

O impacto do desequilíbrio da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade

Anna Laura Gomes Goulart¹ , Ester Maria de Almeida Costa¹ , Mariana Guedes Lopes Bacelar¹ , Sâmya Silveira Nascimento¹ , Thaynara Faria Gomes² 

RESUMO

Objetivo: revisar as bases de dados atuais para identificar os impactos da disbiose intestinal na obesidade, bem como servir de pilar para realização de medidas preventivas, diagnósticas e terapêuticas. **Metodologia:** trata-se de revisão integrativa realizada a partir de coleta de dados obtidos nas plataformas SciELO, PubMed, BVS e LILACS usando os descritores “dysbiosis”, “obesity” and “gastrointestinal microbiome”; os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos cinco anos (de 2017 a 2022), artigos originais, metanálises e estudos observacionais (ensaios clínicos e estudo de coorte) e escritos em português, inglês ou espanhol. **Resultados:** dieta ocidental e uso de adoçante provocam alterações antropométricas, de pressão arterial, intolerância à glicose, entre outras, além de levar à prevalência de bactérias deletérias ao organismo, culminando em obesidade e diabetes mellitus; em contrapartida, dieta rica em fibras e administração de probióticos podem gerar mudanças benéficas na diversidade da flora intestinal, ademais combatem o estado inflamatório gerado pela obesidade.

Palavras-chave: Disbiose, Obesidade, Microbiota gastrointestinal.

INTRODUÇÃO

De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), a obesidade é uma doença crônica não transmissível (DCNT), multifatorial e de patogenia complexa.¹ É definida pelo acúmulo de gordura nas células do tecido adiposo, uma vez que a balança energética apresenta saldo positivo, isto é, há uma maior aquisição de energia, advinda da alimentação, em detrimento de seu gasto.² Esse distúrbio de regulação do equilíbrio energético é caracterizado pelo excesso de adiposidade e de peso suficiente para prejudicar a saúde.

Segundo dados divulgados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em uma amostragem de 108 mil domicílios no país, a proporção de obesos na população com 20 anos ou mais de idade alcançou níveis alarmantes entre 2003 e 2019, saindo da marca de 12,2% para 26,8%.³ Nesse intervalo de tempo, a obesidade entre homens passou de 9,6% para 22,8% e, entre mulheres, aumentou de 14,5% para 30,2%.

Sabe-se que a obesidade é um fator predisponente para o desenvolvimento de Diabetes

Mellitus Tipo 2 (DMT2), uma vez que o acúmulo excessivo de gordura corporal é responsável pelo aumento da produção de insulina pelo pâncreas, acarretando a patogênese da diabetes.⁴ A Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes, caracteriza a DMT2 como uma doença de início insidioso e que apresenta resistência periférica à insulina, bem como ineficiência de células beta pancreáticas.⁴

Dados da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), evidenciam que 60% a 90% dos portadores da DMT2 sejam obesos, apresentando o índice de massa corporal maior que 30 kg/m², e a incidência é maior após os 40 anos, corroborando a predisposição da obesidade à DMT2.⁴ Ademais, no Brasil a cada dois minutos um novo caso de diabetes é diagnosticado, fazendo com que o país ocupe o 4º lugar entre os dez países com maior número de indivíduos com diabetes.⁴

Estudos como “*Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism*”, demonstram em modelos animais que uma dieta rica em gordura associada a uma microbiota intestinal disbiótica pode influenciar o desenvolvimento de doenças metabólicas

¹Faculdade de Medicina UniAtenas, Passos, (MG), Brasil.

²Universidade Federal de São João Del-Rei, Divinópolis, (MG), Brasil.



como a obesidade e DMT2, uma vez que atuam induzindo o aumento da adiposidade e um controle glicêmico deficiente.⁵

A microbiota intestinal refere-se à população de micro-organismos que habitam todo o trato gastrointestinal, sendo constituída de trilhões de bactérias que o indivíduo adquire ao longo de sua existência, as quais se desenvolvem e se adaptam de acordo com o estado nutricional e metabólico do organismo humano em cada etapa da vida.⁶ Possui função metabólica e protetora, atuando na manutenção da homeostase energética e na imunidade do hospedeiro e, por isso, é considerada um órgão endócrino.⁶ Desse modo, presume-se que alterações quantitativas e qualitativas na sua constituição, denominadas disbiose, possivelmente atuam como fator influente no desenvolvimento de doenças metabólicas como a diabetes mellitus e obesidade, sendo esta, caracterizada pela OMS como uma epidemia global multifatorial.⁶

Diante deste cenário, sugere-se que além dos aspectos comportamentais, genéticos, socioeconômicos, psíquicos e ambientais, fatores biológicos relacionados à perturbação da microbiota intestinal estão vinculados ao desenvolvimento da obesidade e diabetes mellitus tipo 2. Assim, ressalta-se a necessidade da elaboração de estudos que aprofundem o conhecimento acerca da íntima relação entre essas variáveis.

Dessa forma, o presente trabalho tem por objetivo revisar integrativamente a literatura disponível acerca do possível impacto da disbiose no desenvolvimento da obesidade. Além de servir como pilar para otimização de medidas preventivas, diagnósticas e terapêuticas, visando a melhora da qualidade de vida da população.

METODOLOGIA

O presente trabalho, realizado no período de abril de 2021 a fevereiro de 2022, consiste em um estudo de caráter exploratório, embasado no método de revisão de literatura com síntese de evidências estruturado em seis etapas: elaboração da pergunta norteadora da pesquisa; definição das bases de dados e critérios para inclusão e exclusão dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na revisão; definição das informações a serem extraídas

dos estudos selecionados; interpretação dos resultados; apresentação da revisão/síntese do conhecimento. Desta forma, a pergunta norteadora da pesquisa configurou-se em: Quais são as evidências identificadas em estudos científicos acerca do impacto do desequilíbrio da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade?

A identificação das evidências científicas procedeu-se mediante ao acesso virtual às bases de dados: portal PubMed, Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando os descritores “dysbiosis”, “obesity” and “gastrointestinal microbiome”. Diversas pesquisas foram realizadas na PubMed em momentos diferentes; a primeira se deu em agosto de 2021 e a última em fevereiro de 2023.

Inicialmente, foram utilizados como critérios de inclusão artigos publicados nos últimos seis anos (de 2017 a 2023), de modo que o presente trabalho abrangesse estudos atualizados, que possuísem os seguintes delineamentos: artigos originais, meta-análises e estudos observacionais (ensaios clínicos e estudo coorte) relacionados ao foco do trabalho, e aqueles escritos em português, inglês ou espanhol.

Devido às peculiaridades de cada plataforma de dados, as estratégias de busca pelos artigos foram adaptadas para cada uma, tendo como norte a problemática em questão e os critérios de inclusão previamente estabelecidos, utilizando os descritores “dysbiosis”, “obesity” and “gastrointestinal microbiome”.

RESULTADOS

Durante a busca, foram encontrados seis artigos na base de dados LILACS, sendo que todos foram excluídos por não responderem à pergunta norteadora. Nenhum artigo foi achado na base SCIELO. Na BVS foram notados 819 estudos, sendo que 23 foram selecionados para análise de título e resumo; destes, 17 foram excluídos por não responderem à pergunta norteadora, sendo seis os incluídos. Em 2021, foram encontrados 708 artigos, dois quais 295 foram pré-selecionados; destes, 284 não foram incluídos por não responderem à pergunta norteadora, por serem artigos de revisão ou por estarem em turco, sendo selecionados 11. Em 2022,

887 estudos foram encontrados, dos quais 16 artigos foram pré-selecionados; destes, 11 foram excluídos por não atenderem à pergunta norteadora e cinco estudos foram eleitos. Por fim, foi realizada nova busca nas bases de dados LILACS, SciELO, BVS e PubMed abrangendo apenas estudos publicados no ano de 2023 com os mesmos delineamentos e idiomas descritos anteriormente, entretanto, não foram obtidos resultados que se enquadrassem nos critérios e, conseqüentemente, nenhum estudo foi incluído neste trabalho.

Ao final da busca, 22 estudos foram incluídos nesta pesquisa; quatro referências adicionais identificadas através de outras fontes também foram utilizadas para confecção do presente trabalho. Após realizada a seleção e a análise dos estudos, foram definidas as informações coletadas dos mesmos. Posteriormente, foram interpretados e comparados os resultados obtidos a fim de elaborar essa revisão de conhecimento. A identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos estão representados na Figura 1.

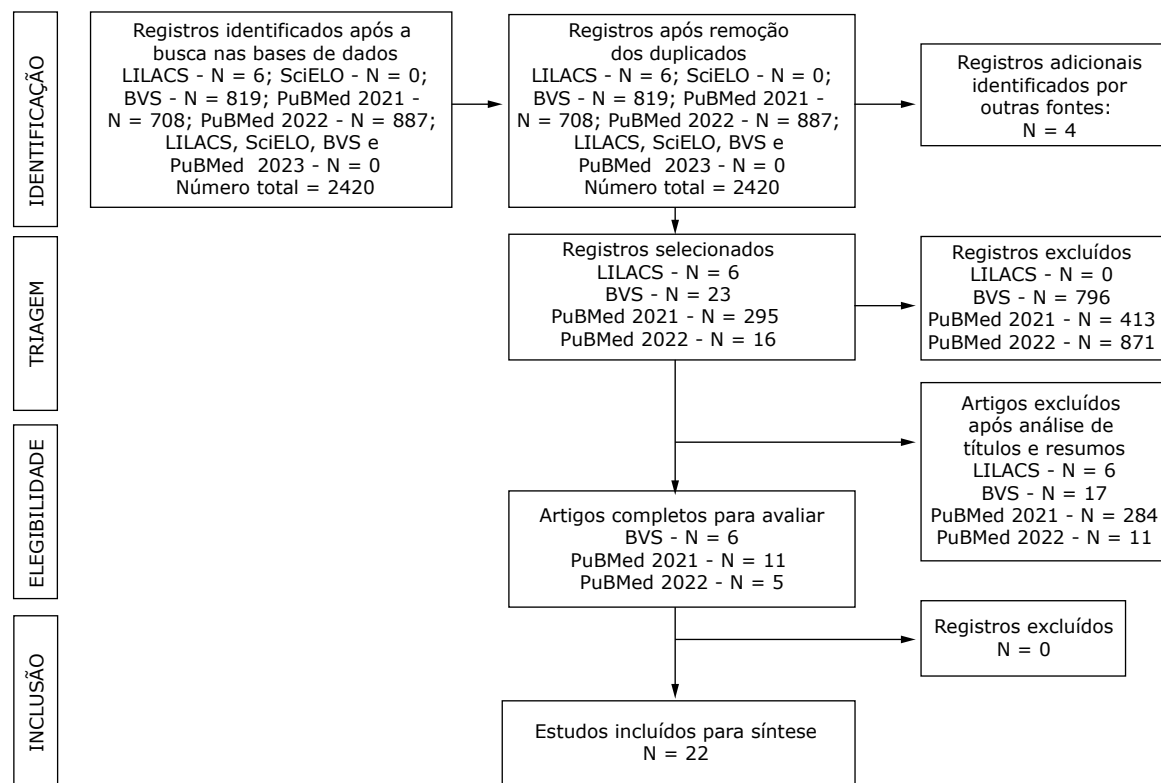


Figura 1: Fluxograma representando a identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos para essa revisão. O impacto do desequilíbrio da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade.

Os estudos selecionados buscam relacionar o impacto de diferentes tipos de dieta, uso de probióticos e doenças crônicas à diversidade da microbiota intestinal. Dessa forma, observou-se que dietas não ocidentais, ricas em fibras e alimentos naturais aumentam a produção de gases favoráveis ao organismo e levam à maior diversidade da microbiota, com aumento da prevalência de bactérias benéficas aos seres humanos, como **Bacteroides**,

Prevotella e **Ruminococcus**, **Bifidobacterium**. Em contrapartida, dietas ocidentais, ricas em gordura, fórmulas lácteas e adoçante provocam diminuição da diversidade da microbiota, com diminuição de bactérias benéficas e aumento das patogênicas, como as do filo **Proteobacteria** e da família **Lachnospiraceae**, levando ao risco de desenvolvimento de obesidade e Diabetes Mellitus. Doenças crônicas e o uso de antibióticos também

levam à perda da diversidade. A administração de probióticos, como 1-kestose, galacto-oligosacarídeos e Lactobacilos por sua vez, restaurou a variedade da microbiota.

Todos os 22 estudos selecionados para confecção do presente trabalho, conforme os critérios de inclusão e exclusão, estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1

Autores e características gerais dos artigos-alvo do presente estudo.

Autor, ano	Tipo de estudo	Principais resultados
Ojo, O., Feng, Q. Q., Ojo, O. O., & Wang, X. H. 2020	Revisão sistemática e metanálises	Dieta com fibras pode significativamente aumentar a abundância de <i>Bifidobacterium</i> , total de AGCC e hemoglobina glicada
Wilkins, L. J., Monga, M., & Miller, A. W. 2019	Corte transversal	Pessoas com doenças crônicas apresentam, em comparação com pessoas saudáveis, perda de diversidade da microbiota
Joseph, N., Clayton, J. B., Hoops, S. L., Linhardt, C. A., Mohd Hashim, A., Mohd Yusof, B. N., Kumar, S., & Amin Nordin, S. 2020	Artigo original	A microbiota intestinal pode ser alterada com sucesso pelo uso de probióticos, mas essas alterações são distintas entre crianças com sobrepeso e crianças com peso normal
Nardelli, C., Granata, I., D'Argenio, V., Tramontano, S., Compare, D., Guarracino, M. R., Nardone, G., Pitone, V., & Sacchetti, L. 2020	Caso-controle	Aumento significativo em <i>Proteobacteria</i> e diminuição de <i>Lachnospiraceae</i> (<i>Firmicutes</i>) caracterizam a microbiota de indivíduos obesos.
Barczyńska, R., Litwin, M., Sliżewska, K., Szalecki, M., Berdowska, A., Bandurska, K., Libudzisz, Z., & Kapuśniak, J. 2018	Estudo clínico	Microbiota intestinal de crianças obesas e com sobrepeso é significativamente diferente da de crianças magras com relação a ácidos graxos de cadeia curta e ácidos graxos de cadeia ramificada
de la Cuesta-Zuluaga, J., Corrales-Agudelo, V., Velásquez-Mejía, E. P., Carmona, J. A., Abad, J. M., & Escobar, J. S. 2018	Corte transversal	A família <i>Lachnospiraceae</i> , presente na microbiota da população ocidental, está associada ao aumento do risco de doença cardiometabólica e obesidade.
Farup, P. G., Lydersen, S., & Valeur, J. 2019	Corte transversal	Adoçantes podem antagonizar os efeitos do ácido butírico e não reduzem peso em pessoas com obesidade
Hermes, G., Reijnders, D., Kootte, R. S., Goossens, G. H., Smidt, H., Nieuwdorp, M., Blaak, E. E., & Zoetendal, E. G. 2020	Corte transversal	A microbiota de indivíduos obesos e resistentes à insulina do sexo masculino apresenta potencial preditivo.
Nogacka, A. M., Salazar, N., Arboleya, S., Ruas-Madiedo, P., Mancabelli, L., Suarez, A., Martinez-Faedo, C., Ventura, M., Tochio, T., Hirano, K., Endo, A., G de Los Reyes-Gavilán, C., & Gueimonde, M. 2020	Estudo experimental	1-kestose foi o oligômero de frutose que apresentou maior acúmulo de gás e maior atividade moduladora da microbiota juntamente com GOS
Davis, S. C., Yadav, J. S., Barrow, S. D., & Robertson, B. K. 2017	Corte transversal	Consumo de comida processada apresenta grande influência sobre a estrutura da microbiota e foi associada com menor diversidade de espécies em relação ao IMC.
López-Moreno, A., Suárez, A., Avanzi, C., Monteoliva-Sánchez, M., & Aguilera, M. 2020	Revisão sistemática e metanálises	A modulação positiva da microbiota parece estar relacionada com IMC e biomarcadores. Devido à pequena quantidade de estudos, não ficou claro se eles se correlacionam com outros parâmetros glicêmicos, inflamatórios e hormônios intestinais.
Carrera-Quintanar, L., Ortuño-Sahagún, D., Franco-Arroyo, N. N., Viveros-Paredes, J. M., Zepeda-Morales, A. S., & Lopez-Roa, R. I. 2018	Revisão Sistemática	O conhecimento do estudo da microbiota abre a possibilidade de considerar o transplante fecal como uma alternativa terapêutica relevante para a obesidade e outros tratamentos de doenças metabólicas.

Continua...

Tabela 1

Continuação.

Autor, ano	Tipo de estudo	Principais resultados
Horvath, A., Leber, B., Feldbacher, N., Tripolt, N., Rainer, F., Blesl, A., Trieb, M., Marsche, G., Sourij, H., & Stadlbauer, V. 2020	Ensaio controlado randomizado	O metabolismo da glicose como desfecho primário permaneceu inalterado durante a intervenção com um simbiótico multiespécies em pacientes com diabetes. No entanto, os simbióticos melhoraram alguns sintomas e biomarcadores do diabetes tipo 2 e aspectos da qualidade de vida.
Janczy, A., Aleksandrowicz-Wrona, E., Kochan, Z., & Małgorzewicz, S. 2020	Estudo controlado randomizado	Não houve relações significativas entre a massa corporal, o IMC e as alterações nas concentrações de microbiota intestinal ou zonulina.
Kassaian, N., Aminorroaya, A., Feizi, A., Jafari, P., & Amini, M. 2017	Ensaio clínico randomizado	A suplementação de prebióticos e probióticos pode ser uma estratégia de sucesso para melhorar saúde metabólica, resistência insulínica e prevenir DM2, o que pode ser útil no manejo de desordens metabólicas em pré-diabéticos.
Guo, Y., Luo, S., Ye, Y., Yin, S., Fan, J., & Xia, M. 2021	Ensaio clínico controlado/ Estudo de etiologia/Estudo observacional/ Fatores de risco	O jejum intermitente induz uma alteração significativa da comunidade intestinal e das vias funcionais de maneira intimamente associada à mitigação dos fatores de risco cardiometabólicos.
Ejtahed, H. S., Soroush, A. R., Siadat, S. D., Hoseini-Tavassol, Z., Larijani, B., & Hasani-Ranjbar, S. 2019	Revisão Sistemática	A alteração da microbiota intestinal após intervenções foi afetada pela composição basal da microbiota intestinal. O consumo de plantas pode ter efeitos benéficos na restauração do microbioma intestinal saudável, além da redução de gordura corporal.
Forbes, J. D., Azad, M. B., Vehling, L., Tun, H. M., Konya, T. B., Guttman, D. S., Field, C. J., Lefebvre, D., Sears, M. R., Becker, A. B., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Moraes, T. J., Subbarao, P., Scott, J. A., Kozyrskyj, A. L. 2018	Ensaio clínico controlado	O aleitamento materno pode ser protetor contra excesso de peso, e a microbiota intestinal pode contribuir para esse efeito.
Reiter M, Krebs C, Lopes B, Nichelatti B, Moeller F, Screpec I. 2018	Revisão de literatura	Diminuição de alimentos industrializados e aumento de alimentos naturais diminuiu doenças crônicas, do trânsito intestinal e melhorou imunidade.
Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF. 2020	Revisão de literatura	O sinergismo entre dieta rica em gorduras e disbiose gera aumento de adiposidade e controle glicêmico pobre.
Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X, et al. 2018	Estudo clínico randomizado	Ácidos graxos de cadeia curta diminuem produção de compostos prejudiciais, como indol e sulfeto de hidrogênio, além de melhora nos níveis de hemoglobina glicada.
Cancello R, Turrone S, Rampelli S, Cattaldo S, Candela M, Cattani L, et al. 2019	Estudo coorte	Dieta e probióticos geraram diminuição de peso e de <i>Collinsella</i> , além do aumento de <i>Akkermansia</i> , um degradador de mucina com benefícios no metabolismo do hospedeiro.

DISCUSSÃO

A microbiota intestinal é constituída de trilhões de bactérias e possui função metabólica e protetora, atuando na manutenção da homeostase energética e na imunidade do hospedeiro.⁶ Alterações quantitativas e qualitativas na sua constituição são denominadas disbiose. Segundo os artigos, observou-se que dieta, administração de

probióticos e doenças crônicas geram efeitos sobre a diversidade da microbiota e podem estar associados ao desenvolvimento de diabetes e obesidade. Dieta ocidental, por exemplo, favorece a prevalência de *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* e *Lachnospiraceae*; esses dois últimos estão relacionados ao aumento de medidas antropométricas e pressão arterial, além de inflamação e resistência insulínica. O adoçante, por sua vez,

aumenta a prevalência de ***Ruminococcus gnavus*** e ***Streptococcus spp.*** e diminuiu a produção de butirato, gerando intolerância à glicose, aumento do apetite e ganho de peso. Consumo de comida processada diminui diversidade de espécies, enquanto o consumo de alimentos naturais restaura microbiota, reduz gordura corporal e melhora imunidade. Dieta rica em gorduras gera aumento da adiposidade e controle glicêmico ruim, enquanto dieta rica em fibras aumenta o predomínio de ***Bifidobacterium*** e a quantidade de ácidos graxos de cadeia curta, ademais melhora os níveis de hemoglobina glicada. A administração de probióticos, como 1-kestose e galacto-oligossacarídeo, gera aumento da produção de gases colônicos e do gênero ***Faecalibacterium***, os quais diminuem estado inflamatório; há também aumento de ***Bacteroides***, responsáveis pelo aumento de ácidos graxos de cadeia curta. Ainda em relação aos probióticos, o ***Lactobacillus rhamnosus*** provoca diminuição de glicose e biomarcadores de insulina. Por fim, indivíduos que apresentam doenças crônicas possuem menor diversidade na microbiota, com diminuição de ***Bacteroides***, ***Prevotella***, ***Ruminococcus*** e ***Bifidobacterium***, em contraponto ao aumento ***Proteobacteria***.

Alterações na microbiota a depender da dieta

Alterações na microbiota geradas por pequenas mudanças na dieta, como alimentação rica em fibras, podem ser reversíveis. No entanto, hábitos alimentares prolongados, como dieta ocidental, podem ter mudanças duradouras na flora intestinal.⁷ Estudos demonstraram que o consumo de comidas processadas e ricas em gorduras, presentes na dieta ocidental, possuem mais efeitos deletérios sobre a diversidade da microbiota do que sobrepeso e obesidade.⁷

Dieta rica em fibras aumenta a abundância de ***Bifidobacterium*** e a quantidade total ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), além de melhorar os níveis de hemoglobina glicada (Hb1Ac).^{8,9} AGCC são formados por meio da fermentação bacteriana de carboidratos e proteínas da dieta. A maior parte dos constituintes dos AGCC (95%) são o acetato, propionato e butirato, os demais (5%) são representados pelo isobutirato, valerato, isovalerato

e caproato. Os AGCC agem como fonte de energia para o epitélio do cólon e também são responsáveis por modular o apetite e a inflamação. ***Bifidobacterium pseudocatenulatum***, bactéria anaeróbia produtora de acetato, é uma das produtoras mais significativas de AGCC. O aumento da sua população diminui a produção de substâncias como indol e sulfeto de hidrogênio, as quais são prejudiciais ao metabolismo.^{8,9}

O uso de adoçante levou à disbiose, com redução de ***Faecalibacterium prausnitzii*** e ***Bacteroides fragilis***, e aumento de ***Ruminococcus gnavus*** e ***Streptococcus spp.***¹⁰ O desequilíbrio da flora intestinal foi associado à diminuição da produção de butirato. Esse, por sua vez, é um dos principais componentes dos AGCC e possui múltiplos benefícios, como redução do apetite, sensação de saciedade, redução da resistência insulínica, entre outros. Logo, sua diminuição ocasionou intolerância à glicose, aumento do apetite e ganho de peso, além de disfunções neurofisiológicas e cerebrais.¹⁰

O estudo que busca comparar a microbiota não ocidental de colombianos com a microbiota de populações ocidentais demonstrou que os colombianos apresentam em sua microbiota o gênero ***Treponema*** e grande número de bactérias da família dos ***Ruminococcaceae*** e do gênero ***Methanobacteriaceae***.¹¹ Já na população ocidental, é comum a presença de ***Bacteroides***, ***Bifidobacterium***, ***Escherichia*** e ***Lachnospiraceae***, além de abundância do gênero ***Barnesiella***. Alguns membros da família ***Lachnospiraceae*** estão associados ao aumento do risco de doenças cardiometabólicas, obesidade e diabetes mellitus tipo 2, por provocarem alterações no IMC, circunferência da cintura, pressão arterial, entre outras. Já o gênero ***Escherichia***, possui papel essencial na obesidade, uma vez que lipopolissacarídeos presentes na membrana externa dessas bactérias Gram-negativas geram toxicidade responsável por induzir inflamação, obesidade e resistência insulínica.¹¹ Em contrapartida, às bactérias de populações ocidentais, a família dos ***Ruminococcaceae***, diminuem o risco de doenças cardiometabólicas e obesidade.¹¹ A abundância de bactérias do gênero ***Bifidobacterium*** está ligada a fenótipos mais saudáveis, além melhorar a homeostase da glicose e o metabolismo de lipídios e diminuir os marcadores inflamatórios.¹²

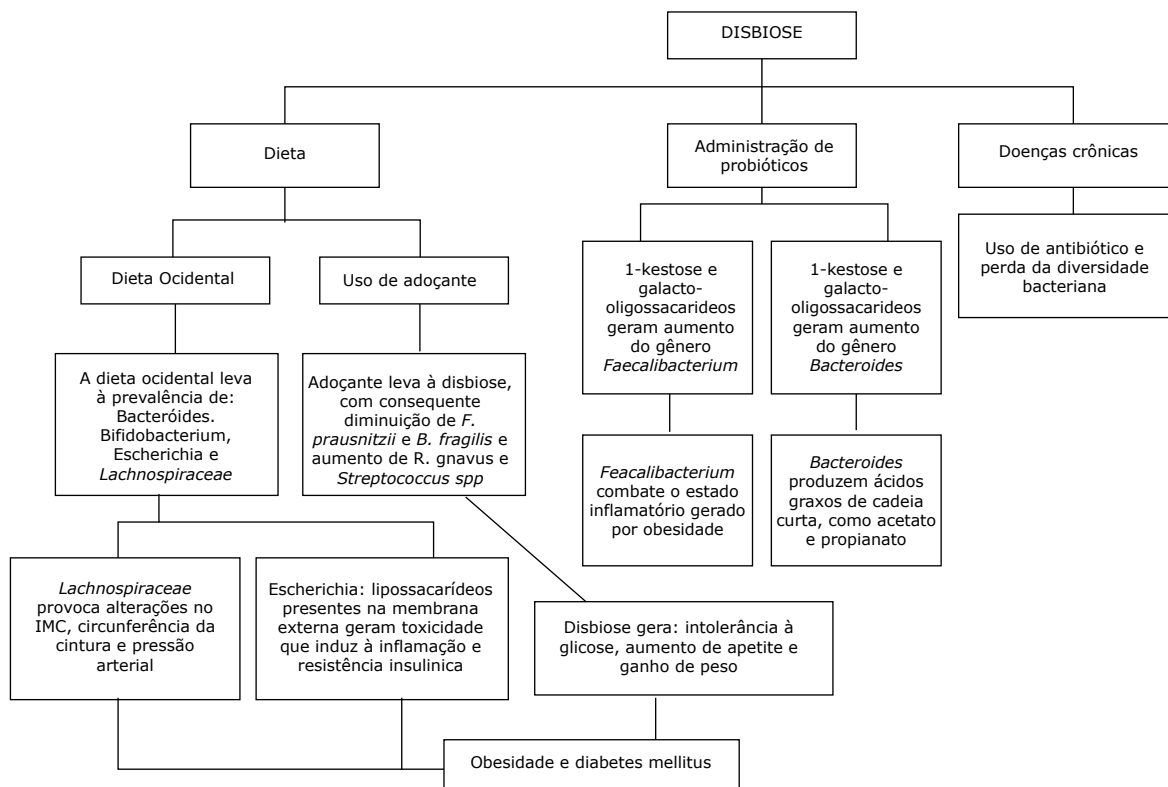


Figura 2: Fluxograma representando os principais dados presentes na discussão. O impacto do desequilíbrio da microbiota intestinal no desenvolvimento da obesidade.

O consumo de produtos à base de plantas pode ter efeitos benéficos na restauração do microbioma intestinal saudável, além da redução da gordura corporal. A suplementação com alta concentração de polifenóis reduziu o ganho de peso corporal em estudos com animais, inibiu espécies prejudiciais como *Clostridia* e *Enterobacteria*, e aumentou bactérias benéficas como as lácticas e *Akkermansia muciniphila*.¹³

Outro estudo buscou comparar os efeitos do aleitamento materno exclusivo aos da suplementação com fórmulas infantis em uma amostra de 1087 crianças.¹⁴ Crianças alimentadas exclusivamente com fórmula até os 3 meses apresentaram maior risco de sobrepeso; de 3 a 4 meses foi observada diminuição da abundância de *Bifidobacteriaceae* e abundância de *Enterobacteriaceae*. O aleitamento materno, por sua vez, parece ser protetor contra o excesso de peso. Assim, entende-se a primeira infância como um período crítico em que a

disbiose intestinal transitória pode levar ao aumento do risco de excesso de peso.¹⁴

Por fim, um estudo incluiu pacientes adultos de 30 a 50 anos com síndrome metabólica¹⁵, e a partir dessa amostra, foi verificado que o jejum intermitente induziu a mudanças significativas nas comunidades de microbiota intestinal, aumentou a produção de ácidos graxos de cadeia curta e diminuiu os níveis circulantes de lipopolissacarídeos. Esses últimos sendo responsáveis pela toxicidade que induz à inflamação, obesidade e resistência insulínica.¹⁵

Alterações na microbiota após administração de probióticos

Probióticos são microrganismos benéficos e inofensivos capazes de estimular o crescimento de outros microrganismos, estabelecendo o equilíbrio da

microbiota intestinal. Dentre os gêneros de probióticos pode-se citar os **Lactobacillus**, **Bifidobacterium**, **Saccharomyces**, **Streptococcus**, entre outros.

Há pelo menos 18 comorbidades associadas ao sobrepeso e à obesidade, como diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, doença de Alzheimer e câncer. Por isso, a obesidade pode ser considerada um problema de saúde pública emergente, afetando atualmente mais de 24% de crianças e adolescentes.¹⁶ O uso de probióticos mantém o equilíbrio da flora intestinal e pode ajudar a prevenir a obesidade. Um estudo que objetivou comparar os efeitos do uso de probióticos em um total de 37 crianças, 20 delas com sobrepeso e 17 com peso normal, demonstrou que houve impactos significativos na diversidade beta, porém não na diversidade alfa.¹⁶ A diversidade beta consiste na diferença de composição e espécies entre diferentes sítios ou amostras; já a diversidade alfa é a diversidade de cada sítio ou amostra, que se relaciona à riqueza de espécies e à distribuição taxonômica.¹⁶

Culturas fecais foram coletadas de adultos saudáveis de peso normal e de adultos com obesidade mórbida.¹⁷ Essas foram suplementadas com frutanos do tipo inulina (como, 1-kestose, inulina, entre outros) e galacto-oligossacarídeo. O impacto de tais suplementações foi monitorizado pela produção de gases e pela avaliação de mudanças na composição da microbiota. Gases colônicos produzidos pela fermentação anaeróbica, como H₂ e CH₄, podem aumentar os processos de antioxidação e antiapoptose, os quais contribuem para redução da inflamação.¹⁷ No contexto da obesidade, foi observada relação inversa entre o IMC e a produção desses gases. O uso de 1-kestose e galacto-oligossacarídeos em indivíduos com obesidade mórbida foi responsável pelo aumento do gênero **Faecalibacterium**, conhecido por ter propriedades anti-inflamatórias, as quais são essenciais no combate ao estado inflamatório gerado pela obesidade. Além disso, também houve aumento do gênero **Bacteroides**, responsável por grande produção de ácidos graxos de cadeia curta, como acetato e propionato. Assim, os probióticos mencionados geraram efeitos benéficos em indivíduos com obesidade mórbida ao modular a microbiota e ao aumentar a produção dos gases colônicos.¹⁷

Foi realizada uma revisão sistemática baseada no padrão de administração de probióticos e

doses efetivas para desordens relacionadas à obesidade de acordo com sua capacidade de modular positivamente biomarcadores chave e a disbiose.¹⁸ Altas doses de apenas uma espécie ou multiespécies de **Lactobacillus** e **Bifidobacterium** melhoraram parâmetros relacionados à obesidade. Espécies de diferentes cepas de **Lactobacillus rhamnosus**, quando administradas, provocaram efeitos benéficos como diminuição de glicose e biomarcadores de insulina, porém sem efeito sobre o peso.¹⁸ Apesar dos inúmeros benefícios, o consumo inadequado de probióticos pode gerar efeitos indesejáveis na resposta imune, geração de genes relacionados à resistência a antibióticos, alterações na integridade da barreira intestinal e atividades metabólicas prejudiciais.¹⁸

Por sua vez, um estudo utilizando uma amostra de 60 pacientes com excesso de massa corpórea, buscou determinar os efeitos da perda de peso com dieta e uso de simbióticos sobre a microbiota intestinal e a concentração de zonulina (proteína que regula reversivelmente a permeabilidade intestinal).¹⁹ O uso de simbióticos, formados pela associação de um ou mais probióticos com um ou mais prebióticos, por três meses aumentou a diversidade da microbiota e diminuiu a quantidade de zonulina nas amostras fecais. Além disso, dieta associada ao uso de simbióticos melhorou a condição da microbiota e da barreira intestinal.¹⁹

Vinte e seis pacientes obesos e com diabetes tipo 2 receberam doses diárias de simbióticos de multiespécies por seis meses, com o objetivo de testar sua eficácia sobre o metabolismo da glicose, microbiota intestinal, permeabilidade intestinal, função de neutrófilos e qualidade de vida desses pacientes.²⁰ Durante a intervenção, o metabolismo de glicose permaneceu inalterado. No entanto, houve melhora de parâmetros antropométricos, como circunferência da cintura; redução da permeabilidade intestinal após três meses de intervenção pela observação dos níveis séricos de zonulina; melhora no controle da glicemia.²⁰

Ademais, foi realizada uma pesquisa que buscava determinar os efeitos da suplementação de probióticos ou simbióticos em índices de síndromes metabólicas e na composição da microbiota intestinal durante seis meses, em indivíduos pré-diabéticos.²¹ **Bacteria**, **Archaea** e **Eukarya** presentes no trato gastrointestinal foram associadas à inflamação crônica e podem participar da patogênese da

obesidade e eventos relacionados a doenças cardiovasculares. Por isso, intervenções precoces são essenciais na prevenção de diabetes tipo 2. Ainda assim, os benefícios potenciais do uso de simbióticos em indivíduos pré-diabéticos em alto risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 e experimentar eventos cardiovasculares têm recebido pouca atenção, necessitando de mais estudos.²¹

Alterações na microbiota na presença de doenças crônicas e obesidade

Doenças crônicas, como as cardiovasculares, obesidade, asma, doenças inflamatórias intestinais, entre outras, têm sofrido aumento significativo em sua prevalência. Fatores genéticos, ambientais e disbiose podem contribuir para a manifestação de tais doenças.²² A microbiota de indivíduos com doenças crônicas, em comparação com a microbiota de indivíduos saudáveis, apresentou significativa perda de diversidade de espécies. Os gêneros **Bacteroides**, **Prevotella** e **Ruminococcus** apresentaram as maiores depleções em indivíduos doentes em comparação aos saudáveis. Ademais, houve associação entre o uso de antibióticos e a ocorrência de enfermidades crônicas, com o uso de tais substâncias associadas a perda de diversidade de bactérias um ano após seu uso.²²

Estudo recente envolvendo a microbiota de mulheres idosas obesas vivendo na Itália demonstrou decréscimo na biodiversidade, além de redução de produtores de AGCC pertencentes à família das **Lachnospiraceae**.²³ Outrossim, foi observada relação inversamente proporcional entre a abundância de **Lachnospiraceae** e IMC e a circunferência da cintura.²³ Houve significativo aumento no filo **Proteobacteria** na microbiota de pessoas obesas em comparação com a microbiota de sujeitos com peso normal.²⁴

Na microbiota de crianças com sobrepeso e obesas houve predomínio do gênero **Clostridium**, enquanto em crianças com peso normal, essas bactérias estavam diminuídas em cerca de 14%.²⁵ Já na microbiota de crianças com peso normal, houve predomínio dos gêneros **Bacteroides** e **Bifidobacterium**, os quais estavam diminuídos em torno de 20% e 18%, respectivamente, no grupo com sobrepeso e obesidade. Tais resultados indicam

que crianças com sobrepeso e obesas apresentam diminuição na concentração de AGCC quando comparadas às de peso normal.²⁵

O estudo sobre a microbiota e seu papel no desenvolvimento da obesidade e distúrbios metabólicos abriu a possibilidade de considerá-la como potencial tratamento para obesidade e outras doenças inflamatórias. Inúmeras pesquisas foram realizadas acerca da microbiota intestinal e seus efeitos sobre o metabolismo do hospedeiro.²⁶ No entanto, a relação entre a microbiota e a obesidade permanece complexa. Uma pesquisa inclui dados de modelos animais, metodologias e estudos prévios para entender a relação entre a microbiota intestinal e sua relação com doenças metabólicas, o que permitiu considerar o transplante fecal como alternativa terapêutica para pacientes com obesidade e distúrbios metabólicos. No entanto, mais ensaios clínicos são necessários para considerar tal alternativa como segura e efetiva.²⁶

CONCLUSÃO

Diante da revisão efetuada, observou-se que dietas ricas em fibras e não ocidentais e o uso de probióticos podem gerar mudanças benéficas na diversidade da flora intestinal, com aumento de bactérias do gênero **Faecalibacterium** e **Bacteroides** e da família dos **Ruminococcaceae**. Em contrapartida, o uso de adoçantes e a dieta ocidental podem provocar aumento de bactérias deletérias ao organismo, como **Ruminococcus gnavus** e **Streptococcus spp**, e gênero **Escherichia**, respectivamente. Por fim, houve associação entre o uso de antibióticos e a ocorrência de doenças crônicas, com essa classe farmacológica gerando perda da diversidade de bactérias cerca de um ano após seu uso. Diante dos achados, ressalta-se a necessidade de uma compreensão mais aprofundada acerca do impacto de diferentes fatores na microbiota intestinal, uma vez que, o seu desequilíbrio pode favorecer o surgimento de inúmeras desordens metabólicas. Dessa forma, o conhecimento aprofundado dos fatores causais da disbiose intestinal poderá subsidiar o desenvolvimento de estratégias em saúde que objetivem o combate e controle deste quadro, bem como das condições de saúde decorrentes do mesmo.

REFERÊNCIAS

1. Informações sobre doenças – Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – Regional São Paulo. [Internet]. [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://www.sbmesp.org.br/informacoes-sobre-doencas/>
2. BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo - Patologia. 9. ed. Rio de Janeiro: Gen, Guanabara Koogan, 2016.
3. Um em cada quatro adultos do país estava obeso em 2019; Atenção Primária foi bem avaliada [Internet]. *agenciadenoticias.ibge.gov.br*. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29204-um-em-cada-quatro-adultos-do-pais-estava-obeso-em-2019>
4. Classificação do diabetes [Internet]. Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2021. Available from: <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/>
5. Amabebe E, Robert FO, Agbalalah T, Orubu ESF. Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism. *British Journal of Nutrition*. 2020 Feb 3;123(10):1–11. Available from: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/5EC03DE6B-CDF529AD2E462E186FED193/S0007114520000380a.pdf/microbial-dysbiosis-induced-obesity-role-of-gut-microbiota-in-homeostasis-of-energy-metabolism.pdf> doi:10.1017/S0007114520000380
6. Reiter M, Krebs C, Lopes B, Nichelatti B, Moeller F, Screpec I. Microbiota Intestinal e sua Relação com a Alimentação. *International Journal of Nutrology*. 2018 Sep. Available from: Thieme E-Journals - International Journal of Nutrology / Full Text (thieme-connect.com) DOI: 10.1055/s-0038-1674833
7. Davis SC, Yadav JS, Barrow SD, Robertson BK. Gut microbiome diversity influenced more by the Westernized dietary regime than the body mass index as assessed using effect size statistic. *MicrobiologyOpen*. 2017 Jul 4;6(4):e00476. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28677210/> DOI: 10.1002/mbo3.476
8. Zhao L, Zhang F, Ding X, Wu G, Lam YY, Wang X, et al. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. *Science*. 2018 Mar 8;359(6380):1151–6. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aao5774> DOI: 10.1126/science.aao5774
9. Ojo O, Feng Q-Q, Ojo OO, Wang X-H. The Role of Dietary Fibre in Modulating Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2020 Oct 23;12(11):3239. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113929/> DOI: 10.3390/nu12113239
10. Farup PG, Lydersen S, Valeur J. Are Nonnutritive Sweeteners Obesogenic? Associations between Diet, Faecal Microbiota, and Short-Chain Fatty Acids in Morbidly Obese Subjects. *Journal of Obesity*. 2019 Oct 1;2019:1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31662903/> DOI: 10.1155/2019/4608315
11. de la Cuesta-Zuluaga J, Corrales-Agudelo V, Velásquez-Mejía EP, Carmona JA, Abad JM, Escobar JS. Gut microbiota is associated with obesity and cardiometabolic disease in a population in the midst of Westernization. *Scientific Reports*. 2018 Jul 27;8(1). Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-29687-x> DOI:10.1038/s41598-018-29687-x
12. Hermes GDA, Reijnders D, Kootte RS, Goossens GH, Smidt H, Nieuwdorp M, et al. Individual and cohort-specific gut microbiota patterns associated with tissue-specific insulin sensitivity in overweight and obese males. *Scientific Reports*. 2020 May 5;10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32371932/> DOI: 10.1038/s41598-020-64574-4
13. Ejtahed H-S, Soroush A-R, Siadat S-D, Hoseini-Tavassol Z, Larijani B, Hasani-Ranjbar S. Targeting obesity management through gut microbiota modulation by herbal products: A systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*. 2019 Feb;42:184–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670241/> DOI: 10.1016/j.ctim.2018.11.019
14. Forbes JD, Azad MB, Vehling L, Tun HM, Konya TB, Guttman DS, et al. Association of Exposure to Formula in the Hospital and Subsequent Infant Feeding Practices With Gut Microbiota and Risk of Overweight in the First Year of Life. *JAMA Pediatrics*. 2018 Jul 2;172(7):e181161. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29868719/> DOI: 10.1001/jamapediatrics.2018.1161
15. Guo Y, Luo S, Ye Y, Yin S, Fan J, Xia M. Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Oct 6;106(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33017844/> DOI: 10.1210/clinem/dgaa644
16. Joseph N, Clayton JB, Hoops SL, Linhardt CA, Mohd Hashim A, Mohd Yusof BN, et al. Alteration of the Gut Microbiome in Normal and Overweight School Children from Selangor with Lactobacillus Fermented Milk Administration. *Evolutionary Bioinformatics*. 2020 Jan;16:117693432096594. Available from: [Alteration of the Gut Microbiome in Normal and Overweight School Children from Selangor with Lactobacillus Fermented Milk Administration | Article Information | J-GLOBAL \(jst.go.jp\)](https://www.jst.go.jp) DOI: 10.1177/1176934320965943
17. Nogacka AM, Salazar N, Arboleya S, Ruas-Madiedo P, Mancabelli L, Suarez A, et al. In Vitro Evaluation of Different Prebiotics on the Modulation of Gut Microbiota Composition and Function in Morbidly Obese and Normal-Weight Subjects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Jan 30;21(3):906. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/3/906> DOI: 10.3390/ijms21030906
18. López-Moreno A, Suárez A, Avanzi C, Monteoliva-Sánchez M, Aguilera M. Probiotic Strains and Interventional Doses for Modulating Obesity-Related Microbiota Dysbiosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Nutrients*. 2020 Jun 29;12(7):1921. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/7/1921/htm> DOI: 10.3390/nu12071921

19. Janczy A, Aleksandrowicz-Wrona E, Kochan Z, Małgorzewicz S. Impact of diet and synbiotics on selected gut bacteria and intestinal permeability in individuals with excess body weight – A Prospective, Randomized Study. *Acta Biochimica Polonica*. 2020 Dec 16. Available from: <https://ojs.ptbioch.edu.pl/index.php/abp/article/view/5443/4750> DOI: 10.18388/abp.2020_5443
20. Horvath A, Leber B, Feldbacher N, Tripolt N, Rainer F, Blesl A, et al. Effects of a multispecies synbiotic on glucose metabolism, lipid marker, gut microbiome composition, gut permeability, and quality of life in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *European Journal of Nutrition*. 2019 Nov 15;59(7):2969–83. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00394-019-02135-w> DOI: 10.1007/s00394-019-02135-w
21. Kassaian N, Aminorroaya A, Feizi A, Jafari P, Amini M. The effects of probiotic and synbiotic supplementation on metabolic syndrome indices in adults at risk of type 2 diabetes: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017 Mar 29;18(1). Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-1885-8> DOI: 10.1186/s13063-017-1885-8
22. Wilkins LJ, Monga M, Miller AW. Defining Dysbiosis for a Cluster of Chronic Diseases. *Scientific Reports* [Internet]. 2019 Sep 9;9(1):1–10. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-49452-y> DOI: 10.1186/s13063-017-1885-8
23. Canello R, Turroni S, Rampelli S, Cattaldo S, Candela M, Cattani L, et al. Effect of Short-Term Dietary Intervention and Probiotic Mix Supplementation on the Gut Microbiota of Elderly Obese Women. *Nutrients*. 2019 Dec 10;11(12):3011. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/12/3011/htm> DOI: 10.3390/nu11123011
24. Nardelli C, Granata I, D’Argenio V, Tramontano S, Compare D, Guarracino MR, et al. Characterization of the Duodenal Mucosal Microbiome in Obese Adult Subjects by 16S rRNA Sequencing. *Microorganisms*. 2020 Mar 29;8(4):485. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-2607/8/4/485/htm> DOI: 10.3390/microorganisms8040485
25. Barczynska R, Litwin M, Slizewska K, Szalecki M, Berdowska A, Bandurska K, et al. Bacterial Microbiota and Fatty Acids in the Faeces of Overweight and Obese Children. *Polish Journal of Microbiology* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Apr 24];67(3):339–45. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256813/> DOI: 10.21307/pjm-2018-041
26. Carrera-Quintanar L, Ortuño-Sahagún D, Franco-Arroyo N, Viveros-Paredes J, Zepeda-Morales A, Lopez-Roa R. The Human Microbiota and Obesity: A Literature Systematic Review of In Vivo Models and Technical Approaches. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 Nov 30;19(12):3827. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/12/3827/htm> DOI: 10.3390/ijms19123827

Participação dos autores

Anna Laura Gomes Goulart: realizou planejamento do estudo, realizou coleta de dados e redação do artigo.

Ester Maria de Almeida Costa: realizou planejamento do estudo, realizou coleta de dados e redação do artigo.

Mariana Guedes Lopes Bacelar: realizou planejamento do estudo, realizou coleta de dados e redação do artigo.

Sâmia Silveira Nascimento: realizou planejamento do estudo, realizou coleta de dados e redação do artigo.

Thaynara Faria Gomes: orientadora do artigo, planejamento de pesquisa, apoiou a análise de dados e redação do artigo.

Apoio financeiro:

nenhum

Autor Correspondente:
Ester Maria de Almeida Costa
estercosta437@gmail.com

Editor:
Profa. Dra. Ada Clarice Gastaldi

Recebido em: 07/11/2022
Aprovado em: 19/04/2023