

A Relação entre o Desequilíbrio da Microbiota Intestinal e o Desenvolvimento da Obesidade

CLEILDE LIMA DA SILVA
FABIANA NAZARÉ OLIVEIRA NAVEGANTES
KÁTIA CILENE GONÇALVES
MERISANE CAVALCANTE DE FREITAS
TABITAH NASCIMENTO DA SILVA

Acadêmicas de Nutrição | UNINORTE

Manaus, Amazonas, Brasil

VALÉRIA TRYCIA DE OLIVEIRA MAGALHÃES

Nutricionista e Docente de Nutrição no Centro Universitário do Norte

Uninorte – Ser Educacional

Manaus, Amazonas, Brasil

Resumo

A microbiota intestinal é capaz de regular várias vias metabólicas no hospedeiro, incluindo aquelas envolvidas na homeostase energética, no metabolismo da glicose e lipídios no metabolismo dos ácidos biliares. A disbiose intestinal, caracterizada por um desequilíbrio na microbiota intestinal, está envolvida na patogênese de diversas doenças, inclusive a obesidade. Nesta revisão, descreve-se o conhecimento atual sobre os principais mecanismos, pelos quais as alterações da microbiota intestinal podem promover os distúrbios metabólicos e então compreender como a microbiota intestinal pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade, assim como, identificar algumas soluções para modular a microbiota intestinal de uma pessoa obesa. Notou-se que a desregulação na microflora intestinal predispõe ao comprometimento do metabolismo do hospedeiro das seguintes formas: aumentando a captação de energia dos alimentos; alterando a permeabilidade intestinal, levando à endotoxemia metabólica e inflamação sistêmica crônica de baixo grau, comumente observada na obesidade; influenciando no metabolismo dos ácidos biliares e consequentemente no metabolismo dos lipídios e também os metabólitos microbianos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) podem influenciar no metabolismo de carboidratos e lipídios através de diversos mecanismos, inclusive causando alterações na produção de hormônios intestinais que influenciam no eixo intestino-cérebro, o que impacta na saciedade do indivíduo. Após a revisão pode-se concluir que a microbiota intestinal tem grande influência na patogênese da obesidade e o desenvolvimento de estratégias de modulação da microbiota, por meio de hábitos alimentares mais saudáveis, mudanças no estilo de vida, uso de prebióticos e probióticos são potencialmente úteis para o manejo da obesidade e comorbidades associadas.

Palavras-chave: Disbiose, ácidos graxos de cadeia curta, metabolismo dos lipídios, apetite, endotoxemia

Abstract

The gut microbiota is able to regulate several metabolic path ways in the host, including those involved in energy homeostasis, glucose and lipid metabolism, and bile acid metabolism. Intestinal dysbiosis, characterized by an imbalance in the intestinal microbiota, is involved in the pathogenesis of several diseases, including obesity. In this review, we describe current know ledge about the main mechanisms by which changes in the intestinal microbiota can promote metabolic disorders and the understand how the intestinal microbiota can contribute to the development of

obesity, as well as identify some solutions to modulate the intestinal microbiota of in an obese person. It was noted that the deregulation of the intestinal microflora predisposes to the impairment of the host's metabolism in the following ways: increasing the capture of energy from food; altering intestinal permeability, leading to metabolic endotoxemia and low-grade chronic systemic inflammation, commonly seen in obesity; influencing the metabolism of bile acid and consequently the metabolism of lipids and also microbial metabolites, such as short chain fatty acids (SCFAs) can influence the metabolism of carbohydrates and lipids through several mechanisms, including causing changes in the production of intestinal hormones that influence the intestine-brain axis, which impacts on the individual's satiety. After the review, it can be concluded that the intestinal microbiota has a great influence on the pathogenesis of obesity and the development of microbiota modulation strategies. In addition, it can be concluded that through health promoting habits, changes in lifestyle, use of prebiotics and probiotics are potentially useful for the management of obesity and associated comorbidities.

Keywords: Dysbiosis, short chain fatty acids, lipid metabolism, appetite, endotoxemia

1. INTRODUÇÃO

Composto por 10^{12-14} células de 100 - 1000 espécies, o microbioma intestinal humano é complexo e influencia a saúde, o sustento e o bem-estar do hospedeiro (DE ANGELIS *et al.*, 2020). A maior concentração de microrganismos é encontrada no trato gastrointestinal e consiste principalmente de bactérias, além de fungos, arqueobactérias e vírus. A distribuição bacteriana no trato gastrointestinal varia de acordo com a região e é influenciada pelo pH, pelo oxigênio e pela disponibilidade de nutrientes (MANCINE, 2020). A maior parte da microbiota intestinal é composta de bactérias anaeróbicas que podem pertencer a até 50 filos distintos. Apesar dessas múltiplas possibilidades, uma microbiota saudável é dominada por dois filos apenas: Firmicutes e Bacteroidetes, que somados respondem por cerca de 80% do total. (WAITZBERG, 2021).

As bactérias comensais no intestino podem fornecer os benefícios de um órgão extra eficaz, retirando energia da digestão de fibras alimentares, melhorando o desenvolvimento e a maturação do sistema imunológico intestinal e sistêmico. Quando acontecem mudanças na qualidade e na quantidade da microbiota intestinal, na sua atividade metabólica e no seu local de distribuição, ou seja, aumento das bactérias patogênicas, em detrimento de bactérias benéficas, esse desequilíbrio na microbiota é chamada de disbiose intestinal (PUJOL, 2020).

A disbiose intestinal está envolvida na patogênese de diversas doenças, como doenças cardiovasculares, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, distúrbios neurológicos, síndrome metabólica (MOSZAK; SZULIŃSKA; BOGDAŃSKI, 2020), obesidade e resistência à insulina (WAITZBERG, 2021).

A obesidade é uma doença metabólica crônica e multifatorial, além dos fatores nutricionais, os aspectos genéticos, metabólicos, psicossociais, culturais, entre outros, atuam em sua origem e manutenção (CUPPARI, 2019). Atualmente, o mundo enfrenta uma pandemia de obesidade. Segundo Oliveira e colaboradores (2022), em 2019, no Brasil, o percentual de adultos (≥ 18 anos de idade) com excesso de peso e obesidade em 2019 foi de 57,5% e 21,8 % para os homens, e de 62,6% e 29,5% para as mulheres. Houve cerca de 5,02 milhões de mortes por obesidade no mundo. No Brasil e no Amazonas foram 177.939,7 e 2009,3 mortes atribuídas ao IMC elevado, respectivamente.

Na obesidade tem-se um desequilíbrio energético e desregulações de sinalização de apetite central e recompensa alimentar em interação direta com modificações biológicas, histológicas, imunológicas e metabólicas nos tecidos adiposo, hepático, muscular, cerebral e intestinal. Muitas vias de sinalização bacteriana e sua influência sobre a fisiologia do hospedeiro já foram elucidadas e reconhecidas. As bactérias intestinais são capazes de regular diversos processos fisiológicos, como adiposidade, homeostase e balanço energético, por meio da produção de metabólitos, peptídeos e proteínas microbianas, que podem iniciar uma inflamação crônica de baixo grau, como também, modular alguns genes e proteínas do hospedeiro que regulam o estoque e o gasto de energia, levando à obesidade. Estudos sugerem que a microbiota intestinal é um regulador chave do armazenamento de gordura corporal (LEMONS& LIU, 2022), ela também pode agir sobre os sinais endócrinos para o hipotálamo (hormônios orexígenos e anorexígenos), influenciando, dessa forma, a ingestão de alimentos (WACHSMUTH; WENINGER; DUCA, 2022). Isso pode levar a um desequilíbrio entre a ingestão e o gasto de energia, em consequência, as calorias excedentes são armazenadas nos adipócitos, levando ao aumento da gordura corporal.

Como melhorar a absorção de nutrientes em pessoas classificadas como obesas? Como diminuir a desordem causada pelo excesso de microrganismos patogênicos, que levam a disbiose intestinal? Como evitar o desequilíbrio da microbiota intestinal? Aqui destacam-se alguns questionamentos que levaram a elaboração deste trabalho, que tem como objetivos, além de buscar informações recentes sobre a relação disbiose intestinal e obesidade, compreender como a microbiota intestinal pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade e identificar algumas soluções para modular a microbiota intestinal de uma pessoa obesa.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura qualitativa, de caráter descritivo e explicativo, foram incluídos estudos publicados em artigos, teses, monografias e dissertações, além de livros referentes ao tema em questão. Utilizando a plataforma de base de dados PubMed, Google Acadêmico, SCIELO, na busca de material nos idiomas português e inglês, utilizando-se as seguintes palavras e frases como descritores: “microbiota intestinal”, “disbiose”, “obesidade”, “microbiota intestinal e obesidade”, “obesidade e ácidos graxos de cadeia curta”, “obesidade e inflamação”, “permeabilidade intestinal”, “metabólitos microbianos”, “modulação da microbiota intestinal”, “nutrição e disbiose”, “gut microbiota”, “dysbiose”, “obesity”, “gut microbiota and obesity”, “obesity and short chain fat tyacids”, “obesity and inflammation”, “intestinal permeability”, “microbial metabolites”, “modulation of gut microbiota”, “nutrition and dysbiose”.

Para o levantamento de dados foram utilizados estudos selecionados de acordo com a qualidade e abordagem adequada ao tema de interesse para a elaboração do texto, sendo incluídos artigos publicados entre os anos 2017 e 2022. Como critério de exclusão, foram retirados estudos que não estivessem completos, não apresentassem qualquer relação com o tema, em idioma que não fosse o português ou inglês e que se encontrassem fora da linha de tempo selecionada.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Microbiota Intestinal e Obesidade

3.1.1 Composição da microbiota do obeso

A ligação entre a microbiota intestinal e o peso corporal tem sido extensivamente estudada, porém, foi apenas em 2006 que se forneceu a primeira prova, usando camundongos livres de germes (GF), demonstrando que a transferência da microbiota de camundongos com obesidade genética (ou seja, ob/ob) para camundongos GF induziu um aumento de ganho de peso e massa gorda. (RASTELLI; KNAUF; CANI, 2018). Essa ligação foi observada posteriormente com a microbiota intestinal de roedores com obesidade induzida por dieta e até mesmo com a microbiota de humanos com obesidade (BASTOS *et al.*, 2022). A microflora bacteriana participa de muitos processos, importantes para o desenvolvimento da obesidade, por exemplo, digestão e absorção de nutrientes, homeostase energética, manutenção da integridade do epitélio intestinal, metabolismo de carboidratos, lipídios e ácidos biliares, regulação do sistema imunológico e hormonal (MOSZAK; SZULIŃSKA; BOGDAŃSKI, 2020).

Alguns estudos descrevem que a microbiota intestinal de animais e humanos obesos exibe uma relação Firmicutes/Bacteroidetes mais elevada em comparação a indivíduos com peso normal, propondo esta relação como um eventual biomarcador. Conseqüentemente, a proporção Firmicutes/Bacteroidetes (F:B) é frequentemente citada na literatura científica como uma marca registrada da obesidade (BARCZYŃSKA *et al.*, 2018, PALMAS *et al.*, 2021). Riva e colaboradores (2017) relataram que a obesidade estava associada a níveis elevados de Firmicutes, como Ruminococcaceae, e níveis reduzidos de Bacteroidetes, como Bacteroidaceae e Bacteroides. No entanto, outros estudos têm atribuído o risco de obesidade à diminuição da abundância de Actinomycetes (*Bifidobacterium*) ou Verrucomicrobia (*Akkermansia muciniphila*) em vez das proporções F:B (AMABEBE *et al.*, 2020; MAGNE *et al.*, 2020).

A obesidade tem sido associada a uma redução da diversidade genética bacteriana. Indivíduos com a composição de microbiota intestinal menos diversificada mostram ter maior índice de massa corporal (IMC), aumento da massa gorda, redução da sensibilidade à insulina, dislipidemia e aumento dos marcadores de inflamação (MEJLIKMAN *et al.*, 2018). Em um estudo coreano, Yune e colaboradores (2017) também encontraram uma diminuição na diversidade microbiana em indivíduos obesos em comparação com indivíduos magros, mas nenhuma alteração na proporção de Firmicutes para Bacteroidetes.

Esse conhecimento de saber se o indivíduo possui baixa contagem de genes ou alta contagem de genes microbianos parece ser importante para a suscetibilidade de responder à intervenção dietética para a melhoria dos parâmetros metabólicos, uma vez que a restrição alimentar em pacientes com sobrepeso ou obesidade é menos eficiente na baixa contagem gênica em termos de melhora da sensibilidade à insulina e redução do colesterol e da inflamação (RASTELLI; KNAUF; CANI, 2018). Vetránie e colaboradores (2022) também relatam que a menor diversidade da microbiota intestinal na obesidade está associada ao aumento dos níveis de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias circulantes e são “não responsivos” à intervenção para perda de peso, sem melhora nos marcadores de inflamação sistêmica, resistência à insulina e dislipidemia.

De acordo com Magne e colaboradores (2020) há muitas discrepâncias na literatura, devido as diferenças metodológicas no processamento de amostras e análise

de sequências de DNA, ou pela caracterização deficiente dos indivíduos recrutados, assim como, pela falta de consideração de fatores associados ao estilo de vida que podem afetar a composição e/ou diversidade da microbiota. Desta forma, Magne e colaboradores (2020) julgam ser difícil a associação entre a relação Firmicutes / Bacteroidetes a um determinado estado de saúde e, também, como uma marca da obesidade.

3.1.2 Microbiota intestinal e mecanismos que podem de contribuir para o desenvolvimento da obesidade

Tem-se sido sugerido que as alterações na produção microbiana intestinal (produção de metabólitos) ou a exposição do hospedeiro à componentes derivados de bactérias (por exemplo, endotoxina) desempenham um papel maior no desenvolvimento de doenças metabólicas, como a obesidade do que a diversidade genética bacteriana (MEIJNIKMAN *et al.*, 2018).

Os mecanismos pelos quais a alteração da composição e função da microbiota intestinal promove os distúrbios metabólicos não são bem compreendidas, porém, as principais teorias sobre esses mecanismos incluem: aumento da captação de energia dos alimentos, alteração da permeabilidade intestinal e endotoxinas, que contribuem para a inflamação sistêmica crônica de baixo grau que é comumente observada na obesidade; alterações no metabolismo dos ácidos biliares e influência de metabólitos microbianos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs), além de alterações na produção de hormônios intestinais que influenciam no eixo intestino-cérebro-adiposo, o que altera a ingestão, armazenamento e utilização de energia (MAY & DEN HARTIGH, 2021).

3.1.2.1 Ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs)

O fenótipo da microbiota intestinal obesa é caracterizado por genes que participam da captação e metabolismo de energia, em particular, genes responsáveis pela expressão de enzimas que quebram polissacarídeos vegetais complexos indigeríveis para produzir ácidos graxos de cadeia curta (WAITZBERG, 2021).

Os AGCCs são ácidos graxos orgânicos contendo dois a seis átomos de carbono e são produzidos no ceco e no cólon do hospedeiro pela microbiota após a fermentação de fibras dietéticas não digeríveis, proteínas e glicoproteínas. Acetato, propionato e butirato representam 95% dos AGCCs, sendo os metabólitos bacterianos mais estudados (RASTELLI; KNAUF; CANI, 2018). Embora a fermentação de fibras desempenhe um papel essencial na modulação da fisiologia e composição da microbiota intestinal, os AGCCs também modulam várias vias metabólicas e estão envolvidos na obesidade, resistência à insulina e diabetes melito tipo 2 (PORTINCASA *et al.*, 2022). A microbiota intestinal está envolvida no desenvolvimento da obesidade por interações diretas (com órgãos proximais) ou indiretas (com órgãos distantes) por meio de produtos metabólicos (principalmente AGCCs), incluindo a comunicação com o fígado, tecido adiposo e cérebro (MITEV & TALESKI, 2019).

Segundo Cuevas-Sierra e colaboradores (2019) vários mecanismos têm sido propostos para mostrar como os AGCCs podem participar no desenvolvimento da obesidade: 1) os AGCCs fornecem uma fonte extra de energia e contribuem para a deposição extra de gordura no corpo; 2) AGCCs são ligantes para receptores acoplados à proteína G (GPR41 e GPR43), que regulam o gasto de energia; 3) fazem a regulação do fator adiposo induzido pelo jejum (FIAF); 4) regulam a lipogênese de novo; 5) regulam a

homeostase da glicose; 6) regulam a secreção de leptina via receptor de ácido graxo livre (FFAR2 e FFAR3); e 7) modulam a resposta à saciedade.

Sabe-se que a microbiota intestinal obesa possui uma quantidade maior de genes catabólicos, sugerindo uma maior capacidade de extrair energia da dieta (e, portanto, de produzir mais AGCCs) do que indivíduos não obesos. Estudos experimentais em indivíduos humanos e animais obesos mostraram um aumento na produção de AGCCs, fornecendo calorias adicionais ao hospedeiro e, assim, levando ao ganho de peso (WAITZBERG, 2021). Estima-se que a taxa aumentada de produção de AGCCs observada em humanos obesos contribui com pelo menos 10% da ingestão total de energia (MOSZAK; SZULIŃSKA; BOGDAŃSKI, 2020).

Kim, Yao e Ju (2019) fizeram uma revisão sistemática e observaram que indivíduos com obesidade têm níveis fecais mais elevados de AGCCs (acetato, propionato e butirato), em comparação com controles magros. Riva e colaboradores (2017) relataram que crianças obesas tinham mais AGCCs nas fezes do que crianças não obesas, e isso se correlacionou positivamente com IMC mais elevado e mais Firmicutes e menos Bacteroidetes no intestino.

Em um estudo, onde com 441 adultos foram examinados e avaliada a associação entre AGCCs fecais, diversidade e composição da microbiota intestinal, permeabilidade intestinal e distúrbios cardiometabólicos, incluindo obesidade e hipertensão, foi observada uma maior excreção de AGCCs associada a evidências de disbiose intestinal, aumento da permeabilidade intestinal, excesso de adiposidade e fatores de risco cardiometabólicos (DE LA CUESTA-ZULUAGA *et al.*, 2018).

Os AGCCs interagem com o tecido adiposo por meio de dois receptores acoplados à proteína G, expressos nos adipócitos e isso promove a formação de adipócitos e inibe a lipólise. A relação entre AGCCs e ganho de peso observada em alguns estudos pode estar relacionada à ação dos receptores acoplados à proteína G (CUEVAS-SIERRA *et al.*, 2019). Os principais receptores para AGCCs conhecidos até o momento são os GPR41 (conhecido como receptor de ácido graxo livre 3 - FFAR3) e GPR43 (conhecido como receptor de ácido graxo livre 2 - FFAR2). Em humanos, GPR41 foi detectado em adipócitos, baço, pâncreas, gânglios linfáticos, medula óssea, enterócitos intestinais e células enteroendócrinas, bem como células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), enquanto GPR43 é expressa em grande parte em adipócitos, enterócitos intestinais, células enteroendócrinas e PBMCs (MAY & DEN HARTIGH, 2021).

Como alguns estudos descobriram que a obesidade está associada a níveis elevados de AGCCs fecal em camundongos e humanos, e outros mostraram níveis reduzidos de AGCCs fecal em modelos de roedores obesos induzidos por dieta, observou-se muita incerteza no verdadeiro papel dos AGCCs na obesidade (MAY e DEN HARTIGH, 2021). No entanto, camundongos obesos demonstraram expressar níveis mais altos dos receptores GPR41 e GPR43 no cólon e no tecido adiposo branco do que camundongos magros (PEIRIS *et al.*, 2018).

Segundo Al Mahri e colaboradores (2022) a expressão de GPR43 (FFAR2) é regulada positivamente durante a diferenciação adipogênica de células 3T3L1 e a expressão de GPR43 (FFAR2) foi elevada no tecido adiposo de camundongos com dieta rica em gordura, levando-se a explorar o papel de FFAR2 no processo adipogênico e os agonistas naturais de FFAR2, acetato e propionato, promovem o processo de adipogênese e esse efeito foi mediado por FFAR2. Alguns estudos contradizem o papel do FFAR2 na adipogênese em células e outro, até mesmo relatou que o FFAR2 tem um

papel inibitório na diferenciação adipogênica de células-tronco mesenqui mais humanas (MSCs), tornando-se uma questão de debate e mais estudos em adipócitos humanos e murinos são necessários para obter um papel mais nítido do envolvimento de FFAR2 na adipogênese (AL MAHRI *et al.*, 2022).

Os AGCCs desempenham um papel na homeostase da glicose e dos lipídios por meio de GPR43 e GPR41, mas nem todos têm os mesmos efeitos metabólicos. O acetato liga-se principalmente ao GPR43 (FFAR2), enquanto o butirato liga-se ao GPR41 (FFAR3) e o propionato é capaz de se ligar tanto ao GPR41, quanto ao GPR43(WAITZBERG, 2021). No fígado, o propionato é gliconeogênico, enquanto o acetato e o butirato são lipogênicos(CUEVAS-SIERRA *et al.*, 2019).

Os AGCCs têm muita importância na oxidação de ácidos graxos e no gasto energético, por sua influência na ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK) no tecido adiposo e músculos esqueléticos. A AMPK é uma enzima essencial que desempenha um papel importante na homeostase energética. A AMPK ativa acetil-CoA carboxilase (ACC) e carnitina-palmitoil-transferase I (CTP1) - duas enzimas responsáveis pela oxidação de ácidos graxos mitocondriais. Níveis elevados de AMPK resultam em uma oxidação mais forte dos ácidos graxos, e a inibição dessa enzima pela microbiota intestinal promove a síntese de colesterol e triglicerídeos, favorecendo a lipogênese e levando à obesidade por excesso de armazenamento de gordura (WAITZBERG, 2021). É tentador especular que a microbiota intestinal pré-obesa possa ter um efeito supressor mais forte na atividade da AMPK, tornando o hospedeiro mais suscetível à obesidade (DAHIYA *et al.*, 2017).

A microbiota intestinal também tem importância na lipogênese e captação de energia, mediada por dois genes: a proteína de ligação ao elemento responsiva a carboidratos (ChREBP) e a proteína de ligação ao elemento responsiva ao esteroide (SREBP-1), em consequência, o aumento da lipogênese de novo é promovido no tecido adiposo e no fígado (SUN *et al.*, 2018). Estudos mostraram que animais livres de germes, quando expostos à microbiota de animais obesos, ganham peso pela maior absorção de monossacarídeos, o que induz lipogênese hepática mediada por ChREBP e SREBP(MANCINE, 2022).

A adiposidade também pode ser modulada pela regulação da expressão de FIAF (fator adiposo induzido pelo jejum), também chamado de proteína 4 do tipo angiopoietina (ANGPTL4). O FIAF/ANGPTL4 é produzido pelo tecido adiposo, fígado, músculo esquelético e intestino, em resposta ao jejum. É o principal local de ação das proteínas receptoras ativadas por proliferadores de peroxissoma (PPARs). O principal papel do FIAF/ANGPTL4 é a inibição da lipoproteína lipase (LPL), o que estimula a lipólise do tecido adiposo branco, com aumento dos níveis circulantes observados durante o jejum, levando a uma diminuição do acúmulo de triglicerídeos nos adipócitos. Por outro lado, a inibição do FIAF intestinal promove a captação de ácidos graxos, por meio do aumento da atividade da LPL. (AMABEBE *et al.*, 2020; WAITZBERG, 2021; DAHIYA *et al.*, 2017; KERSTEN, 2021). A FIAF também pode diminuir o nível de glicose plasmática, retornar a hiperglicemia ao nível normal e atenuar a hiperinsulinemia e a intolerância à glicose (AMABEBE *et al.*, 2020).

Um estudo descobriu que, quando a microbiota intestinal de camundongos livres de germes foram transplantados para o intestino de camundongos convencionais, foi determinado um aumento de 60% na gordura corporal do epidídimo e então, foi proposto que a microbiota intestinal transferida suprimiu a expressão de FIAF no epitélio intestinal que, por sua vez, causou aumento da captação de ácidos graxos pelos

adipócitos por meio do aumento da atividade de LPL (DAHIYA *et al.*, 2017). Sugere-se que o FIAF exerce um efeito protetor contra a obesidade por meio do aumento da atividade da quinase ativada por AMP (no cólon, fígado e músculo esquelético), promovendo assim processos catabólicos como a beta oxidação enquanto inibe a lipogênese. Por outro lado, o consumo de dietas com alto teor de gordura e alto teor de carboidratos induz uma disbiose intestinal e aumenta a deposição de triglicerídeos no tecido adiposo, o que foi associado à supressão da expressão intestinal de FIAF e aumento da atividade de LPL(CUEVAS-SIERRA *et al.*, 2019).

Embora não se saiba quais são os microrganismos, a estimulação da lipogênese (deposição de triglicerídeos em adipócitos) via supressão induzida pela microbiota da expressão da FIAF foi implicada aos mesmos e os produtos de fermentação bacteriana, como o AGCC, também mostraram capacidade de promover o aumento da expressão de FIAF através do PPAR γ em células do cólon, tornando o FIAF um potente regulador do metabolismo lipídico e da adiposidade, cuja desregulação pode resultar em dislipidemia (AMABEBE *et al.*, 2020).

A interação entre o microbioma, o trato gastrointestinal (TGI) e o sistema nervoso central (SNC) é facilitada pelo eixo intestino-cérebro da microbiota (CRYAN *et al.*, 2019). A microbiota influencia o cérebro através da produção de moléculas bioativas e metabólitos, incluindo ácidos graxos de cadeia curta e moléculas desinibição neuroativa, como ácido gama aminobutírico (GABA), serotonina e dopamina(SILVA; BERNARDI; FROZZA, 2020; YU *et al.*, 2022). Além disso, a microbiota intestinal impacta significativamente a produção e secreção de peptídeos intestinais pelas células enteroendócrinas. Alterações na composição e diversidade microbiana foram correlacionadas com alterações na secreção de peptídeos intestinais, e bactérias intestinais específicas demonstraram ser capazes de modular células enteroendócrinas(LEEUWENDAAL; CRYAN; SCHELLEKENS, 2021).

Os AGCCs têm influência na saciedade através da regulação da síntese de hormônios como a leptina por meio de um processo dependente de GPR41/43(CUEVAS-SIERRA *et al.*, 2019; HASSAN *et al.*, 2022). De acordo com Yu e colaboradores *et al.* (2022) os AGCCs também podem influenciar nas características fisiológicas dos peptídeos orexígenos ou anorexígenos, incluindo grelina, peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), peptídeo YY (PYY) e colecistocinina (CCK).

O peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) é um fator endócrino chave que pode participar do controle do eixo intestino-cérebro pela microbiota intestinal. O GLP-1 intestinal pode atingir o cérebro para afetar a ingestão de alimentos, porém o metabolismo ainda é uma questão em debate, mas é claro que o GLP-1 tem um potencial efeito anorexígeno em humanos com obesidade após cirurgia bariátrica. Os receptores GLP-1 também são expressos em neurônios do sistema nervoso entérico (SNE), logo, além de seu efeito central direto, o GLP-1 poderia atuar nos neurônios do SNE para modificar o eixo intestino-cérebro para controlar a ingestão de alimentos e o metabolismo da glicose(RASTELLI; KNAUF; CANI, 2018).

O peptídeo YY (PYY), assim como, o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) desempenham papéis importantes na regulação da ingestão de alimentos e secreção de insulina, e são de interesse translacional no campo da obesidade e diabetes. A produção de PYY é maior nas células enteroendócrinas localizadas no intestino distal, espelhando os locais onde as altas concentrações de ácidos graxos de cadeia curta são produzidas pela microbiota intestinal(LARRAUFIE *et al.*, 2018). Semelhante ao GLP-1, o PYY é liberado em resposta aos nutrientes pelas células enteroendócrinas e é

conhecido por reduzir a ingestão de alimentos e aumentar o gasto de energia por suas ações no cérebro. Vale ressaltar que a modulação da microbiota intestinal também tem impacto na liberação de PYY, principalmente por meio da ativação de mecanismos dependentes de receptores específicos acoplados à proteína G (GPRs), como GPR43 (também conhecido como FFAR2) ou GPR41 (FFAR3). O PYY também pode exercer seus efeitos no cérebro de duas formas: via endócrina ou via neuronal, através do SNE. Os receptores Y1 estão localizados em neurônios miontericos e submucosos, enquanto os receptores Y2 estão localizados apenas em neurônios miontericos (RASTELLI; KNAUF; CANI, 2018).

Larraufie e colaboradores (2018) mostraram que o propionato e o butirato aumentaram fortemente a expressão de PYY. O efeito foi atribuído predominantemente à atividade inibitória da histona desacetilase (HDAC) dos AGCC se contribuições menores, mas significativas, de FFAR2 (GPR43). O aumento da expressão do mRNA do PYY resultou em maior secreção do peptídeo PYY, tanto em condições basais quanto estimuladas. No entanto, os diferentes AGCCs não induzem respostas idênticas e as suas proporções são controladas principalmente pela dieta e pelos diferentes tipos de fibras, bem como pelas diferentes espécies bacterianas presentes na microbiota intestinal. A obesidade tem sido associada a uma diminuição do número de espécies bacterianas produtoras de butirato e propionato em favor das produtoras de acetato. A diminuição das concentrações intestinais de butirato e propionato poderia, portanto, contribuir para a diminuição dos níveis de PYY observados nesses pacientes.

O acetato também é um importante regulador de apetite, podendo atingir o cérebro e atuar nos circuitos hipotalâmicos, porém seu papel ainda não é totalmente compreendido. O acetato demonstrou induzir a expressão de hormônios anoréticos, como GLP-1 e PYY, no hipotálamo, limitando assim o consumo de alimentos, só que resultados conflitantes indicam que o acetato aumenta secreção de insulina e grelina, levando à obesidade (ALHABEEB *et al.*, 2021). A grelina modula a ingestão de alimentos, o apetite e a regulação do peso, e os níveis plasmáticos anormais de grelina estão associados a distúrbios metabólicos, incluindo obesidade e síndrome de Prader-Willi (HOWICK *et al.*, 2017).

Segundo Magne e colaboradores (2020) o aumento da razão Firmicutes / Bacteroidetes não se correlaciona com a produção de AGCCs observada em indivíduos obesos, inclusive Maye Den Hartigh (2021) relataram que os Bacteroidetes produzem principalmente acetato e propionato, enquanto os Firmicutes produzem mais butirato. O aumento da razão Firmicutes / Bacteroidetes em indivíduos obesos significaria uma maior produção de butirato e menor produção de propionato e acetato, um achado que é parcialmente contraditório com os respectivos efeitos anti-obesogênicos (butirato e propionato) e obesogênicos (acetato) desses AGCCs.

Uma explicação plausível seria que as bactérias produtoras de butirato diminuam nos indivíduos obesos e são progressivamente substituídas por outras bactérias pertencentes ao mesmo filo, resultando em menor produção de butirato no lúmen intestinal (LARRAUFIE *et al.*, 2018). O aumento das quantidades de *Staphylococcus spp.* e *Lactobacillus reuteri* (ambos do filo Firmicutes) foram relatados em pessoas obesas e correlacionados positivamente com a ingestão de energia e proteína C reativa plasmática (PCR), respectivamente, já a diminuição da quantidade do *Faecalibacterium prausnitzii* produtor de butirato (filo Firmicutes) correlacionou-se negativamente com a intensidade da inflamação de baixo grau em indivíduos obesos e pacientes com diabetes tipo 2 (MAGNE *et al.*, 2020).

3.1.2.2 Permeabilidade intestinal e endotoxemia metabólica

A barreira intestinal é a primeira linha de defesa contra patógenos e antígenos alimentares (PAONE & CANI, 2020). Em um organismo saudável, a barreira intestinal é caracterizada por permeabilidade seletiva, onde água, íons e substâncias de baixo peso molecular passam livremente por ela, enquanto é impermeável a macromoléculas, toxinas, alérgenos alimentares e patógenos (THOO; NOTI; KREBS, 2019). Quando essas substâncias saem do intestino, o sistema imunológico é superativado, resultando na indução de inflamação, que, se persistir por muito tempo, leva a sérias consequências para a saúde (PAONE & CANI, 2020), logo, manter a integridade da barreira intestinal é um dos aspectos mais importantes para garantir a saúde.

A barreira intestinal consiste na camada de muco, microbiota intestinal, células epiteliais intestinais e lâmina própria. As células epiteliais intestinais e a microbiota são essenciais para a manutenção da integridade da barreira intestinal (KOCOT; JAROCKA-CYRТА; DRABIŃSKA, 2022). As células epiteliais intestinais fornecem uma barreira física para evitar que substâncias vazem para fora do lúmen intestinal. O espaço para celular entre os enterócitos é selado por junções apertadas, junções aderentes e desmossomas. As junções aderentes e os desmossomos aderem diretamente aos enterócitos, condicionando sua integridade, enquanto as junções apertadas são encontradas entre as partes laterais dos enterócitos e consistem em proteínas transmembrana (claudinas, ocludinas), proteínas de membrana periférica (zônula de oclusão) e proteínas reguladoras (BUCKLEY & TURNER, 2018). A microbiota intestinal é o elemento mais instável da barreira intestinal, pois sua composição depende de muitos fatores, como dieta, estilo de vida e medicamentos (YANG *et al.*, 2021).

A microbiota auxilia na preservação da barreira intestinal aderindo à mucosa intestinal e constituindo, dessa forma, uma camada protetora adicional, assim como, ocupando espaço na superfície das células epiteliais, impedindo a adesão de patógenos, como também, produzindo substâncias antimicrobianas que inibem a multiplicação de patógenos e secretando substâncias mucosas que criam um ambiente denso no qual é difícil a translocação de substâncias (KOCOT; JAROCKA-CYRТА; DRABIŃSKA, 2022).

A hipótese da endotoxemia metabólica propõe que o aumento da adiposidade e o desenvolvimento de inflamação sistêmica de baixo grau podem ser decorrentes da exposição crônica ao lipopolissacarídeo (LPS), uma molécula pró-inflamatória derivada de bactérias gram-negativas (FUKE *et al.*, 2019; MOSZAK; SZULIŃSKA; BOGDAŃSKI, 2020). Esta hipótese não se encaixa com a diminuição de Bacteroidetes relatada na obesidade, uma vez que este filo é o principal grupo de bactérias gram-negativas na microbiota intestinal, porém pode ser explicada pelo fato de a atividade endotóxica do LPS das bactérias pertencentes ao filo Bacteroidetes ser considerada menor do que a de outras bactérias gram-negativas como as pertencentes ao filo Proteobacteria (MAGNE *et al.*, 2020).

Em condições fisiológicas, a integridade dos enterócitos é mantida por junções apertadas, junções comunicantes e desmossomos, como falado anteriormente. No estado de disbiose, há uma síntese anormal de proteínas que estabilizam junções como zonulina-1 e ocludina, contribuindo para um “intestino permeável”, permitindo a translocação de alérgenos e outras substâncias tóxicas, incluindo os LPS bacterianos do lúmen intestinal para a corrente sanguínea, resultando em endotoxemia e superprodução de citocinas pró-inflamatórias (MOSZAK; SZULIŃSKA; BOGDAŃSKI, 2020; MOHAMMAD & THIEMERMANN, 2021). Na circulação sistêmica, o LPS liga-se à

proteína de ligação ao LPS (LBP) e esse complexo ativa o receptor CD14, este, por sua vez, liga-se ao receptor Toll-Like 4 (TLR4) em macrófagos em diferentes órgãos, incluindo tecido adiposo e fígado, em consequência dessa ativação microbiana do TLR4 intestinal, ocorre a ativação da via NF-kB (fator nuclear kappa B), onde a expressão dos genes que codificam proteínas inflamatórias são estimulados, resultando em infiltração de macrófagos no tecido adiposo(WANG; CHEN; WANG, 2020; WAITZBERG, 2021). Em um estudo foi observado níveis elevados de LPS e IL-6 em mulheres com obesidade-diabetes e evidências de ativação de macrófagos no tecido adiposo, o que apoia conceito de inflamação mediada por endotoxemia metabólica(JOBE *et al.*, 2022).

O LPS também pode ativar inflamação, que é um complexo de sinalização imune inata. Este complexo é formado por uma variedade de células quando os receptores ou sensores do inflamassoma reconhecem sinais conhecidos como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou padrões moleculares associados a danos (DAMPs). A ativação do inflamassoma está associada à resposta inflamatória inata rápida e leva principalmente à produção de IL-1 β e IL-18.(RANEROS *et al.*, 2021). O processo inflamatório desencadeado pelo inflamassoma contribui para a patogênese de um espectro de doenças agudas e crônicas no trato gastrointestinal, incluindo infecção, gastrite, DII, câncer, doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e obesidade (MAN, 2018). Rheinheimer e colaboradores (2017) fizeram uma revisão de vários estudos e concluíram que há uma associação do inflamassoma (NLRP3) com distúrbios metabólicos, como obesidade e/ou diabetes tipo 2 e resistência à insulina.

3.1.2.3 Microbiota intestinal e metabolismo dos ácidos biliares

Os ácidos biliares desempenham um papel fundamental na saúde humana e no desenvolvimento de doenças metabólicas, principalmente por seu papel como moléculas sinalizadoras que podem ativar receptores no intestino, fígado e tecido adiposo (MEIJNIKMAN *et al.*, 2018).

Os ácidos biliares (AB) também representam uma importante classe de metabólitos modulados pelos micróbios intestinais(RASTELLI; KNAUF; CANI, 2018). Os AB primários são moléculas endógenas sintetizadas em hepatócitos a partir do colesterol e são ainda conjugados aos aminoácidos glicina e taurina (3:1) para aumentar sua solubilidade. Os ácidos biliares se acumulam na vesícula biliar e são liberados no intestino delgado proximal após uma refeição, onde mediam a absorção de gordura dietética e vitaminas lipofílicas. Eles são transportados para o intestino delgado distal, de onde são ativamente absorvidos pela circulação portal e transportados para os hepatócitos para ressecção através do ciclo entero-hepático (WAITZBERG, 2021; FAROQUI; ELHENCE; SHALIMAR, 2022). No lúmen intestinal, eles serão convertidos em ácidos biliares secundários por desconjugação, desidrogenação e di-hidroxilação pela microbiota intestinal. Esses ácidos biliares secundários ficam mais abaixo no íleo reabsorvidos por difusão ativa e passiva e recirculam para o fígado pela veia porta. Assim, é provável que a alteração da composição microbiana intestinal influencie o pool de ácidos biliares e a distribuição de diferentes tipos. Foi sugerido que a sinalização de ácidos biliares poderia afetar o receptor nuclear Farnesoid X (FXR) envolvido no metabolismo hepático de lipídios e glicose e, portanto, promover a disfunção hepática metabólica associada à obesidade, resistência à insulina e levar à doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA). Os ácidos biliares também são capazes de ativar outro receptor chamado receptor 1 de ácido biliar acoplado à proteína

G (GPBAR1), também conhecido como TGR5. Essa ativação do TGR5 está envolvida no controle da homeostase da glicose através da liberação de incretina intestinal GLP-1. Assim, a microbiota intestinal pode influenciar o metabolismo dos ácidos biliares e, finalmente, o armazenamento de gordura por meio de vários mecanismos de sinalização (WAITZBERG, 2021).

3.2 Modulação da Microbiota Intestinal

Fatores como hábitos alimentares e características fisiológicas de cada indivíduo estão relacionados à composição da microbiota intestinal. A dieta pode mudar profundamente a microbiota intestinal, mas sua relação é uma via de mão dupla, devido a microbiota também influenciar na dieta. Podem intervir nas concentrações de hormônios relacionado a fome e da saciedade (grelina e leptina). A seguir será mostrado algumas terapias nutricionais para a modulação do microbioma, pois uma mudança na dieta pode ter um efeito favorável, principalmente hábitos prolongados provocam mudanças mais relevante na microbiota do indivíduo (WAITZBERG, 2021).

Os alimentos saudáveis, conseguem contribuir na restauração do equilíbrio microbiano no intestino, ao oferecerem substrato para bactérias benéficas se multiplicarem. Diferenciados padrões alimentares, como, a composição e fontes nutricionais de macronutrientes e micronutrientes da dieta, colaboram para a remodelação da microbiota intestinal (WAITZBERG, 2021).

Entre os macronutrientes, os carboidratos (CHO) desempenha o papel mais relevante na formação da microbiota intestinal, e seus efeitos sobre a comunidade bacteriana foram os mais bem representados. Verificou-se que os carboidratos simples, como sacarose e frutose, provocam rápida desregulação na composição da microbiota intestinal, logo, disfunção metabólica no indivíduo. Mais os carboidratos complexos, os que são acessíveis à microbiota, são benéficos. Oligossacarídeos, como frutooligosacarídeos (FOS) e galactooligosacarídeos (GOS), foram designados como prebióticos, e representam os carboidratos complexos com maior atuação na composição da microbiota intestinal, causando o crescimento de *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*. Frutas, vegetais e cereais integrais são as essenciais fontes de carboidratos complexos na dieta. Estudos experimentais demonstraram que o consumo regular de fibras, cerca de 30gr por dia, está relacionado com a produção de butirato, por múltiplas bactérias, como a *Faecalibacterium prausnitzii* e membros do gênero o *Clostridium* e os gêneros *Butyrivibrio* e *Eubacterium* (MOSZAK; SZULIŃSKA; BOGDAŃSKI, 2020).

As proteínas são um elemento essencial da dieta humana. Estudos experimentais verificou que o consumo de proteínas se relaciona positivamente com a diversidade microbiana geral, mas há diferenças significativas nos enterótipos bacterianos entre indivíduos que optam por proteínas decorrente de animais, e indivíduos que optam por proteínas decorrente de plantas. O consumo de proteína animal está correlacionado a um aumento da contagem de anaeróbios tolerantes a bile, como *Bacteroides*, *Alistipes* e *Bilophila*. O estudo verificou dietas igualmente calóricas com uma proporção divergente de proteína animal e carboidrato e apresentou que, apesar dos indivíduos consumirem uma dieta rica em proteínas e baixa quantidade de carboidrato perderem peso, sua microbiota intestinal alterou negativamente (MOSZAK; SZULIŃSKA; BOGDAŃSKI, 2020).

Os lipídeos são uma fonte de energia para o indivíduo e ajudam a definir seu crescimento e desenvolvimento adequados. A quantidade e qualidade dos lipídeos dietéticos desempenham um papel na microbiota intestinal (MOSZAK; SZULIŃSKA;

BOGDAŃSKI, 2020). Diferentes lipídeos têm efeitos diferentes na composição da microbiota intestinal devido a desigualdade nos perfis de ácidos graxos (ZHANG, 2022). Polifenóis são compostos bioativos detectados em hortaliças, frutas, sementes, ervas e cereais, assim como em bebidas como chás, vinho e café. Estudos experimentais apontam que os componentes polifenóis impossibilitam o crescimento de agentes patogênicos e incentivam o crescimento de bactérias comensais. Como as uvas ou cranberry que foram apontadas experimentalmente, que são capazes de reduzir os efeitos inflamatórios e obesogênicos da dieta (WAITZBERG, 2021). Os polifenóis são metabólicos secundários de plantas, e eles são divididos em dois grupos de compostos: não flavonoides e flavonoides, presentes em quantidade totalmente alta em vários alimentos e bebidas decorrentes de plantas. Foi recomendado que os polifenóis favorecem a saúde intestinal e previnem patologias relacionada ao comprometimento da barreira intestinal (ZORRAQUÍN-PENÁ *et al.*, 2021).

A vitamina D é importante para defesa imunológica da mucosa intestinal em combate a potenciais patógenos e manutenção de um ambiente saudável para comensais e simbiontes (WAITZBERG, 2021). Estudos epidemiológicos registraram uma relação positiva entre deficiência de vitamina D e grande incidência de doenças inflamatórias intestinais. Outros estudos também mostraram que grande parte dos indivíduos com síndrome do intestino irritado apresenta modificação no status de vitamina D. Então, a suplementação com esta vitamina melhora os sintomas, pois tem um papel importante na modulação da inflamação da mucosa intestinal, aumentando a qualidade de vida (BAPTISTELLA; SOUZA; PASCHOAL, 2018).

O ômega-6 e ômega-3 mostraram nos estudos experimentais um aumento na produção e secreção de fosfatos e alcalina intestinal, que extingue os membros da microbiota intestinal produtores de LPS (lipoproteína lipase), como proteobactérias (WAITZBERG, 2021). Com o aumento da expressão da fostatase alcalina no intestino, modula positivamente a microbiota intestinal, resultando em pequenas concentrações de lipopolissacarídeos, citocinas inflamatórias e reduzindo a permeabilidade intestinal (BAPTISTELLA; SOUZA; PASCHOAL, 2018).

As fibras são grandes moduladores do microbioma humano, elas desempenham o papel de prebiótico de grande importância no intestino humano, expandindo a concentração de ácidos graxos de cadeia curta– vistos hoje como integradores metabólicos que operam não só nutrindo células intestinais, mas também ajudando no controle da glicemia, pressão arterial e perfil lipídico (BAPTISTELLA; SOUZA; PASCHOAL, 2018). As fibras conseguem atuar indiretamente sobre as células T regulatórias que exercem um relevante papel na homeostase intestinal. Elas quando deficientes podem conduzir à inflamação intestinal e disbiose (WAITZBERG, 2021). Estudos mostram que dietas ricas em fibras estão ligadas à menor incidência de doenças crônicas não transmissíveis, como câncer e obesidade, e esses benefícios podem estar relacionados aos efeitos das fibras dietéticas na microbiota intestinal (BAPTISTELLA; SOUZA; PASCHOAL, 2018).

Os probióticos são microrganismos vivos que, quando dirigidos em quantidades adequadas, favorecem benefícios à saúde do indivíduo. Os probióticos são encontrados em suplemento dietético e em produtos alimentícios fermentados (WAITZBERG, 2021). Elas podem favorecer para a função de barreira intestinal combatendo com patógenos por sítios de ligação nas células epiteliais e na camada mucosa subjacente. Muitas bactérias são usadas como probióticos como: ácido-lácticas, bactérias não ácido-lácticas, leveduras, bactérias inerentes aos gêneros *Lactobacillus* e

Bifidobacterium, assim como *Enterococcusfaecium* (BAPTISTELLA; SOUZA; PASCHOAL, 2018). O probióticos também fazem partes dos alimentos funcionais, tendo como seu alvo principal a microbiota intestinal, eles são capazes de estimular respostas pró-inflamatórias, anti-inflamatórias ou secretórias. Mediante das mudanças metabólicas e das alterações da microbiota intestinal que causam em indivíduos obesos, o uso de probióticos na modulação dessas condições, aparece como estratégia coadjuvante na prevenção e tratamento dessa condição clínica (SOUZA *et al.*, 2021).

Prebióticos são compostos metabolizados por microorganismo no intestino que beneficia o crescimento de bactérias probióticas. Essas bactérias exercem produzindo ácidos graxos de cadeia curta que são importantes para nutrição das células intestinais, elas têm a possibilidade de modular a microbiota intestinal do indivíduo pelo uso de carboidratos fermentáveis não-digeríveis. As fibras probióticas mas estudadas são os frutooligosacarídeos (FOS), inulina e oligofrutose que está pode ser encontrada na alimentação diária como: chicória, alho poró, banana, gérmen de trigo, cebola, alho etc. Nos tempos atuais além das fibras incluídas nesta nomenclatura temos os compostos fenólicos e até o leite materno que estão na lista de compostos com função probiótica(BAPTISTELLA; SOUZA; PASCHOAL, 2018).

A vitamina A é importante para a função imune e crescimento da imunotolerância intestinal, e ela está diretamente ligada à integridade intestinal. Estudos mostraram a importância dos carotenoides e do retinol tanto para a rotatividade de células intestinais, como para a proteção contra danos à mucosa do intestino (BAPTISTELLA; SOUZA; PASCHOAL, 2018).Estudos experimentais também verificaram que a deficiência aguda de vitamina A podem proporcionar o aumento de bacteroides vulgatus, devido aos efeitos inibitórios do retinol na bactéria (WAITZBERG, 2021).

Zinco é um oligoelemento importante para o funcionamento de mais de 300 metaloenzimas e proteínas que desempenham papéis diversos. Estudos mostram que uma dieta rica em zinco indica melhora da integridade intestinal e redução da permeabilidade, melhorando a microbiota intestinal, aumentando a resposta imunológica e tendo uma menor incidência de infecções por *Clostridium difficile* (BAPTISTELLA; SOUZA; PASCHOAL, 2018).

A glutamina, é essencial junto do butirato e das fibras prebióticas, mostram-se como um dos principais fatores tróficos para o intestino. Da glutamina produzida diariamente, mensura-se que ela é utilizada em torno de 30% pelo intestino, tendo como funções a manutenção da barreira intestinal, ampliando a expressão e distribuição de claudina, ocludina e zonulina, modulação da inflamação pela sua operação sob o fator nuclear kappa B, e regulação das respostas ao estresse e apoptose, agindo sobre estresse oxidativo e inflamação (BAPTISTELLA;SOUZA; PASCHOAL, 2018).Estudo experimental também mostrou que a suplementação de glutamina, tem resultados positivos no tratamento da inflamação intestinal, diminuindo a infiltração de macrófagos na cavidade peritoneal e reduzindo a produção de citocinas pró-inflamatórias no cólon. Demonstrou também resultados benéficos ao diminuir os sintomas em condições em que a expressão fenotípica de doença relacionada à disbiose intestinal, como síndrome do intestino irritável, doença hepática e doença de Crohn(PEREIRA & FERRAZ, 2017).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o objetivo de compreender como a desregulação da microbiota intestinal pode contribuir para o desenvolvimento da obesidade, observou-se, após a revisão, que vários mecanismos importantes têm sido destacados e demonstram claramente que a microbiota intestinal se comunica com os órgãos do hospedeiro usando várias vias. Notou-se que estudos em animais e humanos observaram que a microbiota intestinal humana difere entre indivíduos obesos e magros ou em indivíduos com distúrbios metabólicos. Foi relatado que a composição da microbiota intestinal difere em indivíduos obesos e magros, sugerindo que a disbiose da microbiota pode contribuir para mudanças no peso corporal. Os metabólitos microbianos como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCCs) podem afetar o metabolismo do hospedeiro fornecendo uma fonte extra de energia e contribuindo para a deposição extra de gordura no corpo; podem regular o gasto de energia através dos receptores acoplados à proteína G (GPR41 e GPR43), regular o fator adiposo induzido pelo jejum (FIAF), regular a lipogênese de novo e modular a resposta à saciedade. A microbiota intestinal também pode levar ao aumento da adiposidade pela alteração no metabolismo dos ácidos biliares, como também, pela endotoxemia metabólica que leva ao desenvolvimento de inflamação sistêmica de baixo. Diante disso, pode-se concluir que a microbiota intestinal tem grande influência na patogênese da obesidade, e o desenvolvimento de estratégias de modulação da microbiota intestinal, por meio de hábitos alimentares mais saudáveis, mudanças no estilo de vida, uso de prebióticos e probióticos são potencialmente úteis para o manejo da obesidade e comorbidades associadas.

REFERÊNCIAS

- AMABEBE, E. *et al.* **Microbial dysbiosis-induced obesity: role of gut microbiota in homeostasis of energy metabolism.** *Br J Nutr.* 2020 May 28;123(10):1127-1137. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32008579/>. Acesso em: 05 de março de 2023;
- AL MAHRI, S. *et al.* **Free Fatt y Acid Receptors (FFARs) in Adipose: Physiological Role and Therapeutic Outlook.** *Cells.* 2022 Feb 21;11(4):750. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35203397/>. Acesso em: 19 de março de 2023;
- ALHABEEB, H. *et al.* **Gut Hormones in Health and Obesity: The Upcoming Role of Short Chain Fatty Acids.** *Nutrients.* 2021 Jan 31;13(2):481. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7911102/>. Acesso em: 23 de março de 2023;
- BAPTISTELLA, A. B.; SOUZA, M. L. R.; PASCHOAL, V. **Nutrição Funcional: Nutrientes aplicados à prática clínica.** São Paulo: Valeria Paschoal Editora Ltda., 2018. 576 p.;
- BARCZYŃSKA, R. *et al.* **Bacterial Microbiota and Fatty Acids in the Faces of Over weight and Obese Children.** *Pol J Microbiol.* 2018;67(3):339-345. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30451451/>. Acesso em: 15 de março de 2023;
- BASTOS, R.M.C. *et al.* **Fecal Microbiota Transplant in a Pre-Clinical Model of Type 2 Diabetes Mellitus, Obesity and Diabetic Disease.** *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 31;23(7):3842. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35409202/>. Acesso em: 03 de março de 2023;
- BUCKLEY, A.; TURNER, J. R. **Cell Biology of Tight Junction on Barrier Regulation and Mucosal Disease.** *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018 Jan 2;10(1):a029314. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28507021/>. Acesso em: 28 de março de 2023;
- CRYAN, J. F. *et al.* **The Microbiota-Gut-Brain Axis.** *Physiol Rev.* 2019 Oct 1;99(4):1877-2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31460832/>. Acesso em 24 de março de 2023;
- CUEVAS-SIERRA, A. *et al.* **Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications.** *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(suppl_1):S17-S30. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30721960/>. Acesso em: 12 de março de 2023;
- CUPPARI, L. **Nutrição Clínica no Adulto.** Editora Malone. 4ª Ed. 2019;

- DAHIYA, D.K. *et al.* **Gut Microbiota Modulation and Its Relationship with Obesity Using Prebiotic Fibers and Probiotics: A Review.** *Front Microbiol.* 2017 Apr 4;8:563. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421057/>. Acesso em: 18 de março de 2023;
- DE ANGELIS, M. *et al.* **Diet influences the functions of the human intestinal microbiome.** *Sci Rep* 10, 4247 (2020). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32144387/>. Acesso em: 28 de fevereiro de 2023;
- DE LA CUESTA-ZULUAGA, J. *et al.* **Higher Fecal Short-Chain Fatty Acid Levels Are Associated with Gut Microbiome Dysbiosis, Obesity, Hypertension and Cardiometabolic Disease Risk Factors.** *Nutrients.* 2018 Dec 27;11(1):51. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30591685/>. Acesso em: 17 de março de 2023;
- FAROOQULN.; ELHENCE, A.; SHALIMAR. **A Current Understanding of Bile Acids in Chronic Liver Disease.** *J Clin ExpHepatol.* 2022 Jan-Feb;12(1):155-173. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8766695/>. Acesso em: 30 de março de 2023;
- FUKE, N. *et al.* **Regulation of Gut Microbiota and Metabolic Endotoxemia with Dietary Factors.** *Nutrients.* 2019 Sep 23;11(10):2277.. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31547555/>. Acesso em: 26 de março de 2023;
- HASSAN, N. E. *et al.* **Brief overview of dietary in take, some types of gut microbiota, metabolic markers and research opportunities in sample of Egypt an women.** *Sci Rep.* 2022 Oct 14;12(1):17291. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36241870/>. Acesso em: 10 de março de 2023;
- HOWICK, K. *et al.* **From Belly to Brain: Targeting the Ghrelin Receptor in Appetite and Food In take Regulation.** *Int J Mol Sci.* 2017 Jan 27;18(2):273.. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28134808/>. Acesso em: 24 de março de 2023;
- JOBE, M. *et al.* **Possible mediators of metabolic endotoxemia in women with obesity and women with obesity-diabetes in The Gambia.** *Int J Obes (Lond).* 2022 Oct; 46 (10): 1892-1900. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35933445/>. Acesso em: 28 de março de 2023;
- KERSTEN, S. **Role and mechanism of the action of angiotensin-like protein ANGPTL4 in plasma lipid metabolism.** *J Lipid Res.* 2021;62:100150. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34801488/>. Acesso em: 22 de março de 2023;
- KIM, K. N.; YAO, Y.; JU, S. Y. **Short Chain Fatty Acids and Fecal Microbiota Abundance in Humans with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *Nutrients.* 2019 Oct 18;11(10):2512. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31635264/>. Acesso em: 12 de março de 2023;
- KOCOT, A. M.; JAROČKA-CYRTA, E.; DRABÍŇSKA, N. **Overview of the Importance of Biotics in Gut Barrier Integrity.** *Int J Mol Sci.* 2022 Mar 7;23(5):2896. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35270039/>. Acesso em: 28 de março de 2023;
- LARRAUFIE, P. *et al.* **SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells.** *Sci Rep.* 2018 Jan 8;8(1):74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29311617/>. Acesso em: 23 de março de 2023;
- LEEUWENDAAL, N.K.; CRYAN, J. F.; SCHELLEKENS, H. **Gut peptides and the microbiome: focus on ghrelin.** *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021 Apr 1;28(2):243-252. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33481425/>. Acesso em: 24 de março de 2023;
- LEMONS, J. M. S.; LIU, L. **Chewing the Fat with Microbes: Lipid Crosstalk in the Gut.** *Nutrients.* 2022 Jan 28;14(3):573. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35276931/>. Acesso em 02 de março de 2023;
- MAGNE, F. *et al.* **The Firmicutes / Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients?** *Nutrients.* 2020 May 19;12(5):1474. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32438689/>. Acesso em: 10 de março de 2023;
- MAN, S. M. **Inflammasomes in the gastrointestinal tract: infection, câncer and gut microbiota homeostasis.** *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Dec;15(12):721-737. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185915/>. Acesso em: 28 de março de 2023;
- MANCINE, M.C. **Tratado de Obesidade – 3ed.** Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2022;
- MAY, K. S.; DEN HARTIGH, L. J. **Modulation of Adipocyte Metabolism by Microbial Short-Chain Fatty Acids.** *Nutrients.* 2021 Oct 19;13(10):3666. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34684670/>. Acesso em: 17 de março de 2023;
- MEJNİKMAN, A. S. *et al.* **Evaluating Causality of Gut Microbiota in Obesity and Diabetes in Humans.** *Endocr Rev.* 2018 Apr 1;39(2):133-153. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29309555/>. Acesso em: 18 de março de 2023;
- MITEV, K.;TALESKI, V. **Association between the Gut Microbiota and Obesity.** *Open Access Maced J Med Sci.* 2019 Jun 29;7(12):2050-2056. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6684436/>. Acesso em: 09 de março de 2023;
- MOHAMMAD, S.; THIEMERMANN, C. **Papel da endotoxemia metabólica na inflamação sistêmica e intervenções potenciais.** *Imunol frontal.* 2021 Jan 11;11:594150. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33505393/>. Acesso em: 28 de março de 2023;
- MOSZAK, M.; SZULIŇSKA, M.; BOGDAŇSKI, P. **You Are What You Eat-The Relationship between Diet, Microbiota, and Metabolic Disorders-A Review.** *Nutrients.* 2020 Apr 15;12(4):1096. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/1096>. Acesso em: 28 de fevereiro de 2023;
- OLIVEIRA, G. M. M. *et al.* **Estatística Cardiovascular – Brasil 2021.** *Arq Bras Cardiol.* 2022;

- PALMAS, V. *et al.* Gut microbiota markers associated with obesity and over weight in Italian adults. Scientific Reports. 2021. Disponível em: <https://sci-hub.ru/10.1038/s41598-021-84928-w>. acesso em :04 de março de 2023;
- PAONE, P.; CANI, P. D. Mucusbarrier, mucinsand gut microbiota: the expected limypartners?Gut. 2020 Dec;69(12):2232-2243. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32917747/>. Acesso em: 23 de março de 2023;
- PEIRIS, M. *et al.* Effects of Obesity and Gastric By pass Surgeryon Nutrient Sensors, Endocrine Cells, and Mucosa Innervation of the Mouse Colon. Nutrients. 2018 Oct 17;10(10):1529. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30336615/>. Acesso em: 20 de março de 2023;
- PEREIRA, I; FERRAZ, I. Suplementação de glutamina no tratamento de doenças associadas a disbiose intestinal. Revista Brasileira de Saúde Funcional.Volume 1.Número 1,Junho de 2017. Disponível em:https://www.researchgate.net/publication/364115820_Suplementacao_de_glutamina_no_tratamento_de_doencas_associadas_a_disbiose_intestinal. Acesso em: 06 de março de 2023;
- PORTINCASA, P. *et al.* Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids: Implications in Glucose Homeostasis. Int J Mol Sci. 2022 Jan 20;23(3):1105. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35163038/>. Acesso em: 18 de março de 2023;
- PUJOL, A. P. **Nutrição aplicada a estética.** Rio de Janeiro. 2ª ed. Rubio, 2020;
- RANEROS, A. B. *et al.* An Epigenetic Insight into NLRP3 Inflamma some Activation in Inflammation-Related Processes. Biomedicines. 2021 Nov 4;9(11):1614. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34829842/>. Acesso em: 28 de março de 2023;
- RASTELLI, M.; KNAUF, C.; CANI, P. D. **Gut Microbes and Health: A Focus on the Mechanisms Linking Microbes, Obesity, and Related Disorders.** Obesity (Silver Spring). 2018 May;26(5):792-800. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29687645/>. Acesso em: 15 de março de 2023;
- RHEINHEIMER, J. *et al.* Current role of the NLRP3 inflamma some on obesity and insulin resistance: A systematic review. Metabolism. 2017 Sep;74:1-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28764843/>. Acesso em: 28 de março de 2023;
- RIVA, A. *et al.* Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations. Environ Microbiol. 2017 Jan;19(1):95-105. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27450202/>. Acesso em: 07 de março de 2023;
- SILVA, Y. P; BERNARDI, A.; FROZZA, R. L. **The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication.** Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Jan 31;11:25. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32082260/>. Acesso em: 24 de março de 2023;
- SOUZA, C. S. C. *et al.* **The importance of the intestinal microbiota and its effects on obesity.** Research, Society and Development, [S. l.], v. 10, n. 6, p. e52110616086, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/16086>. Acesso em: 30 mar. 2023;
- SUN, L. *et al.* **Insights into the role of gut microbiota in obesity: pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives.** Protein Cell. 2018 May;9(5):397-403. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29725936/>. Acesso em: 19 de março de 2023;
- THOO, L.; NOTI, M.; KREBS, P. **Keep calm: the intestinal barrier at the interface of peace and war.** Cell Death Dis. 2019 Nov 7;10(11):849. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31699962/>. Acesso em: 28 de março de 2023;
- VETRANI, C. *et al.* OnBehalfOf The Obesity Programs Of Nutrition Education Research And Assessment Opera Group. **From Gut Microbiota through Low-Grade Inflammationto Obesity: Key Players and Potential Targets.** Nutrients. 2022 May 18;14(10):2103. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35631244/>. Acesso em: 09 de março de 2023;
- WACHSMUTH, H. R; WENINGER, S. N; DUCA, F. A. **Role of the gut-brainaxis in energy and glucose metabolism.** Exp Mol Med. 2022 Apr;54(4):377-392. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35474341/>. Acesso em: 02 de março de 2023;
- WAITZBERG, D. L. **Microbiota gastrointestinal: da disbiose ao tratamento /** Dan L. Waitzberg, Rafael Malagoli Rocha, Alan Hiltner Almeida. - 1. ed. - Rio de Janeiro: Atheneu, 2021. 592 p.: il. ; 24 cm;
- WANG, J.; CHEN, W. D; WANG, Y. D. **The Relation ship Between Gut Microbiota and Inflammatory Diseases: The Role of Macrophages.** Front Microbiol. 2020 Jun 9;11:1065. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32582063/>. Acesso em: 27 de março de 2023;
- YANG, M. *et al.* **Diet and Gut Microbiota Interaction-Derived Metabolites and Intrahepatic Immune Response in NAFLD.** Development and Treatment. Biomedicines. 2021 Dec 13;9(12):1893. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34944709/>. Acesso em: 15 de março de 2023;
- YU, Z. *et al.* **Cross talk between adipose issue and the microbiota-gut-brainaxis in metabolic diseases.** Int J BiolSci. 2022 Feb 7;18(4):1706-1723. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35280695/>. Acesso em 22 de março de 2023;
- YUN, Y. *et al.* **Comparative analysisof gut microbiota associated with body mass index in a large Korean cohort.** BMC Microbiol. 2017 Jul 4;17(1):151. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676106/>. Acesso em: 19 de março de 2023;
- ZHANG, P. **Influence of Foods and Nutrition on the GutMicrobio meand Implications for Intestinal Health.** Int J Mol Sci. 2022 Aug 24;23(17):9588. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9455721/>. Acesso em: 02 de março de 2023;

Cleilde Lima da Silva, Fabiana Nazaré Oliveira Navegantes, Kátia Cilene Gonçalves, Merisane Cavalcante de Freitas, Tabitah Nascimento da Silva, Valéria Trycia de Oliveira Magalhães– ***A Relação entre o Desequilíbrio da Microbiota Intestinal eo Desenvolvimento da Obesidade***

ZORRAQUÍN-PENA, I. *et al.* Effects of Wine and Its Microbial-Derived Metabolites on Intestinal Permeability Using Simulated Gastrointestinal Digestion/Colonic Fermentation and Caco-2 Intestinal Cell Models. *Microorganisms*. 2021 Jun 24;9(7):1378. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34202738/>. Acesso em: 10 de março de 2023.