

Estado da publicação: O preprint foi publicado em um periódico como um artigo
DOI do artigo publicado: <https://doi.org/10.55684/80.1.1705>

QUAL É A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA NA OBESIDADE E EM SEU QUADRO INFLAMATÓRIO?

Thiago Machado, Gabriella Micheten Dias, Marcos Fabiano Sigwalt, Paulo Afonso Nunes Nassif, Fernando Issamu Tabushi

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.4358>

Submetido em: 2022-06-27

Postado em: 2022-06-28 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

Artigo de Revisão

QUAL É A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA NA OBESIDADE E EM SEU QUADRO INFLAMATÓRIO?

WHAT IS THE INFLUENCE OF MICROBIOTA ON OBESITY AND ITS INFLAMMATORY INVOLVEMENT?

Thiago Machado¹, Gabriella Micheten Dias¹, Marcos Fabiano Sigwalt^{1,2}, Paulo Afonso Nunes Nassif², Fernando Issamu Tabushi²

Trabalho realizado na ¹Faculdade de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil; ²Médico Especialista, Brasil.

ORCID

Thiago Machado – <https://orcid.org/0000-0002-3381-4807>

Gabriella Micheten Dias – <https://orcid.org/0000-0001-7036-0480>

Marcos Fabiano Sigwalt – <https://orcid.org/000-0002-9899-5493>

Paulo Afonso Nunes Nassif – <https://orcid.org/0000-0002-1752-5837>

Fernando Issamu Tabushi – <https://orcid.org/0000-0002-3150-2164>

Correspondência:

marcossigwalt@yahoo.com.br

Email: marcossigwalt@yahoo.com.br

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

Este artigo como preprint possui endosso do Prof. Dr. Osvaldo Malafaia - <https://orcid.org/0000-0002-1829-7071>

Contribuição dos autores

Conceituação: Thiago Machado

Análise formal: Thiago Machado e Gabriella Micheten Dias

Investigação: Thiago Machado

Metodologia: Gabriella Micheten Dias

Administração do projeto: Gabriella Micheten Dias

Supervisão: Marcos Fabiano Sigwalt

Redação (esboço original): Paulo Afonso Nunes Nassif

Redação (revisão e edição): Fernando Issamu Tabushi

RESUMO - A obesidade tem causa multifatorial que atinge atualmente mais da metade da população brasileira. Mais recentemente, a microbiota intestinal foi considerada um fator que contribui para essa condição. Os objetivos deste estudo foram revisar a influência da microbiota intestinal na obesidade e no processo inflamatório, e analisar os efeitos da utilização dos pré e probióticos. Foi realizada revisão sistemática sobre o assunto. Dos mais de 27.000 artigos, apenas 16 respeitaram os critérios de inclusão. Em conclusão, o desequilíbrio da microbiota aparece como fator favorável ao desenvolvimento da obesidade e do quadro inflamatório decorrente dela. Tanto o uso de prebióticos quanto

probióticos são recursos válidos no tratamento da obesidade, porém os primeiros parecem proporcionar melhor qualidade de vida.

DESCRITORES: Microbiota gastrointestinal. Prebióticos. Probióticos. Trânsito gastrointestinal. Obesidade.

ABSTRACT - Obesity has a multifactorial etiological condition that involves more than half of the Brazilian population. More recently, the intestinal microbiota was considered a factor that contributes to this condition. The aims of this study were to review the intestinal microbiota influence in the obesity and in the inflammatory response, and to analyze the effects of using prebiotic and probiotic medications. A systematic review was firstly done. More than 27,000 articles were found, but only 16 contained the proper criteria. In conclusion, the microbiota imbalance seems to increase the obesity development and its inflammatory aspects. Both the use of pre and probiotics are good options in the obesity treatment, though the first ones seem to enhance better quality of life.

KEYWORDS: Gastrointestinal microbiota. Prebiotics. Probiotics. Gastrointestinal transit. Obesity.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde define a obesidade de acordo com o IMC e sua associação com a mortalidade, considerando o indivíduo com IMC maior ou igual a 30 kg/m² como obeso. No Brasil, o excesso de peso atinge 50,1% da população adulta masculina.^{1,2} Os índices estão em crescimento contínuo em todo o mundo e já representam sério problema de saúde global. Essa condição é associada ao surgimento de diversas comorbidades.^{3,4,5,6,7,8,9}

A causa da obesidade é diversa. A mais frequente é o desequilíbrio entre a ingestão e o gasto de energia. Nesse processo complexo, a suscetibilidade genética, fatores ambientais e de estilo de vida estão envolvidos. Além disso, mais recentemente, a microbiota intestinal foi considerada um fator que contribui para essa condição.^{8,9,10,11,12} Este último fator ainda não é totalmente explicado; entretanto sabe-se que ele possui função no metabolismo energético, nas vias metabólicas, com os sinais regulatórios da ingestão alimentar periférica e central, sistema imune, homeostase do epitélio intestinal, inflamação e produção de ácidos graxos de cadeia curta e vitaminas. Ademais, estudos demonstraram diferenças entre a microbiota de indivíduos obesos e magros.^{2,4,5,8,10,12,13}

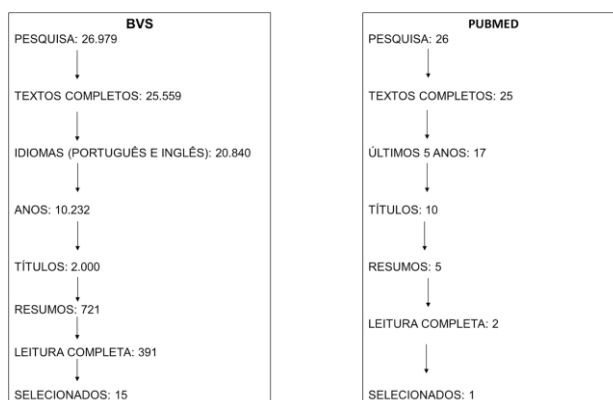
Com isso nota-se a influência da microbiota intestinal na saúde e como ela se relaciona com a qualidade de vida e longevidade. Pode-se ressaltar que a quantidade e a qualidade da fauna intestinal interferem nos sistemas de bem-estar, no eixo cérebro-intestinal, sistema imune e, também, no peso. Além disso, a reposição de bactérias com os probióticos pode ser substituída pelo uso dos prebióticos, por serem naturais sem intervenção medicamentosa sintética.

Os objetivos deste estudo foram revisar a influência da microbiota intestinal na obesidade e no processo inflamatório, e analisar os efeitos e diferenças dos pré e probióticos em suas diferenças na interação com a microbiota intestinal.

MÉTODO

Foi realizada revisão sistemática que seguiu a Prática Baseada em Evidência em nível 4.¹⁴ Foram definidos como descritores "microbiota gastrointestinal, probióticos, trânsito gastrointestinal e obesidade" junto com os booleanos "and" e "or". Na busca foram escolhidas as bases de dados BVS e Pubmed, entre 2016-2021, em português e inglês, e artigos completos. Os critérios de inclusão e exclusão foram textos que abordassem sobre microbiota intestinal, obesidade, que não se referissem a testes em animais, em obesidade infantil e que falassem sobre pré/probióticos. Nos textos com informações repetidas foram utilizados os que possuíam a maior classificação Qualis.

TABELA 1 – Trabalhos pesquisados nas plataformas BVS e Pubmed



RESULTADOS

Na BVS foram encontrados 26.979 artigos; após o filtro de textos completos e dos anos ficaram 20.840; destes, 2.000 foram escolhidos por título para leitura dos resumos; 391 para leitura completa; e destes últimos, 15 foram selecionados para compor as referências bibliográficas deste trabalho. Já no Pubmed, a pesquisa inicial continha 26 artigos, dos quais, após a aplicação do filtro de textos completos, idioma e últimos cinco anos, restaram 17 artigos. Na leitura dos resumos, 15 foram excluídos por não abordarem o tema desta revisão. Assim, foram selecionados 2 artigos para leitura completa, dentre os quais foi escolhido um que se encaixava nos objetivos desta revisão (Tabelas 1 e 2).

TABELA 2 – Sumarização dos trabalhos incluídos

Artigo	Título	Autores	Tipo de estudo	Conclusão	Periódico
1	Abordagens no microbioma intestinal para tratar obesidade em humanos	Bianchi, Fernanda; Duque, Ana Luiza Rocha Faria; Saad, Susana Marta Isay; Sivieri, Katia.	Revisão	A composição da microbiota é essencial para a compreensão dos mecanismos envolvidos na etiologia da obesidade. Existem várias estratégias de controle da obesidade, como o consumo de probióticos e prebióticos, bem como atividade física moderada e regular, que têm impacto benéfico na microbiota intestinal. O transplante de microbiota fecal também é uma opção, mas parece ser uma estratégia mais invasiva.	Springer Nature
2	Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade	Oliveira, Aline Moniellen; Hammes, Thais Ortiz.	Revisão	O exato mecanismo pelo qual a microbiota e a permeabilidade intestinal contribuem para o ganho de peso permanece incerto. No entanto, acredita-se que a microbiota intestinal pode contribuir para o	Clinical and Biomedical Research

				desenvolvimento da obesidade através do aumento da extração energética dos componentes da dieta, da lipogênese, da permeabilidade intestinal e da endotoxemia, mediada especialmente pela LPS.	
3	Dietary fat and gut microbiota: mechanisms involved in obesity control.	Coelho, Olívia Gonçalves Leão; Cândido, Flávia Galvão; Alfnas, Rita de Cássia Gonçalves.	Revisão	A modulação de específicas populações bacterianas abundantes, como o aumento de Bacteroidetes e a redução de Firmicutes, pode ser benéfico no tratamento da obesidade. A qualidade da gordura dietética afeta diretamente em diferentes maneiras de integração entre FFA, microbiota intestinal e obesidade.	Critical Reviews in Food Science and Nutrition
4	Dieta, Microbiota Intestinal e Obesidade: Ligações com Genética e Epigenética do Hospedeiro e Aplicações Potenciais	Cuevas-Sierra, Amanda; Ramos-Lopez, Omar; Riezu-Boj, José I; Milagro, Fermin I; Martinez, J Alfredo.	Análise	A modulação do intestino microbioma através da dieta, mudanças no estilo de vida, prebióticos, probióticos, ou transplante fecal potencialmente poderia ser útil para a microbiota homeostase e o manejo da obesidade e acompanhando comorbidades. Uma melhor compreensão de interações dieta-microbiota e hospedeiro genemicrobiota ajudaria na concepção de novas abordagens nutricionais personalizadas para prevenir e reduzir de forma mais eficiente a incidência de obesidade e outras doenças crônicas relacionadas à inflamação. No entanto, devido à intrincada relação entre dieta, microbiota, eo metabolismo hospedeiro, mais estudos são necessário, porque alguns mecanismos são	Advances in Nutrition
5	Influência da microbiota e dos probióticos na obesidade	Fontané, Laia; Benaiges, David; Goday, Albert; Llauradó, Gemma; Pedro-Botet, Juan.	Análise	Os estudos realizados confirmaram o influência da microbiota no metabolismo hospedeiro, destacando sua regulação sobre homeostase de energia e seu papel patogênico. Apesar de tudo, extensos são necessários estudos epidemiológicos antes de confirmar se a relação entre microbiota e obesidade é devido à diversidade no flora bacteriana, para a presença de espécies específicas no intestino, para possíveis mudanças funcionais do microbiota intestinal ou uma combinação de diferentes fatores.	Elsevier España
6	The Role of the Gut Microbiota in the Gut-Brain Axis in Obesity: Mechanisms and Future Implications.	Van Son, Jamie; Koekkoek, Laura L; La Fleur, Susanne E; Serlie, Mireille J.; Nieuwdorp, Max.	Revisão	Atualmente, existem tratamentos eficazes limitados disponíveis para a obesidade. Há evidências acumuladas do papel da microbiota intestinal na obesidade e sua interação com o eixo intestino-cérebro. A manipulação da microbiota intestinal pode ser uma nova opção terapêutica no tratamento da obesidade. No entanto, os mecanismos que ligam a microbiota intestinal e o SNC na obesidade são complexos. Uma melhor compreensão desses mecanismos pode levar ao desenvolvimento de terapias direcionadas à microbiota, como probióticos, prebióticos e FMT.	Int J Mol Sei
7	Probiotics: How Effective Are They in the Fight against Obesity?	<u>Mazloom, Kiran; Siddiqi, Imran; Covasa, Mihai</u>	Revisão	Pesquisas nas últimas décadas abriram a porta para a compreensão do papel da microbiota na regulação da homeostase energética e como a disbiose pode estar implicada na fisiopatologia da obesidade por meio de mecanismos hormonais, neurais ou metabólicos específicos. As evidências até agora sugerem que certas cepas bacterianas em um equilíbrio distinto estão associadas à obesidade, mas qual comunidade microbiana pode estar causalmente ligada à obesidade ainda é desconhecida.	Nutrientes
8	Gut microbiota and obesity.	Gérard, Philippe	Análise	A microbiota intestinal pode, portanto, participar do metabolismo energético através da energia coletada da dieta, regulação do armazenamento de gordura, regulação de lipogênese ou regulação da oxidação de ácidos graxos. Além disso, diferenças na composição da microbiota intestinal em humanos e camundongos obesos sugerem que micróbios diferentes ou comunidade pode influenciar o peso corporal de forma diferente.	Cellular and Molecular Life Sciences
9	The New Era of Treatment for Obesity and Metabolic Disorders: Evidence and Expectations for Gut Microbiome Transplantation.	Jayasinghe, Thilini N; Chiavaroli, David; Valentina; Holland, David; Cutfield, Wayne S; O'Sullivan, Justin M.	Revisão	O uso de GMT para tratar vários distúrbios (por exemplo, <i>C. difficile</i> crônica infecção) já foi estabelecida. No entanto, resta determinar se o GMT pode ser bem sucedido também para outras doenças, como a obesidade e suas complicações relacionadas. Em conclusão, GMT representa um tratamento muito real e potencialmente revolucionário para a obesidade.	Frontiers
10	Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view.	Nobyliak, Nazarii; Conte, Caterina; Cammarota, Giovanni; Haley, Andrea P; Stryniak, Igor; Gaspar, Ludovit; Fusek, Rodrigo Luis Jozef; Kruzciak, Peter.	Revisão	Novas terapias visando um ou mais dos fatores etiológicos subjacentes são desejáveis. Em primeiro lugar, estas terapias são seguras, devido à ausência de efeitos adversos relatados, bem tolerada e adequada para uso a longo prazo. Secundariamente, a modulação da microbiota intestinal por tratamento probiótico ou intervenção dietética devido aos seus efeitos benéficos pode afetar o peso corporal, influenciar no	Nutr Metab (Lond)

				metabolismo da glicose e da gordura, melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir a inflamação sistêmica crônica.	
11	Gut microbiota: a new path to treat obesity.	Muscogiuri, Giovanna; Cantone, Elena; Cassarano, Sara; Tuccinardi, Dario; Barrea, Luigi; Savastano, Silvia; Colao, Annamaria	Revisão	A obesidade é uma doença multifatorial que resulta em acúmulo excessivo de tecido adiposo. Ao longo da última década, evidências crescentes identificaram a microbiota intestinal como um fator potencial na fisiopatologia da obesidade e dos distúrbios metabólicos relacionados.	Int J Obes Suppl
12	Gut Microbiota in Obesity and Metabolic Abnormalities: A Matter of Composition or Functionality?	Moran-Ramos, Sofia; López-Contreras, Blanca E; Canizales-Quinteros, Samuel	Revisão	A microbiota intestinal tem uma enorme capacidade metabólica capaz de influenciar múltiplas vias metabólicas no hospedeiro, e, assim, contribuir para a obesidade. Nos últimos anos, o número de estudos em larga escala da composição da microbiota intestinal tem crescido significativamente, e relatórios recentes estão cada vez mais contabilizando os confundidores entre microbiota intestinal e fisiologia hospedeira.	Arch Med Res
13	Food processing, gut microbiota and the globesity problem	Miclotte, Lisa; Van de Wiele, Tom	Revisão	A importância da microbiota intestinal como elo entre a dieta e saúde humana, obesidade e DCNT tem sido provado mais nas últimas décadas. Só recentemente, mais atenção também tem sido dada a certos aspectos do processamento de alimentos e alimentos processados nesta matéria. Revisando características recentemente abordadas de alimentos processados, pode-se concluir que todos esses fatores podem, de alguma forma, estar relacionados à obesidade, síndrome metabólica e DCNT.	Crit Rev Food Sci Nutr
14	Revisão Integrativa: o que é e como fazer?	Souza, M. T. de; Silva, M. D. de; Carvalho, R. de	Revisão	Diante da necessidade de assegurar uma prática assistencial embasada em evidências científicas, a revisão integrativa tem sido apontada como uma ferramenta ímpar no campo da saúde, pois sintetiza as pesquisas disponíveis sobre determinada temática e direciona a prática fundamentando-se em conhecimento científico. Embora combinar dados de delineamento de pesquisa diversos seja complexo e desafiador, a condução da revisão integrativa, a partir da inclusão de uma sistemática e rigorosa abordagem do processo, particularmente da análise de dados, resulta na diminuição de vieses e erros.	Journal Einstein
15	Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives	Vallianou, Natalia; Stratigou, Theodora; Christodoulatos, Gerasimos; Socrates; Dalamaga, Maria	Revisão	O microbioma intestinal parece possuir um metabólico dinâmico potencial, influenciando uma variedade de vias metabólicas, assim, contabilizando - pelo menos parcialmente - para o desenvolvimento de obesidade e distúrbios metabólicos. Recentemente o número de estudos sobre microbioma intestinal e obesidade tem crescido exponencialmente. Este fato fortaleceu a identificação de características microbianas relacionadas à obesidade em diferentes populações, bem como suas interações com dieta, idade e hospedar genética. Baixa diversidade na composição microbiana e a contagem genética tem sido consistentemente observada na obesidade e distúrbios metabólicos.	Curr Obes Rep
16	The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease.	Stojanov, Spase; Berlec, Ales; Strukelj, Borut.	Revisão	No geral, os probióticos selecionados podem afetar a disbiose F/B e contribuir para a redução da obesidade e inflamação intestinal. No entanto, diferentes probióticos exercem efeitos diferentes na relação F/B. Escolher a cepa ou mistura probiótica apropriada é, portanto, crucial para os melhores efeitos terapêuticos. Mais estudos são necessários para identificar cepas de bactérias Firmicutes e Bacteroidetes que desempenham um papel crucial na saúde e homeostase, bem como estabelecer abordagens que modulam a concentração ou composição das bactérias Firmicutes e Bacteroidetes.	MDPI
17	Manipulation of the Microbiota Using Probiotics	Grimm, Verena; Riedel, Christian U	Revisão	Com isso, pode-se concluir que como tratamento alternativo ou suplementar é a administração de probióticos para evitar alterações da microbiota ou para restaurar mais rapidamente a composição normal.	Adv Exp Med Biol

DISCUSSÃO

De modo geral, a obesidade pode ser explicada por superávit energético, com maior energia ingerida do que gasta, que se mantém por um longo período de tempo, levando ao acúmulo de gorduras nos adipócitos e,

consequentemente, aumento ponderal.⁵ Sua fisiopatologia é complexa e envolve diversos fatores, como metabolismo basal, influências energéticas e ambientais, sendo estes dois últimos os que têm maior impacto na evolução do peso. Dos fatores ambientais, os hábitos alimentares e a atividade física têm papel predominante; além disso, a composição da microbiota intestinal do indivíduo influencia nessa condição em caso de desequilíbrios e disbioses.⁵

A microbiota intestinal pode ser definida como o conjunto de comunidades de microrganismo vivos que colonizam o intestino e que convivem mutuamente. O número de bactérias que habita o intestino humano é cerca de 10 vezes maior do que o de células do próprio corpo. Antes do nascimento, o intestino é estéril e é completamente colonizado durante o primeiro ano de vida. Posteriormente, a microbiota é modificada com a idade, hábitos alimentares e fatores ambientais, entre os quais a antibioticoterapia deve ser destacada. Ademais, a microbiota intestinal é formada pela presença de microrganismos transientes e autóctones. Essa composição varia bastante, dependendo da localização anatômica, da capacidade de adaptação dos microrganismos e dos hábitos de vida. Locais onde o trânsito intestinal é mais rápido, como o duodeno e jejuno, tendem a ter predomínio de microbiota transiente.^{2,5,7,8,9,12,15} As bactérias intestinais, especialmente no intestino grosso, são representadas por mais de 1000 espécies que pertencem a 6 filos dominantes: firmicutes (*Bacillus spp.*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* e *Ruminococcus*; gram-positivos); bacteroidetes (*Bacteroides spp.* e *Prevotella*; gram-negativos); actinobacteria (*Bifidobacterium spp.*; gram-negativo), proteobacteria (*Escherichia* e *Helicobacter*; gram-negativos); flusobacteria e verrucomicrobia (*Akkermansia spp.*). As duas primeiras são as mais comuns e representam 90% da microbiota intestinal.^{3,4,5,7,12,16}

No trato gastrointestinal a obesidade se relaciona a vários fatores: redução dos movimentos intestinais, supercrescimento bacteriano, disbiose, perda de integridade da barreira intestinal, translocação bacteriana, refluxo gastroesofágico e alterações no eixo cérebro-intestinal.² Desta maneira, a microbiota intestinal pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade através do aumento da extração energética dos componentes da dieta, da lipogênese, da permeabilidade intestinal e da endotoxemia, mediada especialmente pelos lipopolissacarídeos. De acordo com a fisiopatologia da obesidade, pode-se notar que a composição da microbiota pode ser diferente em humanos magros e obesos.²

A quebra da integridade da barreira intestinal promove a entrada de moléculas potencialmente envolvidas no disparo de resposta inflamatória, devido à permeabilidade da mucosa, que quanto maior o dano, maior será o tamanho da molécula que poderá atravessar a barreira e penetrar na corrente sanguínea. Essas moléculas, ao atravessarem a barreira intestinal, iniciam resposta imune proporcional à antigenicidade e à frequência de exposição ao componente lesivo.² O rompimento da integridade da barreira intestinal pode ser causado pela diminuição da expressão do fator adiposo induzido pelo jejum, um inibidor da lipoproteína lipase circulante, enzima esta que hidrolisa triglicerídeos e é produzida pelo tecido adiposo, fígado e intestino, e resulta em aumento do armazenamento de gordura no tecido adiposo branco. Essas alterações contribuem para aumentar a permeabilidade intestinal, o que aumenta os níveis plasmáticos de lipopolissacarídeos e exacerba a ruptura da barreira intestinal, aumentando a adipogênese e iniciando as cascatas inflamatórias no tecido

adiposo, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias.^{2,6,11} O lúmen intestinal é reservatório de lipopolissacarídeos e sua entrada para a circulação pode ocorrer por meio de duas vias: difusão direta, através do aumento da permeabilidade intestinal, ou por absorção e incorporação de lipopolissacarídeos na estrutura dos quilomícrons.^{2,6,11}

A microbiota intestinal e o intestino atuam de modo simbiótico. O ambiente intestinal fornece suporte nutricional e estabilidade aos microrganismos, enquanto estes regulam muitos processos fisiológicos por meio de interações com o hospedeiro, como digestão de alimentos (fermentação de componentes indigeríveis da dieta), absorção (eletrólitos e minerais) e metabolismo de nutrientes, síntese de vitaminas (K, ácido fólico e B12) e ácidos biliares, produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), bem como modulação da imunidade inata e mucosa, crescimento epitelial, prevenção de microbiota patogênica, propagação do organismo e até mesmo a regulação da expressão do gene hospedeiro.^{4,5,7,8,9,13,15} Os microrganismos que habitam o trato gastrointestinal desempenham papel essencial na homeostase intestinal, desenvolvimento, proteção contra patógenos, nas reações imunomoduladoras e metabólicas.^{8,16}

As alterações na composição da microbiota estão frequentemente relacionadas ao desequilíbrio dessa flora, condição denominada disbiose.^{8,16} Como exemplo, na microbiota de adultos americanos obesos, há o aumento da abundância das famílias Streptococcaceae e Lactobacillaceae e diminuição da abundância de Christensenellaceae, Clostridiaceae e Dehalobacteriaceae. Nota-se, que existe correlação positiva entre índice de massa, ganho de peso corporal e membros da família Lachnospiraceae.¹ Da mesma forma, observou-se redução no número de bacteroides e aumento na presença de *Staphylococcus*, Enterobacteriaceae e *Escherichia coli* em gestantes com obesidade em comparação com gestantes com peso normal.⁵ Concomitante a isso, hiperglicemia e alta adiposidade relacionada ao excesso de peso foram associadas ao aumento da população de *S. aureus*.³ Além disso, a quebra da integridade da barreira intestinal e o aumento da permeabilidade têm sido associados aos mecanismos etiopatogênicos comuns às várias doenças de caráter inflamatório, como diabetes e obesidade.^{2,7} Componentes microbianos oriundos do intestino podem induzir resposta inflamatória no hospedeiro, pois o sistema imune humano é capaz de reconhecer padrões moleculares associados aos patógenos (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) como invasores. Esse reconhecimento promove sinalização de alerta ao organismo e atua principalmente via receptores do tipo Toll (Toll-like receptors, TLR). Assim, os lipopolissacarídeos são reconhecidos como PAMPs pelos TLR do hospedeiro e são capazes de induzir resposta inflamatória de ataque assim que são percebidos. Os lipopolissacarídeos são componentes da parede celular de bactérias gram-negativas com capacidade de induzir resposta inflamatória e danificar a barreira intestinal. São considerados endotoxinas, uma vez que podem ativar inflamação crônica em doses baixas.²

Entre os fatores ambientais que influenciam a composição da microbiota, a dieta é a mais fácil de modificar e a forma de intervenção mais acessível. Mudanças na microbiota geradas através da mudança na alimentação podem ser observadas em 3-4 dias após a mudança da dieta. Portanto, a gordura dietética pode modular a microbiota intestinal e desempenhar papel no controle da obesidade. A gordura regula a capacidade pró/anti-inflamatória da dieta, além

de aumentar a abundância de bactérias benéficas, aumentando a produção de AGCC por favorecer microbiota mais saudável. A gordura na dieta pode diminuir o número de algumas espécies e gêneros que estão relacionados ao excesso de peso corporal.^{3,9,12}

A microbiota intestinal de um indivíduo saudável difere em várias partes do trato gastrointestinal e muda com o tempo devido ao envelhecimento e fatores ambientais, como os hábitos alimentares, estilo de vida e consumo de antibióticos.¹⁶ Como exemplo de influência de fatores ambientais é a variação da composição da microflora intestinal: uma dieta ocidental rica em gordura e açúcar aumenta a abundância relativa de bactérias gram-positivas (Firmicutes) às custas das bactérias gram-negativas (Bacteroidetes, Actinobacteria e Proteobacteria). Ainda considerando esses dois últimos grupos, diversos estudos mostram que, tanto em ratos como em seres humanos, os indivíduos obesos possuem mais Firmicutes e menos Bacteroidetes.¹³ Os dados obtidos em modelos animais do ecossistema intestinal humano indicam que a mudança de uma dieta rica em polissacarídeos vegetais com baixo teor de gordura para outra com alto teor de gordura e açúcar, pode mudar a estrutura da microflora em um único dia, alterando a representação das vias metabólicas, da expressão do gene do microbioma, das diferenças nas variáveis inflamatórias do hospedeiro e na microflora intestinal.^{5,10} Tendo em vista essa capacidade de alteração dinâmica da microbiota, pode-se dizer que ela em adultos saudáveis difere dos obesos, com predominância de organismos dos filos Bacteroidetes e baixas de Firmicutes.^{1,6} Além disso, em indivíduos obesos, sabe-se que a microbiota pode afetar o balanço de energia influenciando a eficiência energética dos nutrientes da dieta ou atuando como modulador gênico sobre as rotas que regulam o gasto energético.² Indivíduos com padrão alimentar mais saudável mostraram comprometimento metabólico menos pronunciado e tinham a maior riqueza e diversidade de genes em sua microflora intestinal, apesar de não haver diferença na ingestão total de energia ou peso corporal entre os grupos dietéticos.¹⁰ A ingestão crônica de dieta rica em lipídios leva à mudança no perfil da microbiota intestinal e pode aumentar significativamente a concentração plasmática de lipopolissacarídeos.²

Os nutrientes dietéticos que são convertidos em metabólitos plasmáticos pela microbiota intestinal incluem AGCCs, lactato, butirato, propionato, acetato e succinato, bem como ácido gama-aminobutírico, dopamina e serotonina, e todos têm funções importantes no eixo cérebro-intestinal.^{6,10} Tais componentes influenciam na composição do intestino, principalmente por meio da digestão de açúcares, sendo este último quase totalmente utilizado como fonte energética nas células intestinais e o restante atinge a circulação portal. Por esse motivo, AGCC podem fornecer calorias adicionais quando oxidados pelo hospedeiro e favorecer o ganho de peso na forma de gordura corporal. Assim, os produtos metabólicos (principalmente AGCCs), fazem a interação dos órgãos proximais ou interações indiretas com órgãos distantes.^{7,16} A ingestão de diferentes tipos de gordura pode aumentar a produção de AGCC, independentemente da quantidade de carboidratos e proteínas ingeridas.³ Além disso, os AGCC atuam como mediadores químicos que transmitem as informações do lúmen intestinal – produzidas pela interação entre microbiota e hospedeiro – para o restante do corpo através de receptores localizados no epitélio intestinal. Dessa forma, eles podem regular o metabolismo energético, a imunidade e a expansão do tecido adiposo, pois interagem com os adipócitos por meio de 2 receptores acoplados

à proteína G (Gpr41 e Gpr43); isso promove a formação de novos adipócitos e inibe a lipólise.¹⁶ Os AGCC influenciam, através da modulação dos hormônios, no controle do apetite. Altas concentrações deles parecem induzir a proliferação de células L intestinais e, conseqüentemente, aumentar a secreção de seus produtos. Essas células são enteroendócrinas localizadas no íleo e no cólon, produzem o peptídeo YY (PYY) e do peptídeo semelhante ao glucagon (glucagon-like peptide, GLP-1). O PYY é hormônio anorexígeno capaz de reduzir a velocidade do trânsito intestinal; já o GLP-1 estimula a liberação de insulina e possui efeito antidiabético. As células L também apresentam abundante expressão de receptores de ácidos graxos livres (free fatty acids) do tipo 2. Estes receptores são ativados por AGCCs, promovendo supressão da inflamação e secreção de GLP-1 e PYY.³ Ademais, AGCC promove efeito metabólico positivo ao reduzir a inflamação, melhorando a sensibilidade à insulina e contribuindo para a saciedade.¹²

Também foi relatado que a ingestão de alguns micronutrientes, ácidos graxos, prebióticos e probióticos pode ter impacto na composição da microbiota intestinal e na regulação da expressão gênica no fígado, músculo e tecido adiposo.¹¹ Além disso, as fibras dietéticas e AGCC estimulam a produção e secreção de muco. Dietas com teor de fibra muito baixo aumentam a permeabilidade da camada interna de muco e estão associadas à maior abundância de bactérias degradadoras de mucosa.⁴

Com isso, vários mecanismos têm sido propostos para a participação dos AGCCs no desenvolvimento da obesidade por: 1) fornecerem fonte extra de energia (equivalente a 10% da ingestão calórica diária); 2) contribuírem para a deposição de gordura extra no corpo; 3) serem ligantes para o receptor acoplado à proteína G (GPR41 e GPR43), que regulam o gasto energético; 4) por regularem fator adiposo induzido pelo jejum; 5) lipogênese; 6) regularem a homeostase da glicose; 7) regularem da secreção de leptina via receptor de ácidos graxos livres; e 8) modularem a resposta de saciedade.⁴

Alguns métodos são usados para modificação da microbiota intestinal e conseqüentemente a perda de peso: ingredientes dietéticos - especialmente probióticos e prebióticos - podem modular a microbiota intestinal humana e auxiliar no controle da obesidade. Além da dieta, outras estratégias como a atividade física têm sido relatadas como fator positivo capaz de alterar a microbiota e reduzir os sintomas da obesidade.¹

Com base nessas informações, foi levantada a hipótese de que a modulação da microbiota intestinal pode fornecer um novo alvo de tratamento na obesidade.¹¹ Ela tem intrínsecas relações e associações com o aparecimento e desenvolvimento da obesidade, quando a dieta e o estilo de vida mudam, a microbiota intestinal responde rapidamente às modificações, porém a mudança no estilo de vida tem eficácia limitada nos casos mais graves.^{4,5}

Em seres humanos, o transplante de microbiota também parece trazer impacto sobre o metabolismo, devido ao papel da microbiota como possível indutor de alterações metabólicas envolvidas na regulação do peso corporal.² Sendo assim, a manipulação da microbiota intestinal com diferentes suplementos alimentares pode contribuir para a restauração da relação disbiótica e tratamento ou prevenção da obesidade. Consumidos através de alimentos ou suplementos, os probióticos podem influenciar a microbiota intestinal e reduzir a obesidade. Uma proporção equilibrada entre os filos Firmicutes e Bacteroidetes é importante para a manutenção da saúde e o

aumento na proporção F/B está associado ao desenvolvimento da obesidade. Os probióticos mais utilizados no tratamento da disbiose intestinal são bactérias dos gêneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.^{2,11}

A microbiota intestinal não é estática e mudanças de curto prazo podem ocorrer por meio de modificações na dieta e no estilo de vida. A evidência da relação entre microbiota intestinal e obesidade torna vital compreender os efeitos da manipulação microbiana para prevenir a adiposidade excessiva ou contribuir para a regulação do peso corporal.⁴ Os efeitos benéficos dos prebióticos são geralmente relacionados à estimulação de bactérias benéficas e produção de AGCC e, conseqüentemente, melhor função de barreira e resistência aos estímulos inflamatórios; aos níveis crescentes de algumas espécies benéficas (como *Bifidobacterium*) que podem contribuir para restaurar a disbiose intestinal; e modulação do metabolismo lipídico, possivelmente por inibição de enzimas lipogênicas e, posteriormente, diminuição da síntese de lipoproteínas e triglicerídeos.^{1,4,15}

Os probióticos são considerados microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades regulares e adequadas, podem promover efeitos benéficos ao hospedeiro. Vale ressaltar que esses microrganismos não colonizam permanentemente o trato gastrointestinal. A maior parte dos utilizados como probióticos pertencem ao gênero *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*.^{1,5,7,8,15,17} A intervenção com probióticos pode ser opção para o tratamento e distúrbios relacionados à obesidade, embora seja um desafio obter cepas bacterianas viáveis, pois necessitam ter algumas características, como tolerância ao pH gástrico, resistência aos sais biliares e adesão ao epitélio do hospedeiro.⁵ Isso é importante, pois os probióticos podem evitar a translocação de lipopolissacarídeos na corrente sanguínea, o que contribuiria para prevenir o aparecimento de um meio inflamatório crônico que é conhecido por auxiliar na resistência à insulina.^{6,11} Além disso, os probióticos se comunicam com o hospedeiro por meio de receptores de reconhecimento de padrões celulares intestinais, como os receptores do tipo Toll e estes podem exercer múltiplas funções no organismo. Seus mecanismos de ação são por modulação das funções da microbiota endógena; por exclusão competitiva de patógenos; por aumento da função de barreira epitelial e outras respostas imunes inatas, como a modulação da absorção e excreção de gordura; por redução da endotoxemia e inflamação.⁵

Em contrapartida, o prebiótico é substrato, normalmente um polissacarídeo não digerível que promove a estimulação seletiva do crescimento e atividade de um número limitado de espécies de microrganismos, o que confere benefícios à saúde do hospedeiro. Os prebióticos mais estudados são a inulina e os vários tipos de frutooligossacarídeos.^{1,6,8} Os prebióticos podem modular a microbiota intestinal, que por meio de processos metabólicos em cascata, podem culminar na melhora dos perfis lipídicos, redução da pressão arterial, melhora da homeostase da glicose, redução da inflamação e da endotoxemia metabólica. Com isso, diferentes prebióticos, como oligofrutose, inulina, frutooligossacarídeos, galactooligossacarídeos, arabinosilano e amido resistente, têm sido relatados como tendo impacto benéfico na obesidade.⁸ Vale ressaltar que o uso de prebióticos e probióticos deve ser mantido regularmente por não se saber ao certo a duração de seus efeitos na microbiota intestinal.⁹

CONCLUSÃO

Observou-se que, em obesos, a microflora apresenta diferenças em relação aos magros, ou seja, o desequilíbrio entre diferentes filos bacterianos pode afetar a homeostase intestinal. Dessa forma, o desequilíbrio da microbiota ou disbiose, aparece como fator favorável ao desenvolvimento da obesidade e do quadro inflamatório decorrente dela. Além disso, como ela possui caráter dinâmico, ou seja, pode ser alterada de acordo com condições do hospedeiro e do meio, sua modificação através da suplementação com probióticos e prebióticos surge como possível recurso no auxílio do tratamento da obesidade. Vale ressaltar que pré e probióticos são benéficos; entretanto, probióticos podem ter efeito muito rápido e transitório, uma vez que os microrganismos que esse produto contém, em sua maioria, não se tornam microbiota residente do intestino. Por isso, o uso de prebióticos é altamente recomendável no controle e tratamento da obesidade, devido ser sua ingestão por meio de alimentos naturais e que muitas vezes tornam a alimentação mais saudável, colaborando com a melhora do estilo de vida.

REFERÊNCIAS

1. Bianchi F, Duque ALRF, Saad SMI, Sivieri K. Gut microbiome approaches to treat obesity in humans. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;103(3):1081–94.
2. Oliveira AM, Hammes TO. Microbiota e barreira intestinal: implicações para obesidade. *Clin Biomed Res*. 2016;36(4):222–9.
3. Coelho OGL, Cândido FG, Alfenas R de CG. Dietary fat and gut microbiota: mechanisms involved in obesity control. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(19):3045–53.
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. *Adv Nutr*. 2019;10(9):S17–30.
5. Fontané L, Benaiges D, Goday A, Llauradó G, Pedro-Botet J. Influence of the microbiota and probiotics in obesity. *Clin e Investig en Arterioscler [Internet]*. 2018;30(6):271–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.03.004>
6. Van Son J, Koekkoek LL, Fleur SEL, Serlie MJ, Nieuwdorp M. The role of the gut microbiota in the gut–brain axis in obesity: Mechanisms and future implications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):1–19.
7. Mazloom K, Siddiqi I, Covasa M. Probiotics: How effective are they in the fight against obesity? *Nutrients*. 2019;11(2):1–24
8. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(1):147–62.
9. Jayasinghe TN, Chiavaroli V, Holland DJ, Cutfield WS, O'Sullivan JM. The new era of treatment for obesity and metabolic disorders: Evidence and expectations for gut microbiome transplantation. *Front Cell Infect Microbiol*. 2016;6(FEB):1–11.
10. Nobyliak N, Conte C, Cammarota G, Haley AP, Styriak I, Gaspar L, et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: A critical view. *Nutr Metab [Internet]*. 2016;13(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-016-0067-0>
11. Muscogiuri G, Cantone E, Cassarano S, Tuccinardi D, Barrea L, Savastano S, et al. Gut microbiota: a new path to treat obesity. *Int J Obes Suppl [Internet]*. 2019;9(1):10–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41367-019-0011-7>
12. Moran-Ramos S, López-Contreras BE, Canizales-Quinteros S. Gut Microbiota in Obesity and Metabolic Abnormalities: A Matter of Composition or Functionality? *Arch Med Res*. 2017;48(8):735–53.
13. Miclotte L, Van de Wiele T. Food processing, gut microbiota and the globesity problem. *Crit Rev Food Sci Nutr [Internet]*. 2020;60(11):1769–82. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1596878>
14. Souza, M. T. de, Silva, M. D. da, & Carvalho, R. de. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein (São Paulo)*, 8(1), 102–106. doi:10.1590/s1679-45082010rw1134
15. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulatos GS, Dalamaga M. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: Current Evidence and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019;8(3):317–32.
16. 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;8(11):1–16
17. Grimm, V., Riedel, C.U. (2016). Manipulation of the Microbiota Using Probiotics. In: Schwiertz, A. (eds) *Microbiota of the Human Body. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 902. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_8

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.