



**UNIVERSIDADE SALVADOR - UNIFACS**

**CURSO DE NUTRIÇÃO**

**FERNANDA ARANTES**

**LIALA PARAISO**

**MAÍRA DANTAS**

**WILLIAM LYRIO**

**BENEFÍCIOS DO USO DE PRÉBIÓTICOS NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA  
INTESTINAL DE PACIENTES OBESOS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Salvador

2022

**FERNANDA ARANTES**

**LIALA PARAISO**

**MAÍRA DANTAS**

**WILLIAM LYRIO**

**BENEFÍCIOS DO USO DE PRÉBIÓTICOS NA MODULAÇÃO DA MICROBIOTA  
INTESTINAL DE PACIENTES OBESOS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Graduação em Nutrição da Universidade  
Salvador – UNIFACS como requisito parcial para  
obtenção de título de bacharel.

Orientadora: Lidia Eloy Moura

Salvador

2022

**FERNANDA ARANTES**

**LIALA PARAISO**

**MAÍRA DANTAS**

**WILLIAM LYRIO**

**BENEFÍCIOS DO USO DE PRÉBIÓTICOS NA MODULAÇÃO INTESTINAL DE  
PACIENTES OBESOS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao  
Curso de Graduação em Nutrição da Universidade  
Salvador – UNIFACS, como requisito parcial para  
obtenção de título de bacharel.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Profa. Orientadora Lidia Moura – UNIFACS**

---

**Profa. Ma. Leila Magda Rodrigues Almeida**  
**Examinadora interna – UNIFACS**

---

**Esp. Clara de Almeida Dias**  
**Examinadora externa**

Salvador, 15 de junho de 2022

Cada um de nós viemos neste mundo com um propósito de vida. Todos passamos por provações para testar a nossa fé e perseverança. Foi-nos dada a missão de cuidar do outro através da alimentação. Por isso, dedicamos este trabalho aos nossos futuros pacientes. Que ao exercer a nossa profissão possamos fazer a diferença na vida de cada um, ajudando a escolher o melhor alimento para o corpo e para alma.

## **AGRADECIMENTOS**

Família é sinônimo de amor incondicional, de abrigo nos dias turbulentos e de suporte quando não acreditamos em nós mesmos. É impossível olhar para nossas conquistas e não nos lembrar de quem mais esteve presente durante nossa jornada. O agradecimento especial vai a todos aqueles que fazem parte de nossas famílias e em especial nossos pais, que estiveram sempre juntos ao nosso lado, apoiando cada decisão tomada que nos permitiu chegar até aqui. À Deus, por ser nosso combustível de fé, o apoio divino nos momentos sombrios. Aos nossos amigos do grupo por embarcarem nessa viagem intensa e transformadora, aos colegas de turma pela troca de experiência. À Universidade Salvador por ser o ambiente que nos permitiu conhecer pessoas interessantes que manteremos laços duradouros e por propiciar a troca de conhecimentos. À nossa orientadora Lídia pela paciência e dedicação, ao colega Edson Abdon pela presteza e excelência nas suas contribuições, e a todos os outros professores que de alguma forma contribuíram nesse processo. A educação é transformadora e o conhecimento é libertador. Esperamos exercer a profissão com empatia e amor ao próximo.

“Todas as doenças começam no intestino e da mesma maneira a cura também começa lá.”

(Hipócrates)

## RESUMO

A obesidade é uma doença pandêmica de causa multifatorial, sendo o aumento da sua prevalência uma preocupação mundial de saúde. O desequilíbrio na microbiota intestinal tem sido associado ao desenvolvimento dessa patologia, dada a interação sinérgica com seu hospedeiro e sua função na homeostase energética. A modulação intestinal com o uso de prebióticos parece promissor. Assim, o objetivo desta revisão é entender como as variações na microbiota intestinal influenciam no metabolismo humano e discutir os benefícios deles na obesidade. Foi realizada uma pesquisa em livros e artigos publicados entre 2017 e 2022. Estudos sugerem uma variação na composição bacteriana intestinal entre indivíduos magros e obesos, correlacionada, primordialmente, a dieta rica em gordura e açúcar, na qual resulta em inflamação de baixo grau e distúrbios metabólicos associados à obesidade. Entretanto, nenhum perfil específico e reprodutível dela foi identificado devido à grande heterogeneidade interindividuais. Por fim, o uso de prebióticos como substratos para bactérias específicas têm sido considerado um importante modulador da microbiota intestinal e dos indicadores de saúde em pacientes obesos, embora sejam necessários mais estudos no público-alvo para apoiar a eficácia já neles constatada. Vale ressaltar que as evidências científicas mais consolidadas quanto a esses efeitos são referentes a inulina, fruto-oligossacarídeos (FOS) e galacto-oligossacarídeos (GOS).

**Palavras-chaves:** obesidade; microbiota intestinal; prebióticos; inulina; fruto-oligossacarídeos; galacto-oligossacarídeos.

## ABSTRACT

Obesity is a multifactorial pandemic disease, and the increase in its prevalence is a global health concern. The imbalance in the intestinal microbiota has been associated with the development of this pathology, given the synergistic interaction with its host and its role in energetic homeostasis. Intestinal modulation with the use of prebiotics looks promising. Thus, the objective of this review is to understand how variations in the gut microbiota influence human metabolism and discuss their benefits in obesity. A search was carried out on books and articles published between 2017 and 2022. Studies suggest a variation in the composition of gut bacteria between lean and obese individuals, primarily correlated with a high-fat and high-sugar diet, which results in low-grade inflammation and metabolic disorders associated with obesity. However, no specific and reproducible profile of it was identified due to the great interindividual heterogeneity at the species level. Finally, the use of prebiotics as substrates for specific bacterias has been considered an important modulator of gut microbiota and health indicators in obese patients, although more studies in the target audience are needed to support the effectiveness already observed in them. It is noteworthy that the most consolidated scientific evidence regarding these effects refers to inulin, fructo-oligosaccharides (FOS) and galacto-oligosaccharides (GOS).

**Keywords:** obesity; gut microbiota; prebiotics; inulin; fructo-oligosaccharides; galacto-oligosaccharides.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>12</b>
<b>3.1</b>	<b>Obesidade: correlações com a microbiota intestinal</b>	<b>12</b>
3.1.1	Mecanismos pelos quais a microbiota intestinal provoca a obesidade	14
3.1.2	Disbiose e permeabilidade intestinais	15
<b>3.2</b>	<b>Microbiota intestinal obesa x saudável</b>	<b>16</b>
<b>3.3</b>	<b>Prebióticos</b>	<b>21</b>
3.3.1	Principais prebióticos de efeitos comprovados	24
<b>4</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>28</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>31</b>
	<b>ANEXO A</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

O aumento considerável da obesidade é uma preocupação mundial de saúde. Nas últimas décadas, houve um crescimento exponencial no número de pessoas obesas no mundo em paralelo com seus distúrbios metabólicos, como a diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólica e dislipidemia <sup>1,2,3,4</sup>. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2025, a estimativa é de que 2,3 bilhões de adultos no mundo estejam acima do peso, sendo 700 milhões de indivíduos com obesidade <sup>5</sup>, representando um desafio sem precedentes para a saúde pública.

Uma vez que se trata de doença crônica de etiologia multifatorial – que envolve genética, hormônios e meio ambiente <sup>6,7</sup> – e de difícil resolubilidade, cresce o interesse sob os possíveis tratamentos e/ou meios de prevenção para a obesidade. Dentre esses, a modulação da microbiota intestinal (MI) com o uso de prebiótico e/ou probióticos tem sido apontada em diversos estudos como uma aposta promissora, visto que esse conjunto de micro-organismos impacta na fisiologia humana ao participar da digestão, absorção, produção de compostos bioativos e resposta imunológica, desempenhando importante papel na saúde do hospedeiro <sup>7,8,9,10,11</sup>.

Cerca de 100 trilhões de células de micróbios compõem a MI humana, sendo o cólon o local do sistema gastrointestinal que apresenta uma maior quantidade destes micro-organismos, especialmente as bactérias dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* <sup>4,10, 12,13</sup>. Uma microbiota saudável depende do equilíbrio da composição bacteriana em relação aos seus níveis taxonômicos (filo, classe, gênero, espécie) e da sua riqueza e diversidade <sup>14</sup>. Por outro lado, pacientes obesos apresentam a MI em disbiose, condição clínica que acarreta baixa contagem e diversidade de genes bacterianos, maior permeabilidade intestinal <sup>4,6</sup> e maior capacidade bacteriana de extração e/ou armazenamento de energia quando comparados aos indivíduos magros <sup>6,12</sup>.

As bactérias intestinais, a partir da fermentação de compostos alimentares não digeríveis, sintetizam inúmeros metabólitos (especialmente os ácidos graxos de cadeia curta – AGCC), peptídeos e proteínas, que desempenham papel importante no metabolismo humano. Além disso, elas regulam uma série de processos fisiológicos<sup>9</sup> e modulam os níveis plasmáticos de lipopolissacarídeos (LPS), os quais podem iniciar

uma inflamação crônica de baixo grau e levar, desta forma, o desenvolvimento da obesidade <sup>12</sup>. No mais, a diversidade bacteriana parece diferir entre magros e obesos <sup>1,6,15</sup>, uma vez que os alimentos contidos na dieta podem afetar a MI, de modo que cada nutriente pode ser metabolizado por espécies de bactérias diferentes <sup>9</sup>.

Deste modo, as alterações na MI intestinais estão relacionadas, primordialmente, a dieta <sup>9,10,12,13</sup>. Vários estudos têm demonstrado que essa, por sua vez, especialmente a rica em gordura e açúcar, é capaz de provocar variações na microbiota intestinal de modo a aumentar a colheita de energia e resultar em obesidade <sup>6,10,16,17</sup>. Nesse sentido, a intervenção terapêutica com prebióticos tem sido investigada como uma das hipóteses de se modular a microbiota intestinal, no intuito de mudar o perfil microbiano de um fenótipo obeso para o de um magro <sup>6,10,15</sup>.

Os prebióticos ocorrem naturalmente nos alimentos à base de plantas, principalmente a inulina e o fruto-oligossacarídeo (FOS), e são produzidos comercialmente como suplementos <sup>3,11,18,19</sup>. Conceituam-se como um substrato seletivamente utilizado por micro-organismos do hospedeiro de maneira a proporcionar benefícios à saúde <sup>19</sup>, uma vez que eles fermentam esses ingredientes alimentares e produzem compostos que aparentemente desempenham um papel protetor contra doenças metabólicas <sup>18</sup>, a exemplo da obesidade.

Justifica-se a pesquisa para identificar as alterações da microbiota intestinal em pacientes obesos que fizeram uso de prebióticos via alimentação ou suplementação e esclarecer a relação desses com a melhora dos parâmetros que envolve o quadro da obesidade. As informações apresentadas nessa revisão podem ser relevantes para se conhecer quais os prebióticos têm potencial efeito comprovado e de que forma os pacientes obesos podem se beneficiar deles, de maneira a promover mais bem-estar da população e diminuir os gastos com a saúde pública. Além disso, esse compilado de dados pode atender ao interesse acadêmico para que novos estudos possam ser realizados com referências mais atuais sobre o assunto.

O objetivo dessa revisão é entender de que maneira as variações na microbiota intestinal influenciam no metabolismo do hospedeiro de modo a resultar na obesidade ou piorar o seu quadro. A partir disso, conhecer os mecanismos de ação dos

prebióticos e discutir os benefícios do seu uso na modulação da microbiota intestinal com o intuito de melhorar ou prevenir os indicadores do ambiente obesogênico.

## **2 METODOLOGIA**

O presente trabalho se qualifica como uma revisão narrativa, elaborado a partir de pesquisa bibliográfica em livros e artigos publicados no período de 2017 a 2022. O marco temporal foi escolhido por ser considerado atual e apresentar quantidade suficiente de trabalhos relevantes para o objetivo deste estudo. As bases de dados científicas usadas foram PubMed, Science Direct e Scielo, sendo as pesquisas realizadas no período de fevereiro a maio de 2022. Os termos da busca, em língua inglesa, foram: “prebiotics”, “gut microbiota”, “gastrointestinal microbiome”, “gastrointestinal microbiota”, “microbiota modulation”, “oligofructose”, “galactooligosaccharide”, “inulin”, “fructooligosaccharide”, correlacionados com “obesity”. Quando oportuno, também foram selecionados, entre as referências dos estudos encontrados, aqueles artigos julgados importantes para suprir informações pertinentes ao tema.

Entre os 59 artigos encontrados e selecionados pelo título e palavras-chaves, 27 foram eleitos, após a leitura dos resumos, para compor a vigente revisão, assim como demonstrado na Figura 1. Ademais, dois livros físicos também foram utilizados. O critério de inclusão abrangeu a congruência daquelas bibliografias com o propósito deste estudo e artigos publicados nos últimos 6 anos. Ademais, foram excluídos os ensaios clínicos que estudaram doenças distintas da obesidade, ou aquelas que não tinham associação com esta, aqueles realizados em crianças e adolescentes, assim como estudos onde houvesse suplementação de prebióticos diferentes daqueles de eficácia comprovada na obesidade pela literatura: fruto-oligossacarídeos (FOS), galacto-oligossacarídeos (GOS) e inulina.

Figura 1 – Metodologia do estudo



Fonte: Autoria própria.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Inicialmente foram descritos os achados encontrados em artigos e nos livros referenciados sobre a correlação da microbiota intestinal com a obesidade, o mecanismo envolvido e as consequências da colônia bacteriana quando em disbiose. Mais adiante, foram descritas as principais bactérias encontradas em maior ou menor proporção na microbiota intestinal obesa e aquelas que estavam associadas a uma boa saúde intestinal. Por fim, foi esclarecido sobre o conceito de prebióticos, seus mecanismos de ação e discutidos artigos cujos efeitos benéficos são comprovados, por ensaios clínicos, em pacientes obesos.

#### 3.1 Obesidade: epidemiologia e correlações com a microbiota intestinal

A obesidade é uma doença pandêmica, de patogênese multifatorial, que se configura como uma concentração anormalmente aumentada de tecido adiposo no organismo humano, de modo a exceder as necessidades fisiológicas e comprometer sua homeostasia <sup>2,4,6,7</sup>. Associados a ela estão alguns distúrbios metabólicos que põe em risco a saúde, a exemplo da diabetes tipo 2 (DM2), das doenças cardiovasculares, da doença hepática não alcoólica (DHNG), da síndrome metabólica, da aterosclerose e da dislipidemia <sup>4,12</sup>.

Uma das maneiras mais comuns de se classificar o excesso de peso e a obesidade é utilizando-se o índice de massa corporal (IMC), resultante da divisão do peso do indivíduo, em quilogramas, pelo quadrado de sua altura em metros <sup>4,6</sup>. Classifica-se como excesso de peso o quociente que seja maior ou igual a 25, enquanto será considerada obesidade o resultado maior ou igual a 30, podendo haver ligeiras oscilações entre as faixas de IMC, a depender da idade e do sexo. Entretanto, esse índice é apenas uma estimativa do grau da obesidade, uma vez que omite a composição corporal total de um indivíduo <sup>4</sup>. Além do IMC, a razão entre circunferência da cintura e quadril é outro método utilizado na prática para avaliação da obesidade e medida de saúde e risco de agravos relacionados a ela <sup>3,6</sup>. Contudo, a medida do percentual de gordura corporal é considerada o método mais preciso de avaliação da adiposidade <sup>4</sup>.

O fator mais determinante do sobrepeso e da obesidade é o desequilíbrio entre as calorias consumidas e as usadas pelo indivíduo <sup>2,6,9,12</sup>. O excesso energético, advindo principalmente do consumo aumentado de alimentos altamente processados, ricos em açúcar e gordura, aliado a baixa ingestão de fibras alimentares, contribuem para o estado obesogênico <sup>1,4,6,9,10,16,17,20</sup>. Além disso, foi demonstrado que esse tipo de alimentação altera a ecologia microbiana, podendo resultar em processo inflamatório crônico de baixo grau e distúrbios metabólicos associados à obesidade <sup>2,9,17,21</sup>.

Embora as intervenções no estilo de vida, referentes a dieta e a prática de exercício físico, sejam uma das maneiras mais eficazes e seguras de prevenção e controle da obesidade, elas são mais difíceis de serem implementadas, embora trazem mais efeito a longo prazo <sup>3,6</sup>. Concomitantemente, é cada vez maior a busca por terapias medicamentosas de curto prazo que, além de provocarem efeitos colaterais indesejáveis, por si só não conseguem combater a epidemia global da obesidade. Com isso, novas técnicas são alvos de estudos com a finalidade de controlar a obesidade e os distúrbios metabólicos relacionados <sup>7,22</sup>.

### 3.1.1 Mecanismos pelos quais a microbiota intestinal provoca a obesidade

Os microrganismos presentes no intestino humano sintetizam compostos bioativos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), especialmente acetato, butirato e propionato, a partir da fermentação de polissacarídeos não digeríveis pelo trato gastrointestinal (TGI), conferindo papéis importantes no metabolismo do hospedeiro<sup>2,4,6</sup>. Entretanto, a depender das bactérias que realizam esse processo de síntese e da quantidade produzida de AGCC, eles podem chegar ao fígado e induzir a lipogênese de novo, produzindo gordura e aumentando os estoques de triglicerídeos<sup>11</sup>. Somado a isso, algumas bactérias seletivas podem suprimir a expressão do fator adipocitário induzido pelo jejum (FIAF), aumentando a atividade da enzima lipoproteína lipase (LPL) e estimulando, assim, o acúmulo de adipócitos no hospedeiro<sup>6,11</sup>.

Um outro mecanismo existente que descreve a associação entre a obesidade e a microbiota intestinal é a capacidade de ela reduzir a oxidação de ácidos graxos no fígado por meio da inibição da adenosina monofosfato quinase (AMPK). Essa enzima é encontrada no fígado e nas fibras musculares e atua como indicador de energia celular; a inibição da AMPK resulta também na diminuição da captação de glicose, da cetogênese, da secreção de insulina, no aumento da lipogênese e da síntese de colesterol, gerando, por consequência, maior acúmulo de gordura<sup>4,6,11</sup>.

Por fim, outra hipótese esclarece que a MI também pode desencadear uma inflamação crônica de baixo grau, a partir da presença de espécies bacterianas gram-negativas, com maior potencial inflamatório e estresse oxidativo, as quais possuem lipopolissacarídeos (LPS) em sua parede celular<sup>4,9,11</sup>. Ao atravessar o epitélio intestinal, e chegar à corrente sanguínea, o LPS se une a proteína de ligação ao LPS (LBP) e esse conjunto ativa o receptor CD14, que se junta ao *Toll-Like 4* (TLR4) em macrófagos, no tecido adiposo e no fígado, desencadeando a produção de citocinas pró-inflamatórias. Em razão dessa cascata de sinalizações, os genes que codificam os agentes pró-inflamatórios (fator nuclear Kappa B e NF-kB) são expressos, provocando a infiltração de macrófagos no tecido adiposo<sup>9</sup>.

Em resumo, foi sugerido que a MI humana tem um importante impacto na obesidade e suas comorbidades, sendo reconhecida como um fator participante na regulação do peso corporal, em virtude de sua função na coleta de energia, sinalização metabólica

e inflamação<sup>2,12,16,23</sup>. Ademais, ela é considerada um órgão endócrino envolvido na manutenção da homeostase energética e na imunidade do hospedeiro. Portanto, alterações na composição da microbiota intestinal, causados por fatores ambientais e dieta, podem resultar em quadro de disbiose, contribuindo, assim, para o desenvolvimento da obesidade<sup>2,10,21,23</sup>.

### 3.1.2 Disbiose e permeabilidade intestinais

Na literatura atual, não existe uma definição única e conclusiva sobre disbiose. Porém, o conceito mais utilizado refere-se a uma perturbação da homeostase intestinal ou um desequilíbrio na composição ou na função da comunidade microbiana intestinal associado ou não a doenças<sup>11,12,18,21,24</sup>. Essa desarmonia costuma ocorrer quando há uma perda de parte das bactérias, especialmente as benéficas, ou por mudanças na densidade relativa dos microrganismos que compõe a microbiota<sup>11,18</sup>.

Dentre os vários fatores responsáveis pelas disbioses intestinais, como genética do hospedeiro, idade, sexo, fatores ambientais, estresse, atividade física, antibioticoterapia e estado da doença, a dieta é o de maior influência. Quando se trata de impactar na diversidade e composição da microbiota, ela tem o papel de modular seletivamente as bactérias intestinais e a interação hospedeiro-micróbio<sup>10,13,18,24</sup>. Vale ressaltar que a microbiota intestinal em pacientes obesos é marcada pela presença de disbiose e tende a estar mais disponível na captação de energia da dieta em comparação com pacientes com peso normal<sup>18,21,23</sup>. Entretanto, ainda não está claro se a disbiose intestinal é um fator causal e/ou consequência da obesidade<sup>11,24</sup>.

Além do mais, foi observado, em alguns estudos, que a dieta ocidental - rica em alimentos processados, açúcares e gorduras - é uma das maiores contribuidoras para o desequilíbrio microbiano. Uma vez instalada a disbiose, algumas condutas podem ser atribuídas com o intuito de modular essas bactérias. Nesse contexto, os pré e probióticos, as fibras alimentares e a presença de compostos bioativos, como os polifenóis, são considerados como importantes moduladores da microbiota intestinal<sup>11,12,22,23,24</sup>.

Notou-se também que a disbiose pode alterar o funcionamento da barreira intestinal, tornando-a permeável, permitindo a passagem de componentes estruturais de bactérias, como os lipopolissacarídeos (LPS). Esses, por sua vez, são capazes de ativar vias inflamatórias (endotoxemia metabólica) que favorecem o desenvolvimento da resistência à insulina, podendo também alterar a produção de peptídeos gastrointestinais que promovem à saciedade e, deste modo, resultar no aumento do consumo alimentar, contribuindo para um ciclo autossustentável <sup>21</sup>. Ademais, a perturbação na homeostase intestinal e a baixa contagem de genes bacterianos estão associadas aos distúrbios metabólicos no hospedeiro, como alta adiposidade, resistência à insulina e dislipidemia, os quais estão ligados à obesidade <sup>12,13,18,21</sup>.

Ressalta-se, mais uma vez, que uma dieta desbalanceada tem o potencial de desencadear um desequilíbrio na barreira intestinal e uma produção alterada de neurotransmissores, levando à alimentação excessiva e ganho de peso. Logo, a modulação da liberação de hormônios intestinais é um alvo possível para o tratamento da obesidade por meio do uso da sinalização do apetite / saciedade e dos mecanismos de balanço energético <sup>24</sup>. Nesse sentido, os AGCC, produzidos pela microbiota intestinal, podem atuar na modulação da ingestão de alimentos, uma vez que eles são capazes de estimular a secreção dos hormônios envolvidos nesse processo – grelina e leptina <sup>18</sup>.

### **3.2 Microbiota intestinal obesa x saudável**

A microbiota varia em quantidade, composição e de acordo com o local anatômico do trato gastrointestinal (TGI). Entre os microrganismos que a compõe, as bactérias são predominantes e, portanto, são os seres mais estudados e de maior influência no metabolismo humano <sup>2</sup>. A quantidade de bactérias é menor no estômago, devido ao pH baixo, e aumenta gradativamente ao longo do TGI, sendo o cólon o local com a maior quantidade destes microrganismos. Estas variações ocorrem tanto em nível horizontal quanto longitudinal, tendo uma maior diversidade no lúmen e menor no epitélio intestinal. Cada espécie bacteriana está associada a um tecido específico, no qual realiza funções especializadas para auxiliar o organismo do hospedeiro <sup>2,4, 11,18,23</sup>.

A colonização bacteriana do TGI nos primeiros anos de vida é influenciada por vários determinantes, como o tipo de parto, amamentação ou uso de fórmula infantil, idade, uso de antibióticos e hábitos alimentares<sup>11,12,23</sup>. Uma vez constituída, a microbiota se mantém relativamente estável ao longo da vida adulta e variações podem ocorrer a partir de alguns fatores, como mudanças na alimentação, aparecimento de doenças e uso de medicações<sup>2,18,23</sup>. A maioria das bactérias da microbiota intestinal são anaeróbicas e podem pertencer até 50 filos<sup>18,21</sup>, sendo o filo *Firmicutes* gram-positivo e o filo *Bacteroidetes* gram-negativo<sup>2,25</sup>.

Ademais, a maior parte da população humana possui na composição da sua microbiota intestinal 5 filos principais: *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* e *Verrucomicrobia*, dos quais cerca de 90% constitui os dois primeiros filos. Eles se caracterizam como o nível mais alto da classificação taxonômica, seguido das suas subdivisões: classe, ordem, família, gênero e espécie (Figura 2)<sup>1,2,6,11,12,21,23,24</sup>. Atualmente, há registros de 274 gêneros do filo *Firmicutes*, incluindo *Bacillus*, *Lactobacillus*, *Mycoplasma* e *Clostridium*, este último sendo o tipo mais presente deles, representando cerca de 40-50% de uma microbiota intestinal saudável em equilíbrio. Em desequilíbrio, ele promove aumento na extração calórica. Já o filo *Bacteroidetes* possui 20 gêneros, sendo o *Bacterioides* o mais predominante deles<sup>6,11</sup>.

Figura 2 - Principais bactérias na microbiota intestinal humana

Domain	Phylum	Class	Order	Family	Genus		
<i>Bacteria</i>	<i>Bacteroidetes</i>	Bacteroidia	Bacteroidales	Bacteroidaceae	Bacteroides		
				Prevotellaceae	Prevotella		
	<i>Firmicutes</i>	Clostridia	Clostridiales	Rikenellaceae	Xylanibacter		
				Clostridiaceae	Rikenella		
				Ruminococcaeae	Clostridium		
					Faecalibacterium		
					Ruminococcus		
				Peptostreptococcaeae	Peptostreptococcus		
					Fusibacter		
				Eubacteriaceae	Eubacterium		
				Veillonellaceae	Veillonella		
				Lachnospiraceae	Roseburia		
				Bacilli	Bacillales	Bacillaceae	Bacillus
						Lysteriaceae	Lysteria
	Staphylococcaceae	Staphylococcus					
	Pasteuriaceae	Pasteuria					
	Lactobacillales	Lactobacillaceae	Lactobacillus				
		Enterococcaceae	Enterococcus				
		Streptococcaceae	Streptococcus				
	<i>Actinobacteria</i>	Actinobacteria	Bifidobacteriales			Bifidobacteriaceae	Bifidobacterium
				Gardnerella			
<i>Proteobacteria</i>	Deltaproteobacteria	Actinomycetales	Actinomycetaceae	Actinomices			
			Desulfobulbaceae	Desulfovibrio			
	Gammaproteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriaceae	Escherichia			
				Enterobacter			
Epsilonproteobacteria	Campylobacteriales	Campylobacteriaceae	Campylobacter				
		Helicobacteriaceae	Helicobacter				
<i>Fusobacteria</i>	Fusobacteria	Fusobacteriales	Fusobacteriaceae	Fusobacterium			
<i>Verrucomicrobia</i>	Verrucomicrobiae	Verrucomicrobiales	Verrucomicrobiaceae	Verrucomicrobium			
<i>Synergistetes</i>	Synergistia	Synergistales	Synergistaceae	Synergistes			
<i>Spirochaetes</i>	Spirochaetes	Spirochaetales	Spirochaetaceae	Spirochaeta			
				Treponema			

Fonte: Adaptada de ABENAVOLI et al. (2019).

Estudos sugerem uma alteração na diversidade bacteriana entre indivíduos magros e obesos, com número de *Firmicutes* aumentado e de *Bacteroidetes* reduzidos em relação aos últimos<sup>1,4,11,12</sup>. Esta variação pode estar relacionada ao aumento da capacidade do hospedeiro em absorver energia e predispondo-o ao aparecimento de doenças, porém a relação entre *Firmicutes* – *Bacteroidetes* ainda é controversa<sup>4,21</sup>. A microbiota obesogênica aumenta a eficiência de absorção de calorias através da maior produção de genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos<sup>6,21</sup>. Outros estudos não encontraram uma associação significativa entre IMC ou perda de peso absoluta e a concentração relativa de bactérias nos dois principais filos. Desta forma, ainda não há evidências conclusivas de causalidade para correlacionar a proporção *Firmicutes* – *Bacteroidetes* com a predisposição ao aumento de peso, pelo menos não a nível do filo<sup>1,2,25</sup>.

Já a nível de gênero bacteriano, foram observadas diminuições das bactérias *Akkermansia*, *Faecalibacterium*, *Oscillibacter*, e *Alistipos* em pessoas obesas em comparação com pessoas com peso normal<sup>4,23</sup>. De acordo com Bruno (2019)<sup>11</sup>, a

espécie *Akkermansia muciniphila*, do filo da *Verrucomicrobia*, possui um significativo papel no metabolismo da glicose e perda de peso, além de possuir um efeito anti-inflamatório, impactos fisiológicos que proporcionam um estado metabólico mais saudável. Para além dos efeitos mencionados, quantidades elevadas de *Akkermansia muciniphila* também levaram a melhora da função da barreira intestinal e dos níveis de lipídios no sangue, potencializando a homeostase destes marcadores <sup>8,13,25,26</sup>. Além da diminuição da espécie *Akkermansia muciniphila* no trato gastrointestinal, há também uma redução na abundância dos gêneros das bactérias *Rikenellaceae* (filo *Firmicutes*), *Christensenellaceae* (filo *Firmicutes*) e *Bifidobacterium* (filo *Actinobacteria*) nos indivíduos obesos. Já as bifidobactérias e os lactobacilos foram relatados como moduladoras na microbiota intestinal <sup>20</sup>.

Assim como, as principais espécies dos gêneros *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Roseburia*, *Ruminococcus* e *Blautia* foram correlacionadas a um bom estado de saúde <sup>22</sup>. Bifidobactérias estão ligadas a níveis elevados de ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), diminuição do lipopolissacarídeos (LPS) e melhora da função da barreira intestinal <sup>25</sup>. Além disso, a liberação do hormônio grelina foi correlacionada de forma negativa com a abundância das espécies *Bifidobacterium* spp. e *Lactobacillus* spp. e de forma positiva com as espécies *Bacteroides* e *Prevotella*, essas últimas sendo encontradas em níveis aumentados em pacientes obesos <sup>9</sup>.

O filo Proteobactérias possui bactérias (*Escherichia coli*, *Salmonela*, *Shigella* etc) que produzem metabólitos inflamatórios e tóxicos para o organismo humano, devendo sua quantidade permanecer em níveis mais moderados <sup>11,25</sup>. Em consonância com esse achado, verificou-se uma maior quantidade de *Escherichia coli* e *Lactobacillus* em indivíduos obesos, podendo justificar o potencial inflamatório gerado no metabolismo obesogênico <sup>2,12</sup>. Apesar de *Lactobacillus* estar associado a obesidade, parece que algumas espécies deste gênero, como *Lactobacillus paracasei* e *Lactobacillus plantarum*, produzem substâncias com ação antibacteriana que impedem o crescimento de patógenos causadores de disbiose <sup>9,26</sup>. Já as espécies *Lactobacillus reuteri* e *Lactobacillus gasseri* foram associados de forma positiva com a obesidade <sup>4,9,23</sup>.

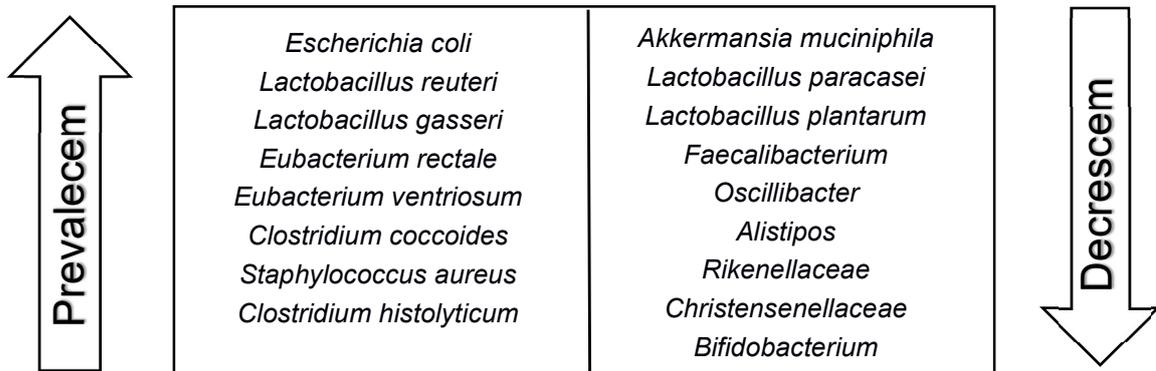
Há ainda uma forte associação de pessoas obesas e espécies bacterianas do filo *Firmicutes*: *Blautia hydrogenotrophica*, *Coprococcus catus*, *Eubacterium ventriosum*, *Ruminococcus bromii* e *Ruminococcus obeum*<sup>1</sup>. Em um outro estudo, sugeriu-se que a disbiose em obesos pode estar relacionada também com o aumento do filo *Firmicutes*, porém do gênero *Clostridium*, e as espécies *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccoides*, *Lactobacillus reuteri*, *Clostridium histolyticum* e *Staphylococcus aureus*<sup>2,21</sup>. Já nos indivíduos eutróficos, foram achadas mais espécies do filo *Bacteroidetes*, como *Bacteroides faecichinchillae* e *Bacteroides thetaiotaomicron*, e *Firmicutes* *Blautia wexlerae*, *Clostridium bolteae*, e *Flavonifractor plautii*<sup>1</sup>.

Outro estudo associou uma microbiota saudável a uma considerável quantidade dos gêneros *Bacteroides*, *Prevotella* e *Ruminococcus*, e uma baixa quantidade do filo *Proteobacteria*<sup>21,26</sup>. Entretanto, níveis desejáveis de *Bacteroides* devem ser de até 25% da MI, pois altos níveis podem reduzir a diversidade do microbioma e uma maior probabilidade de desenvolver inflamação de baixo grau<sup>14</sup>. Neste pormenor, o aumento na quantidade de *Proteobacteria* gera redução na produção de muco cuja consequência é a degeneração da barreira intestinal e inflamação de baixo grau<sup>26</sup>. A elevação dos níveis de *Prevotella* está vinculada ao consumo elevado de fibras alimentares, podendo ser considerado um marcador de estilo de vida saudável. Ao contrário, a abundância de *Bacteroides* aponta para alta ingestão de proteínas e gorduras saturadas<sup>4,11,24</sup>.

Vale ressaltar que um único tipo de bactéria pode desempenhar funções importantes para o organismo humano e, ao mesmo tempo, provocar impactos negativos no hospedeiro. *Parabacteroides*, por exemplo, são capazes de produzir vitaminas do complexo B e, em contrapartida, caso encontre condições favoráveis no estilo de vida de seu hospedeiro (alimentação desequilibrada) têm facilidade de extrair o maior número possível de energia e fazerem o indivíduo engordar, especialmente quando trabalham em conjunto com outros microorganismos. Portanto, a abundância relativa de uma bactéria, de forma isolada, não pode ser um indicador suficiente de uma condição clínica relevante, é preciso todo um contexto, como, por exemplo, a interação com outras bactérias e a condição metabólica do hospedeiro<sup>11,14</sup>.

Diante da diversidade da composição da microbiota e sua variedade interindividuais na classificação em tipos (filos) e subtipos (gêneros e espécies), verifica-se que os desfechos dos estudos são muito diversos. A microbiota intestinal pode ser facilmente alterada por diversos fatores, o que dificulta a análise daqueles que afetam a sua composição. Além disso, aqueles que avaliam a microbiota obesa, utilizam amostras pequenas e uma pluralidade de métodos para analisar a composição desta, gerando heterogeneidade nos resultados. Embora haja elementos que envolvam bactérias no início e/ou manutenção da obesidade, nenhum perfil específico e reprodutível delas foi identificado com essa associação e os mecanismos subjacentes continuam obscuros <sup>9,21,26</sup>. A Figura 3 traz algumas bactérias que, possivelmente, preponderam na obesidade e aquelas que se apresentam reduzidas em pacientes obesos, de acordo com os achados relatados anteriormente.

Figura 3 – Gêneros e espécies bacterianas associadas à obesidade



Fonte: Autoria própria.

### 3.3 Prebióticos

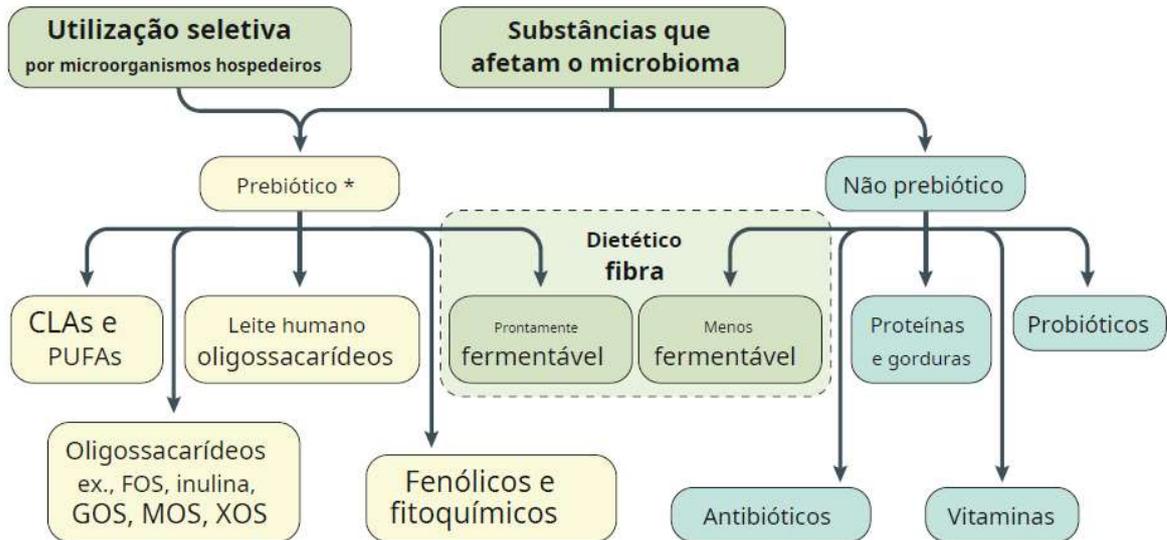
O termo prebiótico passou por uma evolução ao longo dos anos e, desde 1995, diversos conceitos foram referenciados. Gibson e Robertfroid definiu-o, inicialmente, naquele ano, como sendo um ingrediente alimentar não digerível que, ao provocar o crescimento seletivo de uma ou mais bactérias já residentes no cólon, proporcionava benefícios ao hospedeiro <sup>27,28</sup>. Hoje existe um maior aprofundamento sobre o uso dos prebióticos, motivado pela necessidade de esclarecer sobre a sua especificidade,

mecanismos de efeito, e relevância na melhoria da saúde humana por meio da modulação do microbioma <sup>19,27</sup>.

Nesse sentido, foram sendo atualizados e adequados os conceitos já existentes até surgir a necessidade de uma definição consensual. Finalmente, uma reunião de especialistas, organizada pelo conselho da Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos (ISAPP), foi realizada em 2017 e dela propôs-se o atual conceito de prebiótico: “um substrato que é seletivamente utilizado por microrganismos hospedeiros, conferindo um benefício à saúde”. Tais benefícios incluem, por exemplo, inibição de patógenos, redução nos níveis de lipídeos no sangue, efeitos sobre a resistência à insulina, entre outros <sup>19,28</sup>.

Embora anteriormente o termo “seletivamente” fosse atrelado apenas aos lactobacilos e bifidobactérias, hoje é reconhecido que os efeitos prebióticos, provavelmente, se estendem a outros microrganismos, desde que em quantidade limitada. Assim, um efeito seletivo poderia se estender a vários grupos microbianos, mas não a todos, desde que também desperte um benefício a saúde. A partir desse conceito, surge a diferença entre os termos prebióticos e fibras alimentares, representada graficamente pela Figura 4 - retirada da Declaração de Consenso da Associação Científica Internacional para Probióticos e Prebióticos (ISAPP). Tais fibras, como as pectinas, a celulose e as xilanas, estimulam o crescimento de uma grande variedade de microrganismos intestinais <sup>11,19,27,28</sup>.

Figura 4 - Distribuição entre compostos que podem ser considerados prebióticos segundo definição proposta

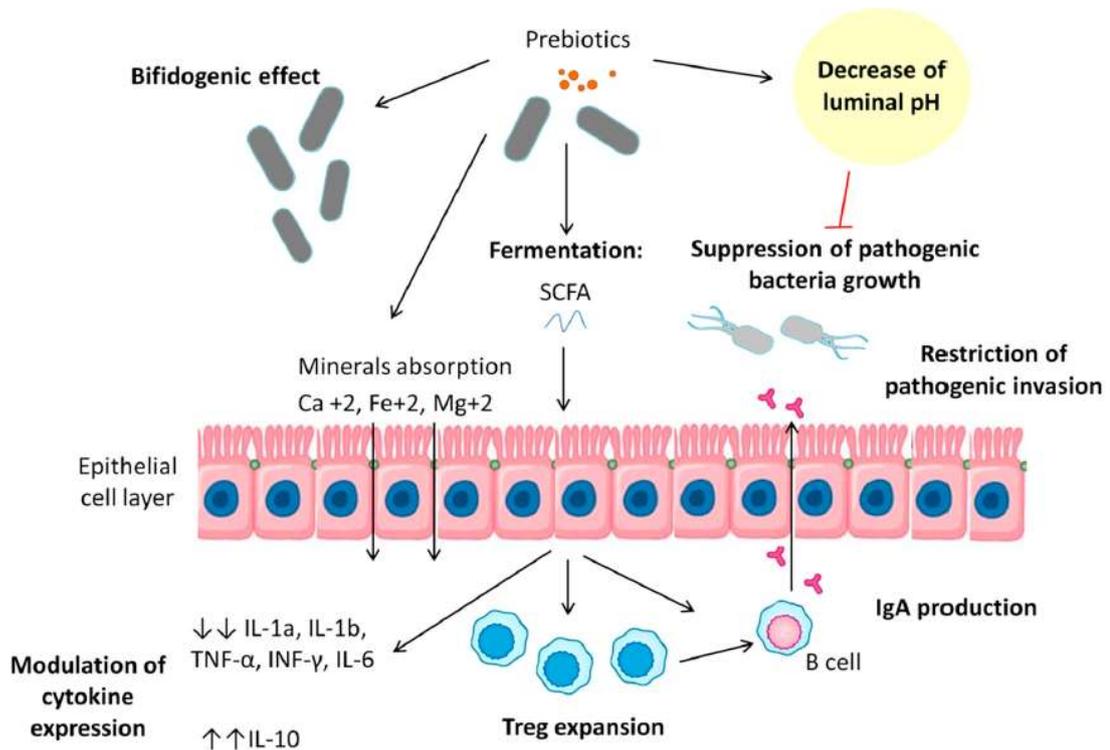


Fonte: Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. (2017).

Concomitantemente à característica da seletividade, é necessária a comprovação dos efeitos benéficos à saúde em estudos controlados na mesma espécie que o uso pretendido, ou seja, no hospedeiro alvo, para que algum substrato seja considerado como prebiótico. Nesse sentido, alguns tipos de fibras, como as solúveis fermentáveis, a exemplo da inulina, desde que sejam utilizadas pela microbiota e produzam efeitos na saúde, os quais devem estar ancorados por ensaios clínicos, podem ser classificadas como prebióticas. Além disso, para uso na microbiota intestinal humana, os prebióticos não devem causar distensão gasosa após a ingestão e, por isso, sua fermentação deve ser seletiva e incluir gêneros que não sejam formadores de gases no seu metabolismo, como *Clostridium* <sup>11,19,27,28</sup>.

Em relação ao seu mecanismo de ação, representado graficamente pela Figura 5, os prebióticos atuam, principalmente, no aumento do número de bifidobactérias no cólon, na redução do pH luminal, de modo a inibir a proliferação de bactérias, na melhora da absorção de minerais (como cálcio, ferro e magnésio) e na produção de AGCC. Esses compostos, por sua vez, podem exercer papéis importantes, como favorecer o crescimento de outras espécies bacterianas benéficas, melhorar a função da barreira intestinal, melhorar a imunidade, através da modulação de citocinas, regular a homeostase da glicose, estimular a secreção de leptina, entre outros <sup>4,6,27,28</sup>.

Figura 5 - Mecanismo de ação prebiótica



Fonte: CERDÓ et al., 2019.

### 3.3.1 Principais prebióticos de efeitos comprovados

O conceito de prebiótico, descrito pela ISAPP, resulta em várias implicações. Uma vez que o termo substrato inclui outras substâncias que não são apenas carboidratos, os polifenóis, por exemplo, podem vir a ser incluídos, pois eles são modificados por bactérias intestinais e produzem metabólitos favoráveis para a saúde humana. Embora existam inúmeras possibilidades de substratos que potencialmente possam se adequar ao conceito preconizado, as evidências científicas mais consolidadas quanto a esses efeitos prebióticos são referentes aos frutanos – inulina e fruto-oligossacarídeos (FOS) - e galactanos - galacto-oligossacarídeos (GOS), inclusive de eficácia na obesidade demonstrada em ensaios clínicos <sup>18,19,28</sup>, alguns deles foram resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Resumo de ensaios clínicos sobre o impacto prebiótico na obesidade e doenças associadas

Autor / Ano	Design do estudo	Características da população	Intervenção	Grupo Intervenção / Placebo	Duração	Descobertas clínicas (vs Intervenção / Placebo)
Canfora et al. (2017)	Randomizado e paralelo, duplo-cego, controlado por placebo	Adultos obesos e pré-diabéticos (n= 44); IMC médio = 34Kg/m <sup>2</sup> ; entre 45 e 70 anos; intervenção (n=21); placebo (n=23)	Suplemento com GOS (15 g/dia)	Maltodextrina (15g/dia) Dieta isocalórica	12 semanas	Aumento de bifidobactérias em 5 vezes; sem mudanças significativas na sensibilidade à insulina, marcadores inflamatórios, AGCC fecais em jejum e no metabolismo energético
Chambers et al. (2019)	Cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Homens e mulheres com sobrepeso e obesidade (n=12); entre 18 e 65 anos; IMC médio= 29,8 kg/m <sup>2</sup>	Dieta suplementada com: 20g/dia de inulina por 42 dias; 20 g/dia de EIP (14,6 g/dia de inulina e 5,4 g/dia de propionato esterificado) por 42 dias;	Fibra de baixa fermentação como placebo (20g/dia)	3 períodos de 42 dias cada (1 período para cada suplemento)	Inulina e EPI: melhora da sensibilidade à insulina; EPI: diminuição de IL-8; Inulina não teve impacto nos marcadores inflamatórios sistêmicos estudados; Inulina: aumento de Bifidobactérias ( <i>Bifidobacterium faecale</i> )
Hiel et al. (2020)	Randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo	Pacientes obesos (n= 106); IMC >30 kg/m <sup>2</sup> , entre 18 e 65 anos; intervenção (n=51); placebo (n=55)	Suplemento de Inulina (16 g/d) com aconselhamento dietético e restrição calórica alimentar	16g/d de maltodextrina aconselhamento dietético e restrição calórica	3 meses	Aumento de bifidobactérias; Maior perda de peso; Diminuição da pressão arterial/ AST/ insulinemia; Melhora de parâmetros antropométricos
Machado et al. (2021)	Randomizado Duplo-cego	Indivíduos com excesso de peso (n=26); IMC médio= 30 kg/m <sup>2</sup> ; Intervenção (n=13); controle (n=13)	Bebida com farinha de yacon (25g - rica em FOS) associada a uma dieta restrita em energia (-500 kcal/dia para cada sujeito)	Bebida sem farinha de yacon associado a uma dieta restrita em energia	6 semanas	Aumento da capacidade antioxidante total do plasma; Diminuição do estresse oxidativo; Redução de AGCC fecais em ambos os grupos
Mitchell et al. (2021)	Randomizado, controlado por placebo	Adultos em risco de DM2 (n=24); entre 40 e 75 anos; IMC médio= 31,3 kg/m <sup>2</sup> ; intervenção (n=15); placebo (n=9)	Dieta controlada (isocalórica) com suplementação de Inulina (10 g/dia)	maltodextrina (10g/dia)	6 semanas	Diminuição da insulina em jejum e HOMA-IR; Aumento de bifidobactérias; sem melhora significativa na sensibilidade à insulina periférica, permeabilidade intestinal e concentrações de endotoxinas

Fonte: Autoria própria.

Um estudo piloto randomizado controlado <sup>17</sup> desejou determinar a eficácia da suplementação de inulina para melhorar o metabolismo da glicose e reduzir o risco de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Para isso, vinte e quatro adultos, entre 40 e 75 anos com IMC médio de 31,2 kg/m<sup>2</sup> em risco de DM2, foram selecionados e randomizados para investigação e divididos em grupos controle (10 g/dia de inulina) e placebo (10 g/dia de maltodextrina). De acordo com *Mitchell et al.* (2021), seus achados, comparados com outros estudos anteriores relatados por ele, suportaram que a concentração de insulina em jejum e HOMA-IR (índice de resistência à insulina hepática) diminuíram após a suplementação de inulina. Entretanto, ainda segundo ele, outros estudos não observaram essa tendência. Em relação aos efeitos colaterais, apenas um participante em cada grupo (2 no total) relatou inchaço e fezes moles, porém esses efeitos foram resolvidos dentro de 48 h após a dosagem inicial.

A pesquisa de *Mitchell et al.* (2021) ainda constatou que a suplementação de inulina na dosagem de 10 g/d produziu aumento significativo de bifidobactérias, efeito semelhante foi encontrado em outro estudo <sup>29</sup> com a porção de 20g/dia do mesmo prebiótico, seguido da melhora na resistência à insulina. Por outro lado, apesar desse efeito bifidogênico, não houve alterações na permeabilidade intestinal, concentrações de endotoxinas (proteína de ligação ao LPS) ou oxidação do substrato *in vivo* após a suplementação de inulina em ambos os trabalhos <sup>17,29</sup>. A falta de impacto da suplementação de inulina na permeabilidade intestinal e nas concentrações de endotoxina é inconsistente com estudos anteriores analisado por *Mitchell et al.* (2021)<sup>17</sup>. Em consonância com esses achados, a suplementação de 12 semanas de 15g de galacto-oligosacarídeos (GOS) em indivíduos obesos e pré-diabéticos <sup>30</sup> aumentou consistentemente (cerca de 5 vezes mais) as bifidobactérias, sem efeitos significativos na diversidade e riqueza da microbiota global, e não alterou as concentrações de AGGC, sensibilidade à insulina ou o metabolismo energético. Ademais, os participantes do estudo não relataram efeitos colaterais no tratamento com GOS ou placebo.

*Mingyue et al.* (2019), em uma revisão sistemática (catorze artigos incluídos) e metanálise (onze artigos incluídos), com um total de 634 pacientes, buscou avaliar os efeitos dos carboidratos do tipo inulina (CTI) na resistência à insulina naqueles com DM2 e em obesos. Os grupos experimentais ingeriram suplementos com CTIs (os

quais compreendiam a inulina, oligofrutose ou FOS) e os grupos controles foram suplementados com algum carboidrato digerível não fermentável<sup>16</sup>. Assim como em alguns trabalhos anteriormente relatados, *Mingyue et al.* (2019) pôde evidenciar que a suplementação de CTI é eficaz no controle glicêmico e melhora da RI em DM2, especialmente em pacientes obesos com DM2. No entanto, seu consumo teve um efeito controverso em pacientes que tinham obesidade e não apresentavam DM2<sup>16</sup>.

Em um outro estudo<sup>31</sup>, com duração média de 6 semanas, avaliou-se os efeitos da farinha de yacon, rica em fruto-oligossacarídeos (FOS), associada a uma dieta restrita em energia, sobre a capacidade antioxidante, ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) fecais, permeabilidade intestinal, estresse oxidativo e marcadores de inflamação (Proteína C reativa – PCR – e hemograma). Para isso, vinte e seis adultos com obesidade ou excesso de peso corporal foram randomizados em um ensaio clínico duplo-cego, onde foram divididos em dois grupos (farinha de yacon ou controle, n=13). Concluíram que houve aumento da capacidade antioxidante total do plasma e diminuição do estresse oxidativo no grupo que ingeriu a farinha de yacon enquanto ambos os grupos apresentaram redução de AGCC, considerado um apanhado positivo, uma vez que concentrações aumentadas de AGCC foram correlacionadas com a obesidade<sup>6</sup>. Ademais, os demais parâmetros inflamatórios avaliados não foram afetados com a ingestão da farinha de yacon<sup>31</sup>.

*Hiel et al.* (2020) realizou um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo em 106 pacientes obesos (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, idade entre 18 e 65 anos) para avaliar, como desfecho primário, o efeito da intervenção prebiótica com inulina na composição da microbiota intestinal. Como resultados secundários, foram observados a ação prebiótica no IMC e nos parâmetros antropométricos e clínicos<sup>7</sup>. Um grupo aleatório recebeu 16 g/d de inulina e outro 16g/d de maltodextrina para ingerirem por 3 meses, juntamente com aconselhamento dietético para consumir vegetais ricos em inulina versus vegetais pobres, além da restrição calórica alimentar. Constatou-se que o prebiótico modulava bactérias específicas, sendo o grande aumento de bifidobactérias considerado uma assinatura da ingestão de inulina. Ademais, ambos os grupos reduziram a ingestão de energia, o IMC, a pressão arterial sistólica, embora o grupo de prebióticos induziu maior perda de peso e,

adicionalmente, diminuiu a pressão arterial diastólica, AST e insulinemia, e melhorou os parâmetros antropométricos.

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pandemia da obesidade é um problema crescente, de difícil resolubilidade e que está associada não só a predisposição genética, as questões hormonais e/ou metabolismo dos macronutrientes, mas também a outras problemáticas socioambientais e de saúde, uma vez que sua causa é multifatorial. A microbiota intestinal mantém uma interação íntima com seu hospedeiro e, por desempenhar papéis importantes no metabolismo deste, é apontada em diversos estudos como um agente envolvido com o desenvolvimento dessa doença quando está em desequilíbrio.

Deste modo, compreender os mecanismos que envolvem a relação microbiota-hospedeiro e as espécies mais predominantes em indivíduos saudáveis e obesos possibilita encontrar caminhos mais assertivos na escolha dos prebióticos que poderão atuar no combate da obesidade. Da mesma forma, conhecer os efeitos já comprovados desses prebióticos permite maior segurança quanto a sua aplicabilidade na prática clínica e o melhor direcionamento em futuras pesquisas voltadas, sobretudo, para mitigar os graves prejuízos que a obesidade acarreta.

Nos estudos desta revisão, onde analisaram a composição da microbiota obesa em comparação com a saudável, pode-se perceber que os desfechos foram muito diversos. Por isso, até o momento não se sabe qual comunidade bacteriana contribui mais para a fisiopatologia da obesidade, apesar de bactérias gram-negativas, devido a presença do LPS, estarem mais associadas com a obesidade. Contudo, bifidobactérias e lactobacilos são gêneros bacterianos que foram extensivamente estudados e associados com a saúde do hospedeiro e a espécie *Akkermansia muciniphila* também tem apresentado bons prospectos nesse sentido em grande parte dos estudos.

No que se refere aos resultados encontrados nos ensaios clínicos analisados, extrai-se que GOS, FOS e inulina demonstraram efeitos bifidogênicos, com o aumento

expressivo de bifidobactérias. Outrossim, a melhora da resistência à insulina nos pacientes obesos com DM2 também pode ser verificada com o uso de qualquer um dos três prebióticos na maioria dos estudos. Em relação ao aumento da capacidade antioxidante total do plasma e diminuição do estresse oxidativo, apenas o FOS foi analisado e comprovado com tal eficácia a partir da ingestão de farinha de yacon, rica nesse substrato. Ressalta-se ainda que apenas um ensaio clínico, no qual houve suplementação de inulina, concluiu pela redução da ingestão de energia, do IMC, do peso corporal, bem como na melhora de outros parâmetros antropométricos e clínicos.

A partir deste estudo, foi possível entender como a MI em disbiose provoca a obesidade através dos mecanismos descritos que envolvem: a lipogênese, a partir da alta produção de AGCC e da supressão do fator adipocitário induzido pelo jejum (FIAF); a capacidade de redução na oxidação de ácidos graxos por meio da inibição da enzima AMPK; e o aumento da inflamação de baixo grau desencadeado pelo LPS (endotoxemia metabólica). E, por conseguinte, provocando uma desordem metabólica, aumento da captação de energia e piora dos parâmetros que envolvem a insulina, glicemia e outros relacionados à obesidade. Nesse sentido, permitiu-se verificar que o uso de prebióticos como o FOS, GOS e a inulina modulou a microbiota intestinal principalmente a partir do aumento significativo de bifidobactérias, associado com a melhora desses distúrbios metabólicos, especialmente a RI em pacientes obesos que apresentam DM2.

Embora seja possível notar esses resultados positivos com a ingestão dos prebióticos, os estudos avaliados apresentaram uma amostragem pequena e um período de intervenção curto. Somado a isso, boa parte dos parâmetros analisados eram diferentes entre os ensaios, o que dificultou ainda mais a consolidação dos efeitos dos prebióticos estudados na obesidade. Concomitantemente, a maioria dos trabalhos que avaliaram os efeitos dos prebióticos utilizaram o IMC acima de 30kg/m<sup>2</sup> como parâmetro para classificar os indivíduos com obesidade. Entretanto, como relatado, esse não seria o método mais adequado para medir a adiposidade, e sim o percentual de gordura. Dessa forma, uma vez que o prebiótico precisa ser estudado no público alvo, pode haver interpretações incoerentes nos resultados e conclusões sobre seus efeitos. Portanto, essas questões são importantes limitadoras no desfecho sobre os benefícios dos prebióticos na modulação intestinal de pacientes obesos. Ademais, o

tempo destinado a produção do presente estudo também foi curto (cerca de três meses), o que prejudicou a pesquisa de outros artigos acerca do tema e análise mais aprofundada daqueles que foram utilizados. Por fim, sugere-se que sejam realizados novos estudos clínicos randomizados e controlados adicionais, com maior amostragem e tempo de intervenção, para confirmar os tipos de substratos preferidos das espécies bacterianas benéficas predominantes a fim de apoiar ainda mais a eficácia dos prebióticos na modulação da microbiota intestinal em pacientes obesos.

## REFERÊNCIAS

1. Castaner O, Goday A, Park YM, Lee SH, Magkos F, Shiove STE, Schröder H. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review. *Int J Endocrinol* 2018 Mar;2018:4095789.
2. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Gut Microbiota e Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients* 2019 Nov;11(11):2690.
3. Delgado GTC, Tamashiro WMDSC. Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Res Int* 2018 Nov;113:183-188.
4. Włodarczyk M, Śliżewska K. Obesity as the 21st Century's major disease: The role of probiotics and prebiotics in prevention and treatment. *Food Bio* 2021 May;42:101115.
5. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica – ABESO [homepage na internet]. Mapa da obesidade [acesso em 25 mar 2022]. Disponível em: <http://www.abeso.org.br>
6. Cerdó T, García-Santos JA, Bermúdez MG, Campoy C. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients* 2019 Mar;11(3):635.
7. Hiel S, Gianfrancesco MA, Rodriguez J, Portheault D, Leyrolle Q, Bindels LB, et al. Link between gut microbiota and health outcomes in inulin -treated obese patients: Lessons from the Food4Gut multicenter randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2020 Dec;39(12):3618-3628.
8. Rocha IMG da, Ferreira BAM, Waitzberg DL. PreProSim: benefícios, efeitos adversos e perspectivas. In: Waitzberg DL, Rocha RM, Almeida AH, editores. *Microbiota gastrointestinal: da disbiose ao tratamento*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021. p.195-198.
9. Bretton J, Dechelotte P. Microbiota Intestinal, Metabolismo Energético e Obesidade. In: Waitzberg DL, Rocha RM, Almeida AH, editores. *Microbiota gastrointestinal: da disbiose ao tratamento*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021. p.123-29.
10. Peredo-Lovillo A, Romero-Luna HE, Jiménez-Fernández M. Health promoting microbial metabolites produced by gut microbiota after prebiotics metabolism. *Food Res Int*. 2020 Jun;136:109473.
11. Bruno L, Assal KAL, Castro R. *Reprogramando seu intestino*. 1. Ed. São Paulo: PoloBooks; 2019:143.

12. Klancic T, Reimer RA. Gut microbiota and obesity: Impact of antibiotics and prebiotics and potential for musculoskeletal health. *J Sport Health Sci* 2020 Mar;9(2):110-118.
13. Kumari M, Singh P, Nataraj BH, Kokkiligadda A, Naithani H, Ali SA, et. al. Fostering next-generation probiotics in human gut by targeted dietary modulation: An emerging perspective. *Food Res Int* 2021 Dec;150:110716.
14. Almeida AH, Rocha RM, Waitzberg DL, Fonseca DC. Interpretação dos resultados do sequenciamento genético da microbiota gastrointestinal por 16S rRNA. In: Waitzberg DL, Rocha RM, Almeida AH, editores. *Microbiota gastrointestinal: da disbiose ao tratamento*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021. p.19-25.
15. Reimer RA, Willis HJ, Tunnicliffe JM, Park H, Madsen KL, Soto-Vaca A. Inulin-type fructans and whey protein both modulate appetite but only fructans alter gut microbiota in adults with overweight/obesity: A randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res* 2017 Nov;61(11).
16. Mingyue R, Chenlin G, Ling X, Lan J, Jianhua Z, Guo C, et al. Effect of Inulin-Type Carbohydrates on Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2019 Aug;2019:5101423.
17. Mitchell CM, Davy BM, Ponder MA, McMillan RP, Hughes MD, Hulver MW, et al. Prebiotic Inulin Supplementation and Peripheral Insulin Sensitivity in adults at Elevated Risk for Type 2 Diabetes: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2021 Sep;13(9):3235.
18. Waitzberg DL, Anjo PR, Almeida AH, Barone MG, Vasconcelos MIL. Prebióticos: tipos, mecanismo de ação e disponibilidade no Brasil. In: Waitzberg DL, Rocha RM, Almeida AH, editores. *Microbiota gastrointestinal: da disbiose ao tratamento*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021. p.167-175.
19. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2017 Aug;14(8):491-502.
20. Requena T, Ya S, Peláez C, Martínez-Cuesta MC. Modulation and metabolism of obesity-associated microbiota in a dynamic simulator of the human gut microbiota. *LWT* 2021 Jan;141:11092.
21. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes* 2018 Jul;9(4):308-325.
22. Qi Y, Qi L, Biju B, Damien PB, Qian-Jin F, Wei Z. Role of Dietary Nutrients in the Modulation of Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients* 2020 Jan;12(2):381.

23. Geng J, Ni Q, Sun W, Li L, Feng X. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomed Pharm* 2022 Feb; 147:112678.
24. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Dieta, Microbiota Intestinal e Obesidade: Ligações com Genética hospedeira e Epigenética e Aplicações Potenciais. *Adv Nutr* 2019 Jan;10(suppl\_1):S17-S30.
25. Hijová E. Synbiotic Supplements in the Prevention of Obesity and Obesity-Related Diseases. *Metabolites* 2022 Mar 31;12(4):313.
26. Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2020 Sep;74(9):1251-1262.
27. Lajolo FM. PreProSim: Definições e Aspectos Regulatórios no Brasil. In: Waitzberg DL, Rocha RM, Almeida AH, editores. *Microbiota gastrointestinal: da disbiose ao tratamento*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2021; 154-55.
28. Guarino MPL, Altomare A, Emerenziani S, Di Rosa C, Ribolsi M, Balestrieri P, et al. Mechanisms of Action of Prebiotics and Their Effects on Gastro-Intestinal Disorders in Adults. *Nutrients* 2020 Apr;12(4):1037.
29. Chambers ES, Byrne CS, Morrison DJ, Murphy KG, Preston T, Tedford C, et al. Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: a randomised cross-over trial. *Gut* 2019 Apr;68(8):1430-1438.
30. Canfora EE, Van der Beek CM, Hermes GDA, Goossens GH, Jocken JWE, Holst JJ, et al. Supplementation of Diet With Galacto-oligosaccharides Increases Bifidobacteria, but Not Insulin Sensitivity, in Obese Prediabetic Individuals. *Gastroenterology* 2017 Jul;153(1):87-97
31. Machado AM, da Silva NBM, de Freitas RMP, de Freitas MBD, Chaves JBP, Oliveira LL, Martino HSD, de Cássia Gonçalves Alfenas R. Effects of yacon flour associated with an energy restricted diet on intestinal permeability, fecal short chain fatty acids, oxidative stress and inflammation markers levels in adults with obesity or overweight: a randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *Arch Endocrinol Metab* 2021 May;64(5):597-607.

## **ANEXO A**

### **NORMAS PARA PUBLICAÇÃO**

Revista Baiana de Saúde Pública

A Revista Baiana de Saúde Pública (RBSP), publicação oficial da Secretaria da Saúde do Estado da Bahia (SESAB), de periodicidade semestral, dedica-se a publicar contribuições sobre aspectos relacionados aos problemas de saúde da população e à organização dos serviços e sistemas de saúde e áreas correlatas. Serão aceitas para publicação as contribuições escritas preferencialmente em português, de acordo com as normas da RBSP publicadas, obedecendo a ordem de aprovação pelos editores.

#### **CATEGORIAS ACEITAS:**

1. Artigos originais
  - 1.1 Pesquisa: artigos apresentando resultados finais de pesquisas científicas (10 a 15 laudas).
  - 1.2 Ensaio: artigos com análise crítica sobre um tema específico (5 a 8 laudas).
  - 1.3 Revisão: artigos com revisão crítica de literatura sobre tema específico, solicitados pelos editores (8 a 10 laudas).
2. Comunicações: informes de pesquisas em andamento, programas e relatórios técnicos (5 a 8 laudas).
3. Teses e dissertações: resumos de dissertações de mestrado e de teses de doutorado/livre docência defendidas e aprovadas em universidades brasileiras (máximo 2 laudas). Os resumos devem ser encaminhados com o título oficial da tese, dia e local da defesa, nome do orientador local disponível para consulta.
4. Resenha de livros: resenhas de livros publicados sobre temas de interesse, solicitados pelos editores (1 a 4 laudas).
5. Relato de experiências: apresentando experiências inovadoras (8 a 10 laudas).

6. Carta ao editor: carta contendo comentários sobre material publicado (2 laudas).
7. Editorial: de responsabilidade do editor, podendo ser redigido por convidado por solicitação deste.
8. Documentos: de órgãos oficiais sobre temas relevantes (8 a 10 laudas).

## ORIENTAÇÕES AOS AUTORES

### INSTRUÇÕES GERAIS PARA ENVIO

Os trabalhos a serem apreciados pelos editores e revisores seguirão a ordem de recebimento e deverão obedecer aos seguintes critérios de apresentação.

Devem ser encaminhadas à secretaria executiva da revista uma cópia impressa. As páginas devem ser formatadas em espaço duplo com margem de 3cm à esquerda, fonte Times New Roman, tamanho 12, página padrão A4, numeradas no canto superior direito (**não numerar as páginas contendo tabela, gráfico, desenho ou figura**).

Podem também ser enviados para o e-mail da revista, desde que não contenham desenhos ou fotografias digitalizadas.

Uma cópia em CD ou através de e-mail, deverá ser entregue com a versão final aceita para publicação.

### ARTIGOS

Folha de rosto: deve constar o título (com versão em inglês), nome(s) do(s) autor(es), principal vinculação institucional de cada autor, órgão(s) financiador(es) e endereço postal e eletrônico de um dos autores para correspondência.

Segunda folha: iniciar com o título do trabalho sem referência à autoria e acrescentar um resumo de no máximo 200 palavras, com versão em inglês (**abstract**). Trabalhos em espanhol ou inglês devem também ter acrescentado o resumo em português. Palavras-chave (3 a 8) extraídas do vocabulário DECS (Descritores em Ciências da Saúde/ [www.decs.bvs.br](http://www.decs.bvs.br)) para os resumos em português e do MESH (Medical Subject Headings / [www.nlm.nih.gov/mesh](http://www.nlm.nih.gov/mesh)) para os resumos em inglês.

Terceira folha: Título do trabalho sem referência à autoria e início do texto com parágrafosalinhados nas margens direita e esquerda (justificados), observando a sequência: **introdução**, incluindo justificativas, citando os objetivos no último parágrafo; **material e métodos; resultados; discussão; e referências**. Digitar em página independente os agradecimentos,quando necessário.

## TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS

Obrigatoriamente, os arquivos das tabelas, gráficos e figuras devem ser digitados em arquivosindependentes e impressos em folhas separadas. Estes arquivos devem ser compatíveis com processador de texto “Word for Windows” (formatos: PICT, TIFF, GIF, BMP). O número detabelas, gráficos e, especialmente, ilustrações deve ser o menor possível. As ilustrações, figurase gráficos coloridos somente serão publicados se a fonte de financiamento for especificadapelo autor. No texto do item resultados, as tabelas, gráficos e figuras devem ser numeradas por ordem de aparecimento no texto, com Algarismos arábicos e citadas em negrito (e.g. “... na **Tabela 2** as medidas..) Tabela (não utilizar linhas verticais), Quadro (fechar com linhas verticais as laterais). O título deve ser objetivo e situar o leitor sobre o conteúdo, digitado após o número da Tabela, Gráfico, etc., e.g.: **Gráfico 2. Número de casos de AIDS no Brasil de 1986 a 1997, distribuído conforme a região geográfica.**

Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda.ÉTICA EM PESQUISA

Trabalho que tenha implicado em pesquisa envolvendo seres humanos ou outros animais devevir acompanhado de cópia de documento que atesta sua aprovação prévia por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), além da referência em material e métodos.

## REFERÊNCIAS

Preferencialmente, qualquer tipo de trabalho encaminhado (exceto artigo de revisão), deverá ter até 30 referências.

As **referências no corpo do texto** deverão ser numeradas em sobrescrito, consecutivamente, na ordem em que forem mencionadas a primeira vez no texto.

As notas explicativas e/ou de rodapé são permitidas e devem ser ordenadas por letras minúsculas em sobrescrito.

As referências devem aparecer no final do trabalho, listadas pela ordem de citação, seguindo as regras propostas pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas, disponíveis em: <http://www.icmje.org> ou [www.abec-editores.com.br](http://www.abec-editores.com.br) (Requisitos uniformes para manuscritos apresentados a periódicos biomédicos/Vancouver).

Exemplos:

a) LIVRO

Acha PN, Szyfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 2<sup>a</sup>. ed. Washington: Organizacion Panamericana de la Salud; 1989.

b) CAPÍTULO DE LIVRO

Almeida JP, Rodriguez TM, Arellano JLP. Exantemas infecciosos infantiles. In: Arellano JLP, Blasco AC, Sánchez MC, García JEL, Rodríguez FM, Álvarez AM, editores. Guía de autoformación en enfermedades infecciosas. Madrid: Panamericana; 1996. p. 1155-68.

c) ARTIGO

Azevêdo ES, Fortuna CMM, Silva KMC, Sousa MGF, Machado MA, Lima AMVMD, et al. Spread and diversity of human populations in Bahia, Brazil. Human Biology 1982;54: 329-41.

d) TESE E DISSERTAÇÃO

Britto APCR. Infecção pelo HTLV-I/II no Estado da Bahia [Dissertação]. Salvador (BA): Univ. Federal da Bahia; 1997.

e) RESUMO PUBLICADO EM ANAIS DE CONGRESSO

Santos-Neto L, Muniz-Junqueira I, Tosta CE. Infecção por *Plasmodium vivax* não apresenta disfunção endotelial e aumento de fator de necrose tumoral- $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) e interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). In: Anais do 30<sup>o</sup>. Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. Salvador, Bahia;1994. p.272.

f) DOCUMENTO EXTRAÍDO DE ENDEREÇO DA INTERNET

Autores ou sigla e/ou nome da instituição principal. Título do documento ou artigo. Extraído de [endereço eletrônico], acesso em [data]. Exemplo:

COREME, Comissão de Residência Médica do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Regimento Interno da COREME. Extraído de [<http://www.hupes.ufba.br/coreme>], acesso em [20 de setembro de 2001].

Não incluir nas “Referências” material não-publicado ou informação pessoal. Nestes casos, assinalar no texto: (i) FF Antunes Filho, Costa SD: dados não-publicados; ou (ii) JA Silva: comunicação pessoal, 1997. Todavia, se o trabalho citado foi **aceito** para publicação, incluí-lo entre as referências, citando os registros de identificação necessários (autores, título do trabalho ou livro e periódico ou editora), seguido da expressão latina *In press* e o ano.

Quando o trabalho encaminhado para publicação tiver a forma de relato de investigação epidemiológica, relato de fato histórico, comunicação, resumo de trabalho final de curso de pós-graduação, relatórios técnicos, resenha bibliográfica e carta ao editor, o(s) autor(es) deve(m) utilizar linguagem objetiva e concisa, com informações introdutórias curtas e precisas, delimitando o problema ou a questão objeto da investigação. Seguir as orientações para referências, gráficos, tabelas e figuras.

**As contribuições encaminhadas só serão aceitas para apreciação pelos editores e revisores se atenderem às normas da revista.**

**Endereço para remessa de trabalho:**

*Revista Baiana de Saúde Pública*

Escola da Saúde Pública Prof. Francisco Peixotode Magalhães Netto

Rua Conselheiro Pedro Luiz, nº 171 Rio Vermelho – Salvador – Bahia CEP  
41950-610

TEL/FAX 0XX 71 3334 0428

saude.revista@saude.ba.gov.br

SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA - SESAB

SUPERINTENDÊNCIA DE RECURSOS HUMANOS E EDUCAÇÃO EM SAÚDE - SUPERH

ESCOLA ESTADUAL DE SAÚDE PÚBLICA PROF. FRANCISCO PEIXOTO DE MAGALHÃES NETTO - EESP



**REVISTA BAIANA DE SAÚDE PÚBLICA - RBSP**  
Rua Conselheiro Pedro Luiz, 171 - Rio Vermelho  
CEP 41950-610 Caixa Postal 631  
Tel/Fax 71 3334-0428

Recebemos e agradecemos | Nous avons reçu | We have received

---

---

Desejamos receber | Il nous manque | We are in want of

---

---

Enviamos em troca | Nou envoyons en echange | We send you in exchange

---

---

**Favor devolver este formulário para assegurar a remessa das próximas publicações.**  
**Please fill blank and return it to us in order to assure the receiving of the next issues.**  
**On prie da dévolution de ce formulaire pour être assuré l'envoi des prochaines publications.**