

## ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE A OBESIDADE E MICROBIOTA INTESTINAL: REVISÃO DE LITERATURA

Camila Alves de Bessa <sup>1\*</sup>; Bianca Secco Rossetti <sup>2</sup>; Giordanna Gabrielly Ferreira Chaves <sup>3</sup>; Raiana Rodrigues Costa Melo <sup>4</sup>

1. Universidade de Rio Verde, Campus Goianésia, Estudante de Medicina. 2. Universidade de Rio Verde, Campus Rio Verde, Estudante de Medicina. 3. Universidade de Rio Verde- Campus Aparecida, Estudante de Medicina. 4. Universidade de Rio Verde, Campus Goianésia, Docente do Departamento de Endocrinologia.

\* <mailto:camilaab2008@hotmail.com>

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A obesidade é definida por Índice de Massa Corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> e é considerada um problema de saúde pública, visto que no Brasil a taxa de prevalência é de 16,8% para homens e 24,4% para mulheres. Essa, ao estar associada às diversas comorbidades, como dislipidemia, síndrome metabólica e diabetes, também apresenta importante correlação com mudanças na flora intestinal dos obesos. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, utilizando as bases de dados PubMed, Scielo, periódicos capes/MEC nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa. Foram selecionados estudos do período de 2018 a 2020, sendo eles revisões da literatura, e estudo descritivo transversal, os quais fizeram a relação de pacientes obesos e não obesos com a microbiota, excluindo-se os que não relacionaram a microbiota intestinal com a obesidade e estudos repetidos. **RESULTADO:** Foram selecionados 18 trabalhos para leitura. Desses, vários estudos retrataram a obesidade como presença de disbiose intestinal. **DISCUSSÃO:** O estudo avaliou a relação entre as alterações na microbiota e o ganho de peso, sendo que o aumento na prevalência da obesidade, sua relação com microbiota intestinal e dieta vem sendo amplamente discutido. **CONCLUSÃO:** Observou-se que a obesidade está interligada a uma diminuição de Bacteroidetes e um aumento de Firmicutes em animais, porém as evidências em humanos ainda precisam ser investigadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Microbiota; Bacteroides; Firmicutes; Disbiose; Obesidade.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Obesity is defined as a Body Mass Index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> and is considered a public health problem, since in Brazil the prevalence rate is 16.8% for men and 24.4% for women. This, as it is associated with several comorbidities, such as dyslipidemia, metabolic syndrome and diabetes, also presents an important correlation with changes in the intestinal flora of obese individuals. **METHODOLOGY:** This is an integrative literature review, using PubMed, Scielo, capes/MEC journals in Portuguese, Spanish and English. Studies from the period 2018 to 2020 were selected, including literature reviews, and a cross-sectional descriptive study, which listed obese and non-obese patients with the microbiota, excluding those who did not relate the intestinal microbiota to obesity and repeated studies. **RESULTS:** 18 works were selected for reading. Of these, several studies portrayed obesity as the presence of intestinal dysbiosis. **DISCUSSION:** The study evaluated the relationship between changes in the microbiota and weight gain, and the increase in the prevalence of obesity, its relationship with

intestinal microbiota and diet has been widely discussed. **CONCLUSION:** It was observed that obesity is linked to a decrease in Bacteroidetes and an increase in Firmicutes in animals, but the evidence in humans still needs to be investigated.

**KEYWORDS:** Microbiota; Bacteroides; Firmicutes; Dysbiosis; Obesity.

## INTRODUÇÃO

A obesidade é definida por Índice de Massa Corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> e é considerada um problema de saúde pública, visto que no Brasil a taxa de prevalência é de 16,8% para homens e 24,4% para mulheres. Essa, ao estar associada às diversas comorbidades, como dislipidemia, síndrome metabólica e diabetes, também apresenta importante correlação com mudanças na flora intestinal dos obesos<sup>1</sup>.

A flora intestinal possui a função de regulação metabólica e imunológica<sup>1</sup>. Essa, para ser saudável, possui como um dos fatores dependentes o período perinatal e os seus períodos inter-relacionados, tais como a amamentação, a dieta materna e a categoria de parto<sup>2</sup>. Produtos microbianos, como ácidos graxos de cadeia curta ou proteínas de membrana, interferem no metabolismo do hospedeiro, visto que os mesmos, regulam, a lipogênese, a gliconeogênese e a inflamação<sup>3</sup>.

Têm-se os dois principais filos bacterianos no trato gastrointestinal (TGI), sendo esses: Firmicutes e Bacteroidetes<sup>2</sup>. Entre esses dois filos acontece uma importante relação que em casos de desequilíbrio haverá a disbiose intestinal que compromete a homeostase do intestino. Essa relação está aumentada nos pacientes obesos<sup>4</sup>.

Associados a essas mudanças, têm-se também uma diversidade na microbiota intestinal e constante mutabilidade funcional e sua constante mutabilidade em obesos. Essas alterações microbióticas no TGI são um importante fator para o desenvolvimento da obesidade na população<sup>3</sup>. Sendo assim, este trabalho teve como objetivo revisar dados da literatura sobre a influência da microbiota intestinal em indivíduos obesos, tanto em humanos quanto em camundongos, e as diferenças entre a microbiota de um não obeso para um obeso. Devido a escassez de dados na literatura sintetizando de modo geral que apresentem o impacto de uma disbiose intestinal em uma tendência de o indivíduo vir a se tornar obeso. A população escolhida para tal finalidade consiste em indivíduos da comunidade de ambos os sexos, masculino e feminino, usuários do serviço público brasileiro nos níveis primários, secundários e terciários da saúde. A revisão integrativa reintegra vários estudos revisados nos períodos de tempo de 2018 a 2020, logo tal

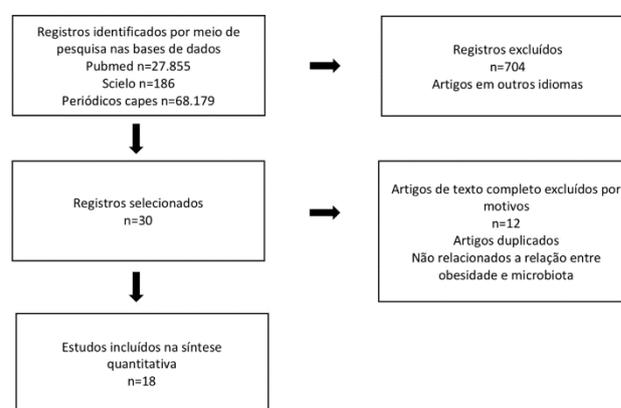
abordagem demonstra coleta de dados recentes através da análise de cada estudo realizado.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Nas bases de dados PubMed, Scielo, periódicos capes/MEC, foram utilizados os descritores: “obesity microbiota”; “microbiota intestinal”; “microbiota intestinal obesidade”; “intestinal microbiota obesity”; “microbiota obesity” nos idiomas português, espanhol e inglês. Foram selecionados estudos do período de fevereiro de 2018 a novembro de 2020 sendo excluídos estudos que não relacionaram a microbiota intestinal com a obesidade, estudos repetidos e os que não estavam dentro do período selecionado. O processo de coleta de dados foi feito por dois pesquisadores em dupla e com conhecimento dos artigos selecionado pelo outro. Sendo assim, foram separados 18 estudos para leitura, sendo eles revisões da literatura, e estudo descritivo transversal, os quais fizeram a relação de pacientes obesos e não obesos com a microbiota.

## RESULTADOS

Figura 1. Metodologia.



Fonte: Elaborada pelos autores.

**Tabela 1 - Referências encontradas nas bases de dados PubMed, Scielo e Periódicos capes/MEC.**

<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Ano</b>
Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications	<i>Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA.</i>	2019
Influence of the microbiota and probiotics in obesity.	<i>Fontané L, Benaiges D, Goday A, Llauradó G, Pedro-Botet J.</i>	2018
<i>Gut microbiota and obesity-associated osteoarthritis.</i>	<i>Liu Y, Ding W, Wang HL, Dai LL, Zong WH, Wang YZ, Bi J, Han W, Dong GJ.</i>	2019
Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics.	<i>Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, Aiello V, Romano B, De Lorenzo A, Izzo AA, Capasso R.</i>	2019
Does microbiota influence the risk of childhood obesity?	<i>Oliveira, RCS; Coelho, PMBS; Estevan, MCL.</i>	2018
Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet	<i>Candido, TLN; Bressan, J; Alfenas, RCG.</i>	2018
Microbiota intestinal e obesidade infantil: uma revisão narrativa.	<i>Carvalho, D; Faria, A; Loureiro, H.</i>	2020
The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease.	<i>Stojanov S, Berlec A, Štrukej B.</i>	2020
Microbioma humano.	<i>Castillo et al.</i>	2018
Microbial enterotypes in personalized nutrition and obesity management	<i>Christensen L, Roager HM, Astrup A, Hjorth MF</i>	2018
The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity.	<i>Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF</i>	2018
Gut microbiota phenotypes of obesity	<i>Stanislawski MA, Dabelea D, Lange LA, Wagner BD, Lozupone CA.</i>	2019
High relative abundance of firmicutes and increased TNF- $\alpha$ levels correlate with obesity in children	<i>Orbe-Orihuela et al.</i>	2018
Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism.	<i>Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF</i>	2020
Gut Microbiota Dysbiosis in Human Obesity: Impact of Bariatric Surgery.	<i>Debédát J, Clément K, Aron-Wisnewsky J</i>	2019
Importance of gut microbiota in obesity	<i>Cornejo-Pareja I, Muñoz-Garach A, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ</i>	2019
Microbiota intestinal y salud en humanos: obesidad y diabetes mellitus tipo 2	<i>Martínez-Cabrera et al.</i>	2018
Prevalência de sinais e sintomas de disbiose intestinal em indivíduos obesos atendidos em uma instituição de ensino de Brasília-DF	<i>Costa DAL, Salomon ALR, Carmo SG, Fortes RC</i>	2019

*Fonte: Elaborada pelos autores.*

Foram selecionados 18 trabalhos para leitura. Desses, vários estudos retrataram a obesidade como presença de disbiose intestinal. A tabela 1 apresenta o resultado da busca bibliográfica

nas bases de dados. Nos artigos selecionados, a maioria relacionou a disfunção das bactérias com a obesidade.

## DISCUSSÃO

A obesidade é definida como gordura anormal ou excessiva acumulação, que pode prejudicar a saúde tendo como a causa fundamental um desequilíbrio entre calorias ingeridas e gastas, sendo por aumento do consumo de alimentos ou falta de atividade física. Além disso, a obesidade é fator de risco para doenças cardiovasculares, diabetes, doenças do aparelho locomotor e alguns tipos de câncer<sup>5</sup>.

Ao nascer, a microbiota intestinal de uma criança é estéril, mas se modifica de acordo com o modo de parto, normal ou cesáreo e método de alimentação, amamentação exclusiva ou com mamadeira. Aos quatro anos, a microbiota intestinal está totalmente madura. Portanto, cada pessoa desenvolve uma microbiota intestinal única<sup>6</sup>.

A microbiota intestinal obesa parece causar uma inflamação crônica. Ademais, obesidade induzida por endotoxemia metabólica experimental crônica, diabetes e resistência à insulina desencadeia a expressão de fatores inflamatórios semelhantes aos associados a uma dieta rica em gordura por um mecanismo CD14 dependente<sup>7</sup>.

Uma das primeiras vezes a correlacionar a razão F/B com obesidade foi em Ley et al. na qual foi analisada a microbiota intestinal de camundongos. Foi observado aumento de Firmicutes para Bacteroidetes em camundongos homocigotos obesos. E atualmente essa é a hipótese mais aceita pelos autores, a disbiose, com aumento da relação Firmicutes / Bacteroidetes está associada à obesidade. Entretanto, há divergências como no estudo de Martínez-Cabrera et al., no qual foram encontradas também espécies de *Clostridium coccoidea*-*Eubacterium reutei*, *Bacteroides* e *Bifidobacterium* relacionadas aos pacientes obesos<sup>4,8,9</sup>. Além disso, os trabalhos revisados descreveram além da relação Firmicutes / Bacteroidetes, o enterótipo *Prevotella* associado à dieta rica em carboidratos e *L. reuteri* e *L. gasseri* associados à obesidade<sup>4,10</sup>.

Em camundongos alimentados pela dieta ocidental rica em carboidratos e gordura, observou-se ganho de peso em relação aos modificados para serem livres de microbiota<sup>11,12</sup>. Entretanto, foi apresentado que estudos em humanos a razão Firmicutes-para-Bacteroidetes não é determinante na obesidade humana<sup>4</sup>.

Filippo et al. comparou a microbiota fecal de 14 crianças saudáveis do grupo étnico Mossi (BF) que vivem na pequena aldeia de Boulpon em Burkina Faso (consumidoras de uma dieta tradicional africana rural) com a de 15 crianças europeias saudáveis (UE) que vivem na área urbana de Florença, Itália. Observou-se um aumento da proporção F / B em crianças da UE, provavelmente impulsionado por sua dieta hipercalórica, o que pode predispor à obesidade futura. Essa relação F / B pode ser considerada um biomarcador útil de obesidade<sup>13</sup>.

Adicionalmente, microorganismos que habitam o intestino de camundongos obesos possuem uma maior capacidade de extração de energia dos alimentos sendo que em casos de transferência da microbiota dos camundongos obesos para camundongos sem microbiota, é observado um aumento da gordura corporal em comparação a colonização da microbiota nos camundongos magros<sup>14</sup>.

Costa et al. por meio de um questionário de rastreamento metabólico em 30 pacientes diagnosticados com obesidade observou prevalência de sinais e sintomas de disbiose intestinal em 17% dos casos sendo os sintomas de eructação e flatulência, azia, distensão abdominal, diarreia e epigastralgia frequente nas pessoas investigadas<sup>15</sup>.

Um estudo com amostras humanas (fezes, sangue e urina) feito em uma população rural e urbana das Ilhas Baleares encontrou-se *Clostridium coccoide*-*Eubacterium reutei*, *Bacteroides* e *Bifidobacterium*, como possíveis marcadores em pacientes obesos e diabéticos, e *Prevotella* e *Lactobacillus*, como marcadores de saúde. Além disso, apresentou que um único tipo de bactéria não é responsável por distúrbios inflamatórios e metabólicos<sup>8</sup>.

A flora intestinal de camundongos obesos se assemelha à dos humanos com predominância de Firmicutes e Bacteroidetes. Camundongos com flora estéril resistem ao desenvolvimento de obesidade quando alimentados com uma dieta rica em gordura e açúcar, e quando há introdução da flora intestinal nesses camundongos, aumenta a captação intestinal de monossacarídeos, desenvolvimento de resistência à insulina, indução de lipogênese hepática e deposição de gordura corporal<sup>16</sup>.

Dentre as formas de intervenção, os probióticos foram amplamente citados, mesmo que nem todos os probióticos sejam adequados para a restauração da razão F/B disbiótica<sup>17</sup>. Probióticos são bactérias vivas que ajudam a restaurar a flora intestinal saudável. Já os prebióticos são oligopolissacarídeos fermentáveis que auxiliam o desenvolvimento das bactérias<sup>12</sup>.

Yang et al. avaliaram a relação da *Akkermansia muciniphila* (*A. muciniphila*) com a microbiota intestinal de camundongos alimentados com dieta rica em gordura. Foram selecionadas 3 cepas da *A. muciniphila*, e observou-se que o tratamento, com todas as três cepas pasteurizadas, melhorou desordens metabólicas induzidas pela dieta rica em gordura como prevenção de ganho de peso corporal, ingestão calórica e redução nos pesos de tecido adiposo e gordura total<sup>18</sup>.

A maioria dos estudos mostra o aumento da relação F/B em obesos, porém, ainda não há consenso entre autores em relação ao tratamento da disbiose, sendo que cada artigo analisa a correlação de forma diferente. Além disso, essas evidências são escassas. Portanto, nota-se a necessidade de ampliar estudos na temática dado que obesidade é uma doença altamente prevalente em todo o mundo<sup>19</sup>.

## CONCLUSÃO

Observou-se que a obesidade está interligada a uma diminuição de Bacteroidetes e um aumento de Firmicutes em animais, porém as evidências em humanos ainda precisam ser investigadas. Há uma escassez de estudos em humanos, portanto serão necessários mais estudos, principalmente do tipo ensaios clínicos randomizados, para a investigação do uso de prebióticos e probióticos e do tratamento da disbiose intestinal como agentes adjuvantes no tratamento da obesidade.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflito de interesse.

## FINANCIAMENTO

Não houve recursos financeiros utilizados na pesquisa

## REFERÊNCIAS

1. Lage DGL, Brito GAP. A relação da microbiota intestinal com obesidade e resistência à insulina. *RBONE*. 2012; 6(31).
2. Pinheiro MS. Influência da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade: artigo revisado. *Caderno de graduação*. 2018; 5(2):193.
3. Pistelli GC, Mareze-da-costa CE. Bactérias intestinais e obesidade. *Rev Saúde e Pesquisa*. 2010;3(1):115-119.
4. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Advances in Nutrition*. 2019 Jan 1;10(suppl\_1):S17–30.
5. World Health Organization. Obesity and overweight. 2021 jun.
6. Bervoets L, Hoorenbeeck KV, Kortleven I, Noten CV, Hens N, Vael C, et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut Pathogens*. 2013;5(10):1-10.
7. Park JS, Seo JH, Youn HS. Gut microbiota and clinical disease: obesity and nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutri*. 2013;16(1):22- 7.
8. Martínez-Cabrera I, Capllonch-Amer G, Moreiro-Socias J, Alonso-Zulueta B, Vich F, Moll G, et al. Microbiota intestinal y salud en humanos: obesidad y diabetes mellitus tipo 2. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*. 2018;55(3):31–40.
9. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2005 Jul 20;102(31):11070–5.
10. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019 Nov 7;11(11):2690.
11. Netto Candido TL, Alfenas R de CG, Bressan J. Dysbiosis and metabolic endotoxemia induced by high-fat diet. *Nutrición Hospitalaria*. 2018 Oct 17;
12. Castillo MCM, Valladares-García J, Halabe-Cherem J. Microbioma humano. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. 2018;61(6):7–19.
13. Filippo CD, Cavalieria D, Paola MD, Ramazzotic M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010 Aug 17; 107(33):14691-6.
14. Oliveira FEF. Microbiota intestinal e probióticos: Implicações para obesidade. Fortaleza: 2020.
15. Costa DAL, Salomon ALR, Carmo SG, Fortes RC. Prevalência de sinais e sintomas de disbiose intestinal em indivíduos obesos atendidos em uma instituição de ensino de Brasília-DF. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 2019;13(79):488–97.
16. Goel A, Gupta M, Aggarwal R. Gut microbiota and liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2014; 29:1139–1148.
17. Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms*. 2020 Nov 1;8(11):1715.
18. Yang M, Bose S, Liam S, Seo J, Shin J, Lee D, Chung WH, Song EJ, Nam YD, Kim H. Beneficial effects of newly isolated *Akkermansia muciniphila* strains from the human gut on obesity and metabolic dysregulation. 2020.
19. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019 Mar; 92:6-10.