao supercrescimento da microbiota intestinal.

A **cronobiologia** é também importante para a composição da microbiota intestinal. A hora a que se realizam as refeições, o não respeito pelo ciclo dia-noite têm também impacto em termos hormonais e nesta microbiótica.

A **disbiose** é um desequilíbrio da microbiota intestinal. Na figura 6 apresentam-se o tipo saudável (tipo S) e os três tipos relacionados com a doença:

- Tipo A – muitas bactérias patogénicas (representado na coluna a vermelho)

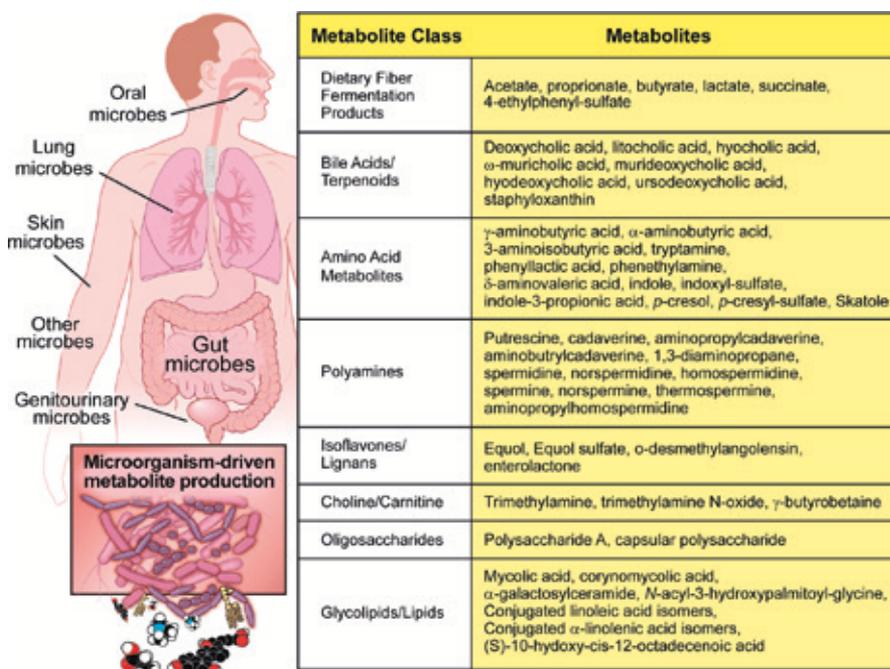


Figura 2 – Atividade metabólica da microbiótica³

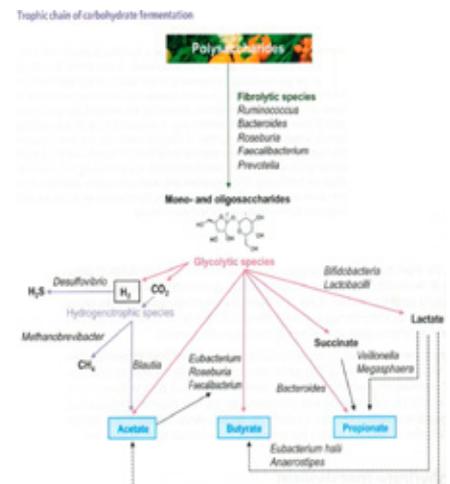


Figura 3 – A degradação dos polissacarídeos⁴

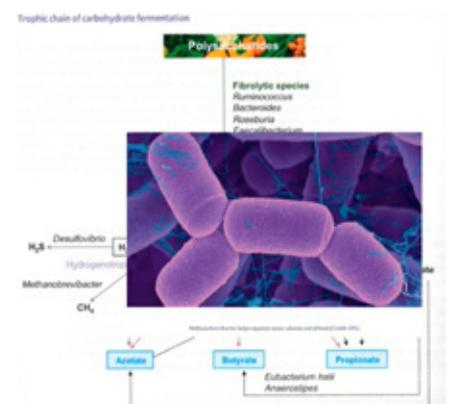


Figura 4 – A metanobrevibactéria⁴

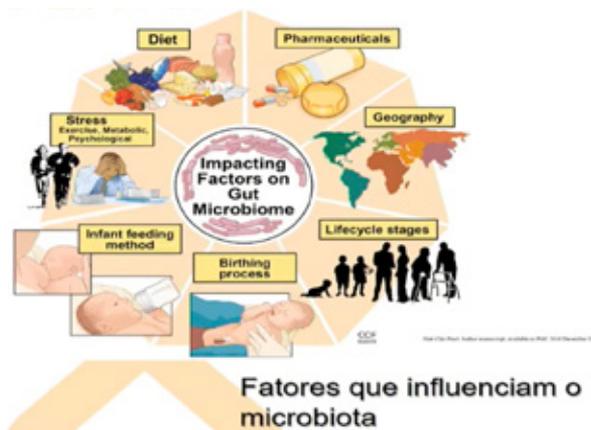


Figura 5 – Fatores que influenciam a microbiota intestinal⁴

- Tipo B – poucas bactérias benéficas (representado na coluna a verde)
- Tipo C – muito frequente e onde existem poucas bactérias (benéficas e malélicas). É um ambiente que se verifica nos doentes com COVID-19, em que existe menor diversidade bacteriana.

Desde 2006 que se sabe que os sujeitos obesos têm um perfil de microbiota diferente daquela encontrada nos sujeitos normo-ponderais. Foi referido um estudo onde uma intervenção alimentar, com aumento das fibras e diminuição das gorduras, originou a correção do peso e da microbiota intestinal.

Em continuação da palestra, referiu os prebióticos e os probióticos em termos e saúde óssea (figura 7). Nos prebióticos referiu a importância da inulina, encontrada

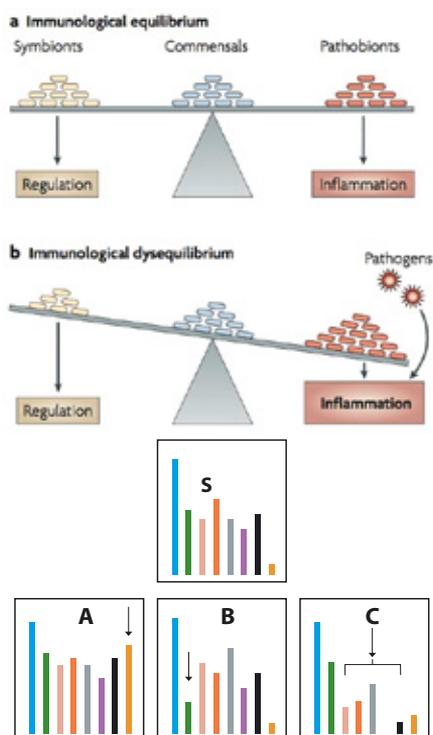


Figura 6 – A disbiose⁴

nos espargos e nas alcachofras, o amido resistente que tem papel importante para a absorção de minerais, como o cálcio, zinco e o magnésio, que são importantes para densidade mineral óssea. Nos probióticos destacam-se em muitos artigos científicos os lactobacilos e as bifidobactérias, os quais também

originam digestão das proteínas de forma útil para a atividade biológica, que se vai associar ao efeito benéfico do consumo de laticínios.

Dependendo da microbiótica, certas bactérias atuam na digestão de proteínas, dando origem a peptídeos bioativos com impacto positivo mineral óssea. Neste contexto, ressalve-se a importância da vitamina D na densidade mineral óssea (DMO), sugerindo, por sua vez, que o tipo de microbiota vai influenciar o benefício do consumo de leite. Assim, referem-se alguns mecanismos relacionados com o cross-talk microbiota intestinal e osso:

1. Influência na absorção de minerais, havendo bactérias que promovem a absorção de alguns minerais (cálcio, magnésio e fósforo), o que facilita a absorção do cálcio, importante para a densidade fundamental para a absorção do cálcio intestinal, mas também para a integridade da mucosa intestinal;
2. Síntese de vitaminas do complexo B e vitamina K;
3. Metabolismo dos ácidos biliares (o ácido ursodesoxicólico aumenta a absorção de cálcio e o desoxicólico diminui);
4. A proteína da dieta em excesso afeta de forma negativa a DMO

porque há bactérias que vão produzir metabolitos (metano e compostos de enxofre);

5. Formação de AGCC, os quais acidificam o meio ambiente (facilitando a absorção de minerais), regulam a expressão de genes e promovem a secreção de enterohormonas.

A figura 8 apresenta os vários fatores influenciadores acabados de referir. O estilo de vida influencia a microbiota intestinal,⁵ a qual influencia os fenómenos digestivos e de absorção, o sistema imunológico, a inflamação e a produção de hormonas e de AGCC. Está mais que documentado que a saúde intestinal é um fator preditivo de saúde óssea.

Um artigo publicado em 2019 sobre a disbiose demonstrou que a existência de maior quantidade de bactérias Gram negativo, representadas pelo seu lipossacarídeo (LPS), pode aumentar a permeabilidade da célula intestinal, que originará mais LPS em circulação (figura 9), aspeto já descrito nas pessoas com obesidade. O LPS aumenta os mediadores inflamatórios (interleucina-1, cicloxigenase-2 e o fator de necrose tumoral na região metafisária óssea). Por sua vez, o aumento do pH intestinal leva à diminuição da absorção de cálcio.

A figura 10 ilustra a transformação dos ácidos biliares em ácidos biliares secundários (ABS) sob a influência de bactérias anaeróbias (*eixo intestino-fígado*), as quais influenciam o tipo e a quantidade de ABS. Alguns ABS são agonistas de recetores da membrana, cuja estimulação leva à produção de hormonas enterogénicas (*glucagon-like peptide-1 (GLP-1)*) pelas células tipo L do epitélio intestinal. O GLP-1 ativa a proliferação das células C da glândula tiroide e promove a produção de calcitonina, a qual vai inibir a reabsorção óssea. O GLP-1 também estimula a proliferação dos

Prebióticos como galactooligosacarídeos (GOS), inulina e amido resistente promovem a absorção intestinal de minerais (cálcio, zinco e magnésio) – regulando a densidade mineral óssea.

Probióticos – Relevância e *Lactobacillus* e *Bifidobacteria* na BMD (densidade mineral óssea), nomeadamente: *Lactobacillus reuteri* (associado a uma diminuição da osteoclastogénese e atividade dos osteoclastos – prevenindo a perda de massa óssea); *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus paracasei*, entre outras.

Lactobacillus helveticus em leites fermentados tem um efeito agudo positivo no metabolismo do cálcio

Figura 7 – Prebióticos e probiótico⁶

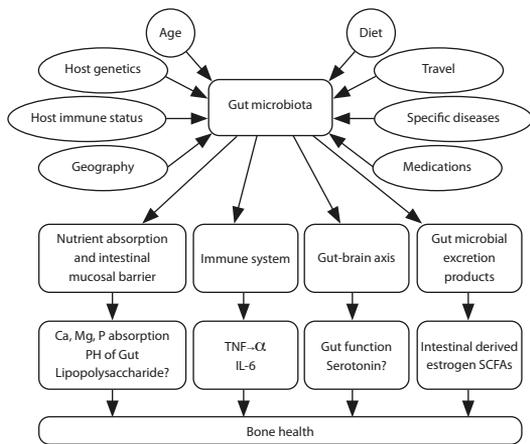


Figura 8 – Fatores influenciadores da saúde óssea⁶

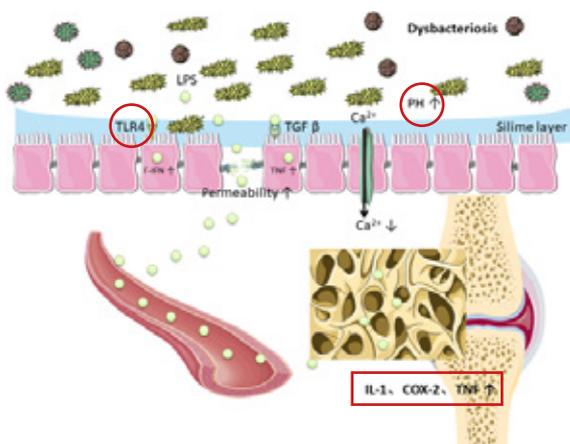


Figura 9 – A disbiose altera a permeabilidade celular intestinal e aumenta o pH⁷

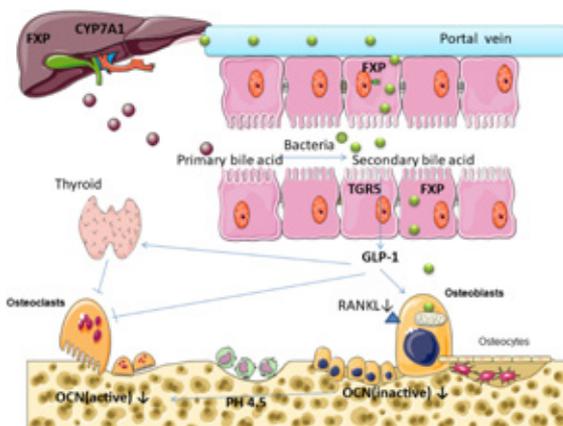


Figura 10 – O eixo intestino-fígado e os ácidos biliares⁷

osteoblastos e inibe os osteoclastos.

Para finalizar, foi apresentada uma série de estudos sobre a influência da dieta na microbiota intestinal (figura 11). O impacto negativo na microbiota é causado pela dieta ocidental, rica em proteína e gordura animal, ao passo que a ingestão de fibra, de gordura insaturada e a proteína de origem vegetal, ou seja, a **dieta mediterrânica**, faz aumentar as bactérias intestinais

Diet	Species richness/diversity	Microbes altered	Associated physiological effect	Associated disease state	References
Western diet	↓	↑Bacteroides ↑Enterobacteria ↓Bifidobacteria ↓Lactobacili ↓Eubacteria	Reduce SCFA Higher LPS levels Higher inflammation Decrease gut barrier	Obesity Colon cancer Type 2 diabetes	46-48
Mediterranean diet	↑	↓Bifidobacteria ↓Lactobacili ↑Eubacteria ↑Bacteroides ↑Prevotella ↑Roseburia ↓Clostridium	Increase SCFA Decrease inflammation	Decrease risk of CVD and obesity	46,51,53
Protein Plant protein	↑	↓Bifidobacteria ↓Lactobacili ↓Bacteroides ↓Clostridium perfringes	Increase SCFAs Increase gut barrier Reduce inflammation		46,56
Animal protein	↑	↑Alistipes ↑Bilophila ↑Clostrida ↓Roseburia	Increase TMAO Reduce SCFA Increase amines and sulfides	CVD IRD	46,57,58
Fats Unsaturated fats	↑	↑Lactobacillus ↑Lachnospiraceae ↑Streptococcus ↑Akkemensia muciniphila	Reduce TLR activation Reduce white adipose tissue inflammation	Decrease risk for IBD, obesity, psoriatic arthritis	46,63,64
Saturated fats	↓	↑Bacteroides ↑Bilophila ↑Faecalibacterium prausnitzii	TLR activation Promote proinflammatory TH1	CVD Obesity Diabetes	46,62
Dietary fiber	↑	↑Lactobacili ↑Bifidobacteria ↑Clostrida ↑Prevotella ↑Treponema	SCFA production Anti-inflammatory Anticancer activities	Decrease risk for CVD, obesity, diabetes, colon cancer	46,71

Figura 11 – Influência da dieta na microbiota intestinal⁸

benéficas, produtoras de ácidos gordos de cadeia curta, com diminuição da inflamação e benéfico para a saúde óssea.

Bibliografia

1. João Costa Leite, Elisa Keating, Diogo Pestana, Virgínia Cruz Fernandes... Conceição Calhau et al. *Iodine Status and Iodised Salt Consumption in Portuguese School-Aged Children*. The Iogeneneration Study. *Nutrients*. 2017; 9(5):458.
2. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M, Tomaro-Duchesneau C. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics: Targets and Therapy*. 2011; 5:71-86.
3. Mark Brown, Stanley L. Hazen. Targeting of microbe-derived metabolites to improve human health: the next frontier for drug discovery. *J Biol Chem*. 2017; 292(21):8560-8568.
4. Philippe Marteau & Joel Dore. Gut Microbiota: a full-fledged organ. Livro – 2017; ISBN: 978-2-7420-1523-8.
5. Gail A Cresci, Emmy Bawden. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutr Clin Pract*. 2015; 30(6):734-46.
6. Yuan-Cheng Chen, Jonathan Greenbaum, Hui Shen, Hong-Wen Deng. Association between gut microbiota and bone health: potential mechanisms and prospective. *J. Clin Endocrinol Metabol*. 2017; 102(10):3635-3646.
7. Lishan Li, Shitao Rao, et al. Microbial osteoporosis: The interplay between the gut microbiota and bones via host metabolism and immunity. *Microbiologyopen*. 2019; 8(8): e00810.
8. Tien S. Dong, Arpana Gupta. Influence of early life, diet, and the environment on the microbiome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17(2):231-242.

Conclusão

Considerando a relevância da saúde intestinal para a saúde óssea, terapêuticas direcionadas para corrigir os desequilíbrios na microbiota intestinal, que geralmente antecedem o comprometimento ósseo, são fundamentais, e quanto mais precoce acontecer, maior a vantagem. A visão multidisciplinar de prevenção da doença exige esforço de todos os profissionais de saúde, mas sobretudo das estruturas e serviços de saúde, em ampla ligação com os esforços nas academias pela formação médica dedicada à medicina de prevenção, personalizada, preditiva e com a participação do doente. Um envelhecimento saudável, atrasando o aparecimento das patologias é muito relevante para a sustentabilidade dos sistemas de saúde.

Resumo realizado por: Dr. Basil Ribeiro