

FACULDADE UNA POUSO ALEGRE

PEDRO HENRIQUE WEYDT

**PROBIÓTICOS E OBESIDADE: REVISÃO DE LITERATURA**

Pouso Alegre

2021

FACULDADE UNA POUSO ALEGRE

PEDRO HENRIQUE WEYDT

**PROBIÓTICOS E OBESIDADE: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de nutrição, da faculdade UNA Pouso Alegre, como parte integrante da grade curricular para conclusão do curso de Nutrição.

Orientadora: Prof. Sarah Fiorini

POUSO ALEGRE

2021

## **RESUMO:**

**Introdução:** De 1975 até 2016, o número de pessoas com sobrepeso e obesas triplicou no mundo. No Brasil, o percentual de pessoas obesas, em idade adulta no país mais do que dobrou em 17 anos, indo de 12,2%, entre 2002 e 2003, para 26,8%, em 2019. A obesidade é uma doença complexa e multifatorial e os protocolos criados para seu combate são vastos e bem diversificados. O objetivo dessa revisão é investigar se a modulação da microbiota intestinal, por meio da suplementação com probióticos e/ou simbióticos, em conjunto com a dietoterapia, pode ser eficaz no tratamento e manutenção da obesidade, ajudando a melhorar o perfil metabólico do hospedeiro.

**Método:** Esta pesquisa trata-se de uma revisão de literatura descritiva e foi conduzida através do banco de dados do site PUBMED, com os seguintes filtros de pesquisa avançada: Ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, revisão sistemática, no intervalo de tempo dos últimos 5 anos (2016 até 2021).

**Resultados e Discussão:** Por conta da não uniformidade no número, sexo e idade dos participantes e das cepas utilizadas nos ensaios, os estudos acabam tendo resultados diferentes. Para uma maior compreensão do tema é preciso universalizar as técnicas e métodos utilizados nos ensaios clínicos sobre tema.

**Conclusão:** O microbiota intestinal é uma parte complexa e essencial do nosso corpo, que fornece suporte vital para a função metabólica normal e proteção contra doenças, e o debate sobre a importância da correlação entre o desequilíbrio da microbiota intestinal e a obesidade é um tema promissor no combate dessa doença. Embora várias vias moleculares tenham ampliado a visão sobre a associação causal entre as alterações da microbiota intestinal e o desenvolvimento da obesidade, essa ligação permanece muito complexa e ainda precisa ser mais estudada. Assim, para melhorar a compreensão sobre o tema, faltam mais ensaios randomizados controlados com placebo.

**PALAVRAS CHAVE:** obesity OR overweight, AND probiotics, AND metabolism AND gut microbiota, AND adults.

## SUMÁRIO

INTRODUÇÃO .....	5
METODOLOGIA.....	6
COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA HUMANA E SUAS PRINCIPAIS FUNÇÕES NO METABOLISMO.....	6
FUNÇÕES METÁBOLICAS .....	9
MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE.....	10
MICROBIOTA INTESTINAL E INFLAMAÇÃO .....	11
AGCC E SUA IMPORTÂNCIA NA HOMEOSTASE DO METABOLISMO.....	11
DISCUSSÃO .....	14
CONCLUSÃO.....	15
BIBLIOGRAFIA .....	16

## INTRODUÇÃO

De acordo com a OMS, a obesidade é definida como um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal que pode prejudicar a saúde(1). Probióticos são microrganismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem algum benefício para a saúde(2). De 1975 até 2016, o número de pessoas com sobrepeso e obesas triplicou no mundo, mais de 1.9 bilhões de adultos, com mais de 18 anos tem sobrepeso e 650 milhões, desse número, já são obesos(1). No Brasil o percentual de pessoas obesas em idade adulta, no país mais do que dobrou em 17 anos, indo de 12,2%, entre 2002 e 2003, para 26,8%, em 2019. No mesmo período, a proporção da população adulta com excesso de peso passou de 43,3% para 61,7%, representando quase dois terços dos brasileiros(3). Normalmente a obesidade está ligada ao balanço energético positivo em conjunto ao sedentarismo(1). Entretanto, a obesidade é uma doença complexa, interligada a diversos fatores, como predisposição genética, obesidade gestacional, privação do sono, desregulação endócrina, e mais recentemente, a desregulação da microbiota intestinal, que é composta pelo conjunto de microrganismos que habitam o intestino humano. Essa hipótese surgiu como uma nova candidata, que pode estar ligada à obesidade e a doenças metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2, entre outras DCNTs. Considera-se que a composição da dieta é o fator mais influente na formação e composição da microbiota intestinal (4–7). Estudos sugerem que a desregulação da microbiota intestinal desempenha um papel importante no desenvolvimento da obesidade, pois tem a capacidade de promover um estado de inflamação sistêmica de baixo grau e resistência à insulina, por meio de mecanismos que incluem a exposição a produtos bacterianos como o LPS (lipopolissacarídeo)(8). Além disso, a microbiota também pode estar diretamente ligada na à regulação do balanço energético à sinalização do apetite central e da recompensa alimentar, que juntos tem um papel crucial na origem e manutenção da doença (9,10).

**Justificativa:** Esse trabalho se faz necessário, pois o tema microbiota intestinal e a sua relação com a obesidade é recente e muito promissor para o combate dessa doença.

**Objetivo:** Investigar se a modulação da microbiota intestinal, através da suplementação com probióticos e/ou simbióticos, em conjunto com a dietoterapia, pode ser eficaz no tratamento contra a obesidade.

## **METODOLOGIA**

Esta pesquisa trata-se de uma revisão de literatura descritiva e foi conduzida através do banco de dados do site PUBMED, com os seguintes filtros de pesquisa avançada: Ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, revisão sistemática, no intervalo de tempo dos últimos 5 anos (2016 até 2021). Essa pesquisa usou as seguintes palavras chave: *obesity OR overweight AND probiotics AND metabolism AND gut microbiota AND adults*. A pesquisa teve como resultado 32 artigos, todos no idioma Inglês, dos quais 6 foram excluídos por não se tratarem diretamente do tópico central obesidade e por não conterem todos os descritores utilizados na pesquisa.

## **REVISÃO DA LITERATURA**

### **COMPOSIÇÃO DA MICROBIOTA HUMANA E SUAS PRINCIPAIS FUNÇÕES NO METABOLISMO.**

A microbiota intestinal é composta por trilhões de bactérias, vírus, fungos, arqueias e organismos eucarióticos que vivem dentro do trato gastrointestinal humano. Esses microrganismos convivem em relação simbiótica ou antagônica com o hospedeiro, crescendo nos componentes de alimentos que são ingeridos ou nas secreções do trato gastrointestinal do hospedeiro(11). Esses grupos de microrganismos vivem em ecossistemas específicos, onde existem espécies

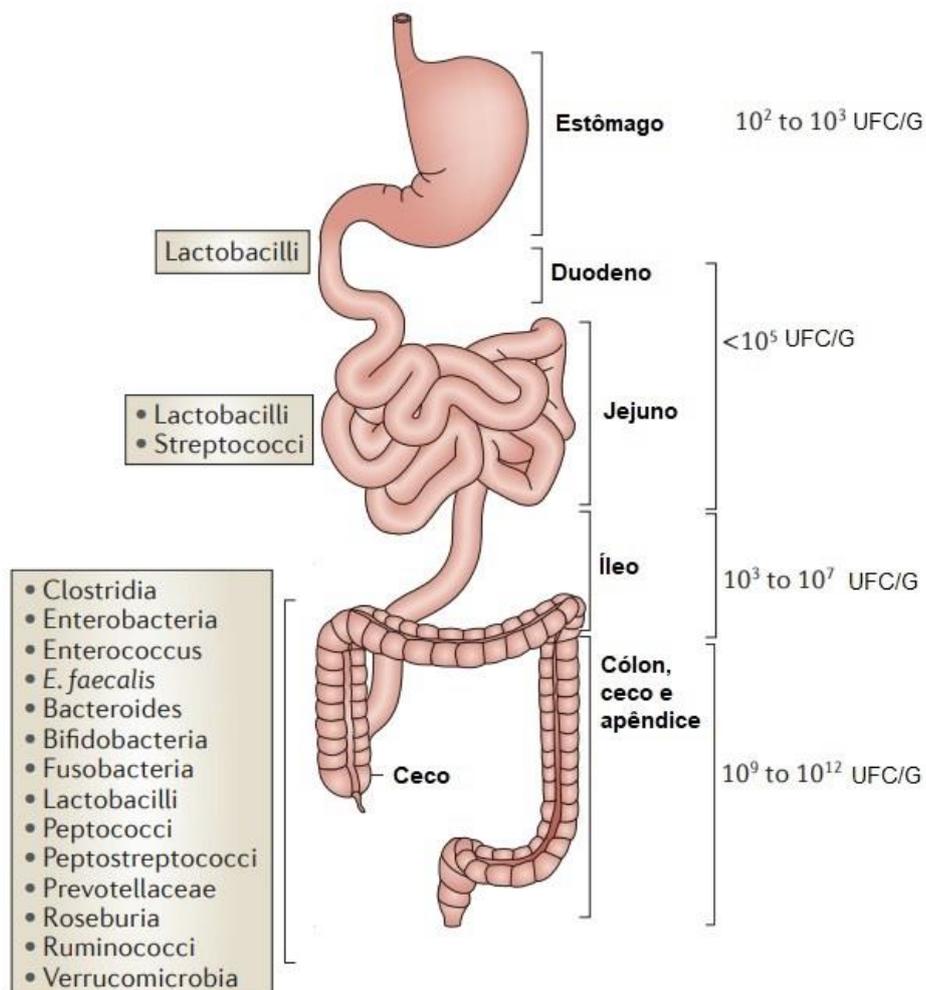
nativas, que colonizam permanentemente o trato digestivo e espécies que transitam temporariamente pelo trato gastrointestinal. O número de bactérias, que vivem no lúmen gastrointestinal chega a ser 10 vezes superior ao número de células eucarióticas humanas, e cada porção do trato gastrointestinal varia em número e prevalência desses microrganismos(12). As principais bactérias correspondem a três filos principais: Bacteroidetes (Gram-negativas), Firmicutes (Gram-positivas) e Actinobactérias (Gram-positivas). Firmicutes são o filo mais comum (60%), incluindo cerca de 200 gêneros(11). Como mostra a tabela 1 e a figura 1.

**Tabela. 1** PREVALÊNCIA DAS PRINCIPAIS CEPAS AO LONGO DO TRATO GASTROINTESTINAL E SUA DENSIDADE MICROBIANA

ESTÔMAGO	10 <sup>4</sup> UFC/g DE CONTEÚDO INTESTINAL	<i>Helicobacter pylori</i> (Filo: <i>Proteobacteria</i> ) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> )
DUODENO	10 <sup>3</sup> –10 <sup>4</sup> UFC/g DE CONTEÚDO INTESTINAL	<i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i> ) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Staphylococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> )
JEJUNO	10 <sup>5</sup> –10 <sup>7</sup> UFC/g DE CONTEÚDO INTESTINAL	<i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i> ) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Bacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> )
ÍLEO	10 <sup>7</sup> –10 <sup>8</sup> UFC/g DE CONTEÚDO INTESTINAL	<i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i> ) <i>Clostridium</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Enterobacteriaceae</i> (Filo: <i>Proteobacteria</i> ) <i>Enterococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Lactobacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Veillonella</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> )
CÓLON	10 <sup>10</sup> –10 <sup>11</sup> UFC/g DE CONTEÚDO INTESTINAL	<i>Bacteroides</i> (Filo: <i>Bacteroidetes</i> ) <i>Bacillus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Bifidobacterium</i> (Filo: <i>Actinobacteria</i> ) <i>Clostridium</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Enterococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Eubacterium</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Fusobacterium</i> Filo: <i>Fusobacteria</i> ) <i>Peptostreptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Ruminococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> ) <i>Streptococcus</i> (Filo: <i>Firmicutes</i> )

**Fonte:** Adaptado de Cornejo-Pareja I, et al. Importance of gut microbiota in obesity. Eur J Clin Nutr. 2019;72:26–37.

**Figura. 1** PREVALÊNCIA DAS PRINCIPAIS CEPAS AO LONGO DO TRATO GASTROINTESTINAL E SUA DENSIDADE MICROBIANA



**Fonte:** Adaptado de Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. Nat Rev Immunol. 2014;14(10):667–85.

O maior número de bactérias que residem no trato gastrointestinal está no cólon, pois o tempo de trânsito lento favorece a proliferação de microrganismos, fermentando os substratos acessíveis derivados das secreções endógenas ou da dieta, principalmente na porção do cólon ascendente e ceco, onde a fermentação é muito intensa com alta produção de ácidos graxos de cadeia curta, um pH ácido e rápido crescimento bacteriano(11). Ao contrário do cólon transverso, descendente e sigmoide, onde o substrato está menos disponível, o pH está próximo do neutro e os processos de putrefação tornam-se

quantitativamente mais importantes e as populações bacterianas estão próximas do estático(13).

## **FUNÇÕES METÁBOLICAS**

Nos últimos 20 anos, pesquisas na área de probióticos progrediram consideravelmente, e avanços foram feitos através de seleção e caracterização de culturas com comprovação de benefícios à saúde do hospedeiro, otimizando as funções da microbiota intestinal(14).

A microbiota intestinal é responsável por uma série de funções metabólicas e de sinalização vitais, muitas das quais o corpo humano não é capaz de produzir sozinho. Isso inclui, a síntese de todas as vitaminas do complexo B (B1–B12) e vitamina K. As bactérias intestinais também são responsáveis pela digestão de polissacarídeos complexos (amidos, celulose e gomas), síntese de aminoácidos essenciais, biotransformação da bile para auxiliar no metabolismo da glicose e do colesterol, produção de metabólitos de ácidos graxos de cadeia curta, como butirato e acetato, que atuam como fonte de energia de bactérias do cólon e podem exercer efeitos anti-inflamatórios(12). Além disso, alguns estudos relatam que os microrganismos intestinais convertem os nutrientes da dieta em metabólitos, como ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA), serotonina (5-HT) e outros neurotransmissores (NTs), que têm diferentes efeitos periféricos e centrais, modificando o metabolismo do hospedeiro e a regulação central do apetite diretamente por meio da estimulação vagal ou indiretamente por meio de mecanismos imunológicos neuroendócrinos. No entanto, os resultados de estudos em humanos são contraditórios e o mecanismo pelo qual a estimulação do nervo vagal afeta o comportamento alimentar permanece sem evidências claras(10).

## MICROBIOTA INTESTINAL E OBESIDADE

É cada vez mais aceito que a composição dos microrganismos intestinais pode mudar de acordo com o peso corporal. Ley et al. foram os primeiros autores a fazer o link entre a composição da microbiota intestinal e a obesidade, eles analisaram 5.088 sequências do gene 16S rRNA bacteriano de camundongos ob / ob gordos, camundongos ob / + magros e irmãos do tipo selvagem. Eles demonstraram que animais obesos apresentam redução de 50% na abundância de Bacteroidetes e aumento proporcional de Firmicutes(15). Outros autores confirmaram essa descoberta e grande parte dos estudos tem se concentrado na dinâmica que conecta mudanças nos níveis dos principais filos bacterianos (Bacteroidetes vs Firmicutes) em relação a obesidade e perda de peso. Esses estudos afirmam que um aumento na proporção de Firmicutes para Bacteroidetes na microbiota de indivíduos obesos foi associado a um estado inflamatório de baixo grau aumentado, resistência à insulina e uma maior capacidade de capturar a energia proveniente dos alimentos, por meio do aumento da produção de diferentes enzimas de fermentação primária e transportadores de nutrientes(16–18). No entanto, nem todos os estudos encontraram interação entre os filos intestinais dominantes Bacteroidetes e Firmicutes. Um estudo conclui que a obesidade está provavelmente relacionada a uma proporção mais alta dos filos Actinobacteria e Firmicutes, com uma diminuição nas espécies dos filos Bacteroidetes, Verrucomicrobia e *Faecalibacterium prausnitzii*(19). Além disso, a ligação entre a microbiota e a obesidade foi testada em uma meta-análise, na qual os conjuntos de dados de dez estudos foram analisados, e nenhuma associação significativa foi observada para a proporção de Bacteroidetes para Firmicutes ou sua abundância relativa individual. Os pesquisadores mostraram que a maioria dos estudos tem uma grande variação interpessoal e tamanhos de amostra insuficientes, e não tem poder suficiente para detectar 5% de diferença na diversidade da microbiota intestinal(20).

## **MICROBIOTA INTESTINAL E INFLAMAÇÃO**

A microbiota intestinal também está associada à inflamação na obesidade. O aumento dos níveis plasmáticos de lipopolissacarídeo (LPS), uma endotoxina na parede celular de bactérias gram-negativa que circula em baixas concentrações no sangue de indivíduos saudáveis, favorece uma condição denominada endotoxemia metabólica, induzindo uma forte resposta do sistema imunológico, um aumento da permeabilidade intestinal e contribuindo para a inflamação de baixo grau relacionada à obesidade e resistência à insulina(18,21). No entanto, LPS de diferentes filos microbianos tem uma estrutura distinta e exerce um ativador potente ou um inibidor da imunidade inata. LPS do gênero Bacteroides, é um antagonista da estimulação imunológica e da resposta inflamatória de citocinas. Porém, este efeito benéfico é perdido quando uma dieta rica em gorduras é mantida, pois aumenta a absorção intestinal de LPS por meio da incorporação em quilomícrons(22). Foi documentado que camundongos alimentados com uma dieta rica em gordura, por um período de 2 semanas, exibiram um aumento significativo nos níveis séricos de LPS, demonstrando que mudanças na microbiota são capazes de alterar o grau de inflamação do tecido adiposo. Os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) são combustíveis importantes para as células epiteliais intestinais e podem fortalecer a barreira intestinal e manter a integridade intestinal, resultando na diminuição do vazamento de LPS do intestino(23).

## **ÁCIDOS GRAXOS DE CADEIA CURTA (AGCC) E SUA IMPORTÂNCIA NA HOMEOSTASE DO METABOLISMO**

A capacidade metabólica das bactérias intestinais é extremamente diversa. Quaisquer compostos ingeridos pela dieta do hospedeiro, que não foram digeridas no intestino delgado, como o amido resistente, os polissacarídeos não amidos, as proteínas e os peptídeos, ou substâncias que entram no intestino pela atuação da bile, pelo sangue ou pela secreção diretamente no lúmen, são substratos em potencial para fermentação ou transformação bacteriana(24). Os

AGCC são os principais produtos da fermentação do intestino grosso humano. Eles são os ânions predominantes no cólon, sendo que o acetato (50% a 60%), o propionato (20% a 25%), e o butirato (15% a 20%) produzidos somam cerca de 85% a 90% dos AGCC totais em toda região colônica(25). Os principais gêneros bacterianos envolvidos na degradação de poli - e oligossacarídeos são os *Bacteroides* e o *Bifidobacterium*, que sintetizam as enzimas despolimerases e glicosidases(26). Entretanto, estudos mostram que outros comensais do intestino, como a *Faecalibacterium prausnitzii*, também tem a capacidade de degradar tais compostos, produzindo ácido butírico como produto final da fermentação(27). Os principais AGCC – acético, propiônico e butírico – são metabolizados pelo músculo, pelo fígado e pelo epitélio do cólon, respectivamente(28). Esses ácidos possuem uma enorme importância metabólica, visto que proveem energia para o hospedeiro. O ácido butírico é uma fonte primária de energia para os colonócitos(25). Os AGCC são capazes de melhorar a morfologia da mucosa, aumentando a produção de mucina e proporcionam o decréscimo da translocação bacteriana, mediante a ligação de receptores de AGCC, nas células imunes dentro do tecido linfóide associado ao intestino (GALT)(27). Além disso, os AGCC, principalmente o propionato e o acetato, são ligantes de pelo menos dois receptores acoplados à proteína G (GPCRs), Gpr41 e Gpr43. Esses receptores são um forte regulador do balanço energético no hospedeiro, pois estimulam a expressão da leptina, um hormônio polipeptídico com efeitos diversos no apetite e no metabolismo energético, em adipócitos cultivados em camundongos(29). Estes diferentes mecanismos, entre outros, como mostra a Tabela 2, ilustram a complexidade da regulação do sistema imunológico e do metabolismo no hospedeiro.

**Tabela 2. BENEFÍCIO DOS AGCC PRODUZIDOS PELA MICROBIOTA INTESTINAL NO CÓLON DURANTE O METABOLISMO DE CARBOIDRATOS**

<b>AGCC</b>	<b>GRUPO BACTERIANO ENVOLVIDO</b>	<b>DESTINO METABÓLICO</b>	<b>EFEITOS ESPECÍFICOS</b>	<b>BENEFÍCIOS</b>
Ácido acético	<i>Bacteroides, Bifidobacteria, Eubacteria, Lactobacilli, Clostrídia, Ruminococci, Peptococci, Veillonella, Peptostreptococci, Propionibacteria, Fusobacteria, Butyrivibrio</i>	Metabolizado nos músculos, nos rins, no coração e no cérebro.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Possível aumento da absorção de cálcio e magnésio.</li> <li>- Diminuição da resistência em vasos sanguíneos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminuição da perda fecal de cálcio e magnésio.</li> <li>- Aumenta o fluxo sanguíneo venoso portal hepático e do cólon.</li> </ul>
Ácido Butírico	<i>Clostridia, Fusobacteria, Butyrivibrio, Eubacteria, Peptostreptococci</i>	Metabolizado no epitélio do cólon, regulador fisiológico da principal via de maturação das células epiteliais do cólon.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminuição da resistência em vasos sanguíneos.</li> <li>- Diminui o requerimento de glutamina para as células epiteliais, disponibilizando-a para o GALT.</li> <li>- Manutenção do fenótipo normal de colonócitos.</li> <li>- Estimulação do transporte de eletrólitos no cólon.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumenta o fluxo sanguíneo venoso portal hepático e do cólon.</li> <li>- Manutenção da integridade da mucosa, reparo de colites ulcerativas, proliferação de colonócitos.</li> <li>- Maior absorção de íons e fluidos, prevenindo a diarreia.</li> </ul>
Ácido Propiônico	<i>Bacteroides, Propionibacteria, Veillonella</i>	Metabolizado no fígado, pode ser gliconeogênico e inibir a síntese de colesterol no fígado.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento da contração muscular no cólon.</li> <li>- Diminuição da resistência em vasos sanguíneos.</li> <li>- Estimulação do transporte de eletrólitos no cólon.</li> <li>- Proliferação do epitélio do cólon.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laxação mais fácil, o que alivia a constipação.</li> <li>- Aumenta o fluxo sanguíneo venoso portal hepático e do cólon.</li> <li>- Maior absorção de íons e fluidos, prevenindo a diarreia.</li> <li>- Possível aumento na capacidade de absorção.</li> </ul>

**Fonte:** Adaptado de Topping DL. Short-chain fatty acids produced by intestinal bacteria. Vol. 5, Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 1996. p. 15–9.

## DISCUSSÃO

Esta revisão apresenta diversos estudos que relacionam microbiota com composição corporal, as funções da microbiota no metabolismo e inclusive o papel da microbiota na obesidade e na inflamação (componente da obesidade). No entanto, os efeitos dos probióticos na obesidade ainda estão em discussão na comunidade científica.

Evidências mostram que a administração oral de certos probióticos, em estudos de intervenção clínica, impacta significativamente a composição corporal ou o controle de peso, o que sugere uma ligação entre a microbiota intestinal e a regulação da gordura corporal em humanos(30). Um estudo clínico duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com 225 participantes(n=225), sem doenças pré-existentes, com IMC entre 28 e 34,9 e idade entre 18 e 65 anos, foi conduzido em quatro centros de pesquisa clínica no sul da Finlândia. Foram randomizados quatro grupos (1: 1: 1: 1). Placebo, Polidextrose (LU), Probiótico *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* 420(B420), LU+B420. O estudo usou uma sequência gerada por computador, por 6 meses de tratamento duplo-cego e mostra resultados consistentes em direção a uma melhoria nos parâmetros relacionados ao controle de peso, incluindo massa de gordura corporal total, massa de gordura do tronco, circunferência da cintura e consumo de energia, no grupo probiótico (B420) e no grupo simbiótico LU+B420 em relação ao grupo placebo. Também apresenta resultados positivos sobre biomarcadores associados à função de barreira intestinal, redução do tônus inflamatório e metabolismo da microbiota intestinal(31). No entanto, outro ensaio clínico duplo cego, conduzido pela universidade da Dakota do sul, feito com 20 participantes (n=20) se concentrou em avaliar os efeitos da suplementação simbiótica na obesidade durante a intervenção para perda de peso, e não obteve diferença significativa entre o grupo placebo e o grupo simbiótico na composição corporal (IMC, massa gorda, e percentual de gordura, massa magra) no fim do ensaio clínico. Os participantes desse estudo foram divididos aleatoriamente entre o grupo placebo ou simbiótico (1:1). O grupo placebo (n=10) seguiu o plano alimentar do programa de perda de peso (um padrão alimentar de baixo

carboidrato e alto teor de proteína com ingestão de energia reduzida). Um plano de refeição diária típico incluía: 104g de proteína, 68-80 g, carboidratos, 36,5 – 39,0g de gordura e 26 – 30g de fibra. O grupo simbiótico (n = 10) estava no mesmo plano de dieta, mas adicionalmente recebeu um suplemento simbiótico (*Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* e *Bifidobacterium bifidum* + Galacto-oligossacarídeo) diariamente para 3 meses. Os participantes tinham em média 47.4 anos, sem doenças pré existentes, com um IMC médio de 33,5 kg / m<sup>2</sup>. O estudo confirmou que uma dieta rica em proteínas, baixo teor de carboidratos e com restrição calórica, pode ser efetivamente usada para perda de peso em indivíduos obesos. No entanto, a degradação microbiana de proteínas dentro do intestino grosso tem sido associada à produção de substâncias genotóxicas(32). Embora o estudo conduzido tenha sido pequeno, os dados suportam que o simbiótico usado neste estudo modulou a microbiota intestinal humana aumentando a abundância das espécies microbianas que podem ser considerados benéficas para o hospedeiro e podem ajudar a neutralizar fermentação associada a uma dieta rica em proteínas(33). Por conta da não uniformidade no número, sexo e idade dos participantes e das cepas utilizadas nos ensaios, os estudos acabam tendo resultados diferentes. Para uma maior compreensão do tema é preciso universalizar as técnicas e métodos utilizados nos ensaios clínicos sobre o tema.

## **CONCLUSÃO**

O microbiota intestinal é uma parte complexa e essencial do nosso corpo, que fornece suporte vital para a função metabólica normal e proteção contra doenças, e o debate sobre a importância da correlação entre o desequilíbrio da microbiota intestinal e a obesidade é um tema promissor no combate dessa doença. Embora várias vias moleculares tenham ampliado a visão sobre a associação causal entre as alterações da microbiota intestinal e o desenvolvimento da obesidade, essa ligação permanece muito complexa e ainda

precisa ser mais estudada. Assim, para melhorar a compreensão sobre o tema, faltam mais ensaios randomizados controlados com placebo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Federation WO. ABESIDADE OMS [Internet]. World Obesity Federation; 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–14.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde - atenção primária [Internet]. 2020. 70 p. Available from: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101758.pdf>
4. Seganfredo FB, Blume CA, Moehlecke M, Giongo A, Casagrande DS, Spolidoro JVN, et al. 3 Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review. *Obes Rev*. 2017 Aug 1;18(8):832–51.
5. Górowska-Kowolik K, Chobot A. The role of gut micorbiome in obesity and diabetes. Vol. 15, *World Journal of Pediatrics*. Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2019. p. 332–40.
6. Kassaian N, Feizi A, Rostami S, Aminorroaya A, Yaran M, Amini M. 16 The effects of 6 mo of supplementation with probiotics and synbiotics on gut microbiota in the adults with prediabetes: A double blind randomized clinical trial. *Nutrition* [Internet]. 2020;79–80:110854. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110854>
7. Kassaian N, Aminorroaya A, Feizi A, Jafari P, Amini M. 14 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;18(1):1–8.
8. Tenorio-Jiménez C, Martínez-Ramírez MJ, Tercero-Lozano M, Arraiza-Irigoyen C, Del Castillo-Codes I, Olza J, et al. 13 Evaluation of the effect of *Lactobacillus reuteri* V3401 on biomarkers of inflammation, cardiovascular risk and liver steatosis in obese adults with metabolic syndrome: A randomized clinical trial (PROSIR). *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):1–8.

9. 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.
10. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota–gut–brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(10):747–56.
11. Cornejo-Pareja I, Muñoz-Garach A, Clemente-Postigo M, Tinahones FJ. Importance of gut microbiota in obesity. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2019;72:26–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-018-0306-8>
12. Sidhu M, Van Der Poorten D. The gut microbiome. *Microbiome in health. Afp* [Internet]. 2017;46(4):206–11. Available from: <http://www.racgp.org.au/download/Documents/AFP/2017/April/AFP-Focus-van-de-Poorten.pdf>
13. Knight DJW, Girling KJ. Gut flora in health and disease. *Lancet.* 2003;361(9371):1831.
14. Bielecka M. Probiotics in food. *Chem Funct Prop Food Components, Third Ed.* 2006;413–26.
15. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(31):11070–5.
16. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* [Internet]. 2009;457(7228):480–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nature07540>
17. Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* [Internet]. 2010;18(1):190–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/oby.2009.167>
18. Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, DiBaise JK. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Pract.* 2012;27(2):201–14.
19. Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015;6(4):110.
20. Sze MA, Schloss PD. Looking for a signal in the noise: Revisiting obesity and the microbiome. *MBio.* 2016;7(4):1–9.
21. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, De Vos WM, Hoekstra JBL, Nieuwdorp M. The environment within: How gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia.* 2016;53(4):606–13.
22. He L. Alterations of gut microbiota by overnutrition impact gluconeogenic gene expression and insulin signaling. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1–12.

23. Zabarenko LM. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Encycl Stress*. 2007;56(July):386–9.
24. Christian MT, Edwards CA, Preston T, Johnston L, Varley R, Weaver LT. Starch fermentation by faecal bacteria of infants, toddlers and adults: Importance for energy salvage. *Eur J Clin Nutr*. 2003;57(11):1486–91.
25. Topping DL. Short-chain fatty acids produced by intestinal bacteria. Vol. 5, *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 1996. p. 15–9.
26. Cummings JH, Macfarlane GT. Gastrointestinal effects of prebiotics. *Br J Nutr*. 2002;87(S2):S145–51.
27. n, Eunsung Mouradian MM. Mechanisms of Probiosis and Prebiosis. *Bone*. 2008;23(1):1–7.
28. Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA. Critical Reviews in Food Science and Nutrition Probiotic Spectra of Lactic Acid Bacteria ( LAB ) Probiotic Spectra of Lactic Acid Bacteria ( LAB ). *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2010;38(August 2012):37–41.
29. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105(43):16767–72.
30. Stenman LK, Burcelin R, Lahtinen S. Establishing a causal link between gut microbes, body weight gain and glucose metabolism in humans - towards treatment with probiotics. *Benef Microbes*. 2016;7(1):11–22.
31. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, et al. 6 Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults—Randomized Controlled Trial. *EBioMedicine* [Internet]. 2016;13:190–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.10.036>
32. Al Hinai EA, Kullamethee P, Rowland IR, Swann J, Walton GE, Commane DM. Modelling the role of microbial p-cresol in colorectal genotoxicity. *Gut Microbes* [Internet]. 2019;10(3):398–411. Available from: <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1534514>
33. Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, Huarte E. 2 Effects of synbiotic supplement on human gut microbiota, body composition and weight loss in obesity. *Nutrients*. 2020 Jan 1;12(1).