



O IMPACTO DA MICROBIOTA INTESTINAL NO EMAGRECIMENTO: Uma Revisão Integrativa.

SUELLEN DE SOUZA OLIVEIRA E LUCITANA MARIA MARTINEZ VAZ

RESUMO

Cuida-se de uma revisão integrativa onde foram selecionadas 05 Meta-análises e 05 Estudos Randomizados Controlados que investigaram as consequências e benefícios de alguns filos e gêneros bacterianos presentes na microbiota intestinal de pessoas obesas versus pessoas magras. O objetivo geral foi investigar qual o papel da modulação intestinal no processo de emagrecimento de pessoas obesas. O levantamento dos estudos foi realizado nos meses de março e abril de 2023, os artigos disponíveis foram buscados nas seguintes bases de dados: LILACS e PUBMED. Os descritores utilizados para tal foram, nos idiomas português e inglês, com o operador AND: microbiota intestinal, inflamação, emagrecimento, modulação intestinal e disbiose. Os resultados da amostra são verificados em 10 estudos, sendo 05 Meta-análises e 05 Ensaios Clínicos Randomizados que foram baixados na íntegra e lidos para compor os resultados da presente pesquisa a fim de serem discutidos. Conclui-se que a modulação intestinal pode melhorar biomarcadores considerados pela Literatura universais para a obesidade. O aumento da diversidade microbiana intestinal pode ser provocado pela suplementação de algumas cepas ou até mesmo pelo estilo da dieta adotado como a dieta do mediterrâneo, a qual faz com que haja aumento de cepas importantes para biodiversidade microbiana tal qual a *Akkermansia muciniphila*, cujo nível, inclusive, se encontra reduzido em pessoas obesas. Portanto, a ausência de disbiose intestinal é o foco principal da modulação intestinal a fim de que haja benefício no processo de emagrecimento de pessoas obesas visto que a promoção de uma maior diversidade diminui a inflamação, aumenta a barreira intestinal e reduz marcadores lipídicos e de inflamação.

Palavras-chave: microbioma intestinal; inflamação; obesidade; modulação intestinal; disbiose

1 INTRODUÇÃO

Vivemos uma pandemia de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) dentre estas a obesidade, a qual aumentou de 11%, em 2006, para 20% em 2022 (SBCBM, 2022).

A obesidade é uma doença multifatorial que pode ter como causa a disbiose intestinal assim como diversas outras patologias. Estudos recentes comprovaram que a microbiota intestinal (MI) da pessoa com obesidade difere da MI de pessoas estróficas (CARDINELLI et. al., 2014).

A disbiose caracteriza-se quando na microbiota intestinal há uma diminuição, alteração ou exacerbação das bactérias comensais, simbiotes e até as patogênicas, causando um desequilíbrio entre os filos e gêneros mais comum em humanos (WAITZBERG, 2021).

Em 2003, o genoma humano foi sequenciado, onde foram registrados cerca de 23 mil genes, representando o material genético de 10% de nossas células, enquanto que sobre o

microbioma, em 2007, foram registrados cerca de 2 milhões genes microbianos, o que representa 90% de nossas células (WAITZBERG, 2021).

Desde então muito se tem investigado qual o papel da microbiota intestinal na obesidade, mas até então não está muito claro se a disbiose acarreta a obesidade ou a obesidade que causa a disbiose intestinal. Por isso, justifica-se a busca dessa indagação por meio do presente trabalho.

Sabendo que, de forma clara até aqui, o obeso possui uma microbiota intestinal diferenciada e pouco diversa, para seguir com a pesquisa, surgiu a questão norteadora: Qual o papel da microbiota intestinal no processo de emagrecimento em pessoas obesas?

Perante o exposto, o objetivo do trabalho realizado foi investigar qual o benefício da eubiose da microbiota intestinal no processo de emagrecimento de pessoas obesas.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma Revisão Integrativa. O levantamento dos estudos foi realizado nos meses de março e abril de 2023, os artigos disponíveis foram buscados nas seguintes bases de dados: LILACS e PUBMED.

Os descritores utilizados para tal foram, nos idiomas português e inglês, com o operador AND: microbioma intestinal, inflamação, obesidade, modulação intestinal e disbiose. Foram encontrados 1544 estudos, dos quais apenas 869 estavam disponíveis na íntegra gratuitamente. Quanto ao ano da publicação, somente foram incluídos os artigos publicados entre os anos de 2020 e 2023, ou seja, 499 artigos. Logo mais, foram selecionados somente artigos publicados com base nos métodos: Estudos Randomizados e Controlados e Meta-análises. Desta feita, foram selecionados 25 estudos. Entretanto, com base nos critérios de exclusão, foram excluídos 15 Ensaios Clínicos Randomizados em virtude de não possuírem compatibilidade geral com o objetivo do presente trabalho.

Restaram 05 Meta-análises e 05 Estudos Randomizados para compor a presente revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados estão presentes na Tabela 1, onde são verificados 10 estudos, sendo 05 Meta-análises e 05 Ensaios Clínicos Randomizados que foram baixados na íntegra e lidos para compor os resultados da presente pesquisa a fim de serem discutidos sobre a microbiota intestinal de pessoas obesas.

Tabela 1: Seleção dos artigos científicos para revisão:

	Ano	Tipo de estudo	Título	Objetivos	Principais resultados
A1	2020	Meta-análise	Probiotic Strains and Intervention Total Doses for Modulating Obesity-Related Microbiota Dysbiosis: A	Explorar o padrão de administração de cepas probióticas e doses efetivas para distúrbios relacionados à obesidade.	As comparações mostraram uma associação positiva entre o grupo de probióticos versus placebo na redução do IMC, colesterol total, leptina e adiponectina. Além disso, a estimativa negativa apareceu para glicose (FPG) e PCR. Enquanto os ensaios clínicos,

			Systematic Review and Meta-analysis		<i>incluindo dados para capacidades modulatórias positivas da microbiota, sugeriram que altas doses de Lactobacillus e Bifidobacterium comun</i> s e multe espécies melhoraram os principais parâmetros relacionados à obesidade,
A2	2022	Meta-análise	Gut Microbiota Characteristics of People with Obesity by Meta-Analysis of Existing Datasets	Esclarecer as diferenças na diversidade e comunidades bacterianas fecais em pacientes com obesidade, (ii) identificar um conjunto universal de marcadores microbianos para prever a obesidade	A avaliação de biomarcadores universais da microbiota intestinal em indivíduos obesos pode ser aplicada para a previsão precoce e potenciais alvos da microbiota intestinal para tratamentos adjuvantes da obesidade. No geral, identificou biomarcadores universais para predição de obesidade e alvos terapêuticos.
A3	2022	Meta-análise	The association of weight loss with changes in the gut microbiota diversity, composition, and intestinal permeability: a systematic review and meta-analysis	Revisar e quantificar sistematicamente a associação entre perda de peso e microbiota intestinal	Cada kg de perda de peso foi associado a um aumento de na diversidade α e uma redução na permeabilidade intestinal. Houve evidências claras de aumentos na abundância relativa de <i>Akkermansia</i> , mas nenhuma evidência clara de mudanças em filos individuais, espécies ou ácidos graxos fecais de cadeia curta. O aumento da perda de peso está positivamente associado ao aumento da α -diversidade da microbiota intestinal e à redução da

					permeabilidade intestinal.
A4	2021	Meta-análise	Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis	Investigar com mais precisão usando tecnologias de sequenciamento de microbiomas intestinal na obesidade e menor diversidade e composição alterada no nível do filo ou gênero.	Mais Firmicutes e menos Bacteroidetes em adultos obesos foram observados, outros seachados revelaram Firmicutes significativamente maiores e Bacteroidetes não são significativamente menores. No gênero, menos Bifidobacterium e Eggerthella e mais: Acidaminococcus, Anaerococcus, Catenibacterium, Dialister, Dorea, Esc herichia-Shigella, Eubacterium, Fusobacterium, Megasph era, Prevotella, Roseburia, Streptococc us e Sutterella foram encontrados em adultos obesos. A heterogeneidade observada entre os estudos impede respostas claras.
A5	2022	Meta-análise	The effect of probiotic and synbiotic supplementation on appetite-regulating hormones and desire to eat: A systematic review and meta-analysis of clinical trials	Investigar a eficácia da suplementação de probióticos e simbióticos sobre o apetite e seus hormônios reguladores.	A meta-análise de dados de um total de 26 RCTs (n = 1536) mostrou uma diminuição significativa na concentração de leptina sérica/plasmática após a suplementação de probiótico/simbiótico. Além disso, a suplementação com probiótico/simbiótico foi associada a um leve aumento no desejo de comer.
A6	2021	Estudo Randomizado e Controlado	Serum metabolite profiling yields insights into health promoting effect of A. muciniphila in human volunteers with a metabolic syndrome	Identificar assinaturas metabólicas associadas propriedades benéficas de A. muciniphila vivo e pasteurizado em indivíduos resistentes à insulina com síndrome metabólica.	Após 3 meses de suplementação de Akkermansia muciniphila vivo e pasteurizada, houve aumento do gasto de energia, consumo de oxigênio e maior produção de gás carbônico. Houve favorecimento de cetoses, perda de peso, controle da glicemias e diminuição da inflamação.

A7	2021	Estudo Randomizado e Controlado	Mediterranean diet consumption affects the endocannabinoid system in overweight and obese subjects: possible links with gut microbiome, insulin resistance and inflammation	Investigar se a dieta mediterrânea afeta os endocannabinoides e identificar qual a relação com a microbiota, inflamação e resistência à insulina de pessoas obesas	A mudança de dieta ocidental para dieta mediterrânea fez aumentar <i>Akkermansia muciniphila</i> , afetando o sistema endocanabinoides independente da mudança de peso. Houve melhoramento da sensibilidade à insulina; diminuição da inflamação, diminuiu a PCR e aumentou o óleo de etanolamida e palmitoiletanolamidas.
A8	2022	Estudo Randomizado e Controlado	A low glycemic index, energy-restricted diet but not Lactobacillus rhamnosus supplementation changes fecal short-chain fatty acid and serum lipid concentrations in women with overweight or obesity and polycystic ovary syndrome	Investigar se uma dieta com baixo índice glicêmico pode alterar AGCC fecais e níveis lipídicos em mulheres obesas portadoras de SOP.	Após 20 semanas de suplementação e dieta com restrição calórica não houve efeito benéfico adicional além dos observados na dieta com restrição calórica, mas sem suplementação. Em ambos os grupos houve perda de peso, IMC, ácido acético, ácido butírico, colesterol total, LDL e triglicerídeos.
A9	2020	Estudo Randomizado e Controlado	Fecal <i>Akkermansia muciniphila</i> Is Associated with Body Composition and Microbiota Diversity in Overweight and	Explorar características da microbiota intestinal de 32 mulheres obesas com câncer de mama em programa	Dois grupos de 16 mulheres, um com alto nível de <i>Akkermansia muciniphila</i> (HAM) e outro com baixo nível de <i>Akkermansia muciniphila</i> (LAM), este último tinha maior em índice de massa gorda (46%) enquanto o primeiro com 38% no início do estudo.

			Obese Women with Breast Cancer Participating in a Presurgical Weight Loss Trial	de perda de peso para posterior mastectomia	O grupo HAM tinha maior diversidade da microbiota intestinal enquanto que o grupo LAM melhorou o nível de <i>Akkermansia muciniphila</i> devido as fibras presentes na dieta. <i>Akkermansia muciniphila</i> está associada a composição corporal e maior diversidade da microbiota e não está associada a interleucina-6.
A10		Estudo Randomizado e Controlado	Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study	Investigar o efeito de uma intervenção intensiva para perda de peso no estilo de vida na microbiota intestinal com a Dieta Mediterrânea.	Os participantes do Grupo de intervenção tiveram uma perda de peso de 4,2 (IQR, -6,8, -2,5) kg em comparação com 0,2 (IQR, -2,1, 1,4) kg no Grupo controle (P < 0,001). As reduções no IMC, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e triglicerídeos e um aumento no colesterol HDL foram maiores no GI do que nos participantes do GC (P < 0,05). Houve diminuição de <i>Butyricicoccus</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Ruminiclostridium</i> 5 e <i>Eubacterium hallii</i> no GI em relação ao GC. Mudanças em Lachnospiraceae NK4A136 foram positivamente associadas com mudanças na adesão à dieta mediterrânea.

No que tange à diversidade bacteriana intestinal, todos os estudos de meta-análise foram unânimes em afirmar que a microbiota intestinal do obeso é mais pobre em termos de filos quando comparadas com a MI de pessoas magras.

Em relação aos filos bacterianos, há uma relação Firmicutes/Bacteroidetes em maior proporção nas pessoas obesas, as quais possuíam mais Firmicutes e menos Bacteroidetes do que as pessoas magras. Entretanto não ficou claro se essa relação seria a única explicação em termos de microbiota intestinal e obesidade tendo em vista que houve heterogeneidades dos gêneros na maioria dos estudos meta-analisados (PINART et al., 2021).

Segundo a Meta-análise de Noormohammadi et al. (2022) e o estudo randomizado controlado de Łagowska et al. (2022) a suplementação com algumas cepas (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Akkermansia muciniphila*) demonstrou ser eficaz, mostrando benefícios quanto aos biomarcadores pois, após suplementação, foram avaliados alguns marcadores e houve redução de hormônios como a leptina, ácido acético, ácido butírico, colesterol total, LDL e triglicerídeos.

No entanto, evidenciou-se que a suplementação com probióticos, simbióticos mostrou aumento dos níveis de adiponectina principalmente em obesos com diabetes mellitus tipo 2 e síndrome metabólica. Também foi associado um leve aumento da vontade de comer com a suplementação acima citada (NOORMOHAMMADI et al., 2022).

Além desses, ficou evidente que, após a suplementação com *Akkermansia muciniphila* vivo e pasteurizada, durante 03 meses, houve aumento significativo do gasto de energia, do consumo de oxigênio e maior produção de gás carbônico. Houve também o favorecimento de cetoses, perda de peso, controle da glicemia e diminuição da inflamação (DEPOMMIER et al., 2021).

Ademais, uma das meta-análises traz como um dos pontos conclusivos e contundentes o aumento da perda de peso está positivamente associado ao aumento da α -diversidade da microbiota intestinal e à redução da permeabilidade intestinal. Houve evidências claras de aumento na abundância relativa de *Akkermansia muciniphila*, mas nenhuma evidência clara de mudanças em filos individuais, espécies ou ácidos graxos fecais de cadeia curta (KOUTOUKIDIS et al., 2022).

Três dos cinco Estudos Randomizados enfatizaram a dieta mediterrânea, rica em fibras e ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados como capaz de aumentar a *Akkermansia muciniphila*, reduzir a inflamação, aumentar a diversidade microbiana além de promover melhor sensibilidade a insulina (FRUGÉ, et al., 2020; MURALIDHARAN et al., 2021 e TAGLIAMONTE et al., 2021).

4 CONCLUSÃO

Conclui-se que a modulação intestinal pode melhorar biomarcadores considerados pela Literatura universais para a obesidade. O aumento da diversidade microbiana intestinal pode ser provocado pela suplementação de algumas cepas ou até mesmo pelo estilo da dieta adotado como a dieta do mediterrâneo, a qual faz com que haja aumento de cepas importantes para biodiversidade microbiana tal qual a *Akkermansia muciniphila*, cujo nível, inclusive, se encontra reduzido em pessoas obesas.

Portanto, o equilíbrio ou ausência de disbiose intestinal é o foco principal da modulação intestinal a fim de que haja benefício no processo de emagrecimento de pessoas obesas visto que a promoção de uma maior diversidade diminui a inflamação, aumenta a barreira intestinal e reduz marcadores lipídicos e de inflamação.

REFERÊNCIAS

CARDINELLI, C.S et al. Influence of intestinal microbiota on body weight gain: a narrative review of the literature. **Obesity Surgery**. São Paulo. Vol. 25. Num. 2. 2014. p.346-353.

DEPOMMIER, C. et al. Serum metabolite profiling yields insights into health promoting effect of *A. muciniphila* in human volunteers with a metabolic syndrome. **Gut Microbes**. Vol.14, n.14, p.2993, 2022

FRUGÉ, A.D. et al. Fecal *Akkermansia muciniphila* Is Associated with Body Composition and Microbiota Diversity in Overweight and Obese Women with Breast Cancer Participating in a Presurgical Weight Loss Trial. **J Acad Nutr** . Vol.120, n.4, p. 650-659, 2020.

GONG, J et al. Gut Microbiota Characteristics of People with Obesity by Meta-Analysis of Existing Datasets. **Nutrients**. Vol.14, n.14, p.2993, 2022.

KOUTOUKIDIS, D.A. et al. The association of weight loss with changes in the gut microbiota diversity, composition, and intestinal permeability: a systematic review and meta-analysis. **Gut Microbes**. Vol.14, n.14, p.2993, 2022

LAGOWSKA, K. *et al.* A low glycemic index, energy-restricted diet but not *Lactobacillus rhamnosus* supplementation changes fecal short-chain fatty acid and serum lipid concentrations in women with overweight or obesity and polycystic ovary syndrome. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.** v.26, n.3, p.917-926, 2022.

LOPEZ-MORENO, A *et al.* Probiotic Strains and Intervention Total Doses for Modulating Obesity-Related Microbiota Dysbiosis: A Systematic Review and Meta-analysis. **Nutrients.** Vol.12, n.7, p.1921, 2020.

MURALIDHARAN, J. *et al.* Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion: PREDIMED-Plus Study. **Am J Clin Nutr.** Vol.114, n.3, p.1148-1158, 2021.

NOORMOHAMMADI, M. *et al.* The effect of probiotic and synbiotic supplementation on appetite-regulating hormones and desire to eat: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Pharmacol Res.** Vol.14, n.14, p.2993, 2022.

Obesidade atinge 6,7 milhões de pessoas no Brasil em 2022. **Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica.** Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/obesidade-atinge-mais-de-67-milhoes-de-pessoas-no-brasil-em-2022/#:~:text=Dados%20do%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde,milh%C3%B5es%20de%20pessoas%20no%20Brasil>. Acesso em: 25 abril. 2023

PINART, M. *et al.* Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Nutrients.** Vol.14, n.14, p.2993, 2022

TAGLIAMONTE, S. *et al.* Mediterranean diet consumption affects the endocannabinoid system in overweight and obese subjects: possible links with gut microbiome, insulin resistance and inflammation. **Eur J Nutr.** Vol.60, n.7, p.3703-3716, 2021.

WAITZBERG, Dan L. Microbiota Intestinal: da disbiose ao tratamento/ Dan L. Waitzberg, Rafael Malagoli Rocha, Alan Hiltner Almeida. - 1. ed. - Rio de janeiro: Atheneu, 2021, p.87-89.