

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Curso de Nutrição

Johnny Galhano Dos Santos

OBESIDADE, MICROBIOTA INTESTINAL E INTERVENÇÕES DIETÉTICAS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

Porto Alegre, 2016

Johnny Galhano Dos Santos

OBESIDADE, MICROBIOTA INTESTINAL E INTERVENÇÕES DIETÉTICAS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado como requisito parcial para a
obtenção do grau de Bacharel em Nutrição, à
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
Departamento de Nutrição.

Orientadora: Prof^a Dr^a Valesca Dall'Alba

Co-orientadora: Bruna Cherubini Alves

Porto Alegre, 2016

CIP - Catalogação na Publicação

Galhano Dos Santos, Johnny
OBESIDADE, MICROBIOTA INTESTINAL E INTERVENÇÕES
DIETÉTICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA / Johnny Galhano
Dos Santos. -- 2016.
61 f.

Orientadora: Valesca Dall' Alba.
Coorientadora: Bruna Cherubini Alves.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade
de Medicina, Curso de Nutrição, Porto Alegre, BR-RS,
2016.

1. MICROBIOTA. 2. OBESIDADE. 3. INTERVENÇÕES
DIETÉTICAS. I. Dall' Alba, Valesca, orient. II.
Cherubini Alves, Bruna, coorient. III. Título.

Johnny Galhano Dos Santos

**OBESIDADE, MICROBIOTA INTESTINAL E INTERVENÇÕES DIETÉTICAS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado ao Curso de Nutrição da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
como requisito parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Nutrição.

Orientadora: Prof^a Dr^a Valesca Dall’Alba

Co-orientadora: Bruna Cherubini Alves

Porto Alegre, ___ de dezembro de 2016

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova o Trabalho de Conclusão de Curso intitulado “Obesidade, Microbiota intestinal e intervenções dietéticas: uma revisão sistemática”, elaborado por Johnny Galhano Dos Santos, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Nutrição.

Comissão Examinadora:

Prof^a. Cristiane Bauerman Leitão

Prof^a. Vivian Luft

Prof^a Dr^a Valesca Dall’Alba – UFRGS – Orientadora

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter me dado saúde, força e abençoado minhas escolhas durante minha vida.

Aos meus pais Maria Geneci Galhano dos Santos e Ataíde Ferreira dos Santos pelo amor, incentivo e apoio incondicional, o meu muito obrigado com todo carinho e amor que sinto por vocês.

Aos meus colegas do curso nutrição e amigos pelas risadas e tornarem os meus dias mais felizes.

A minha namorada Diene de Freitas, por todo auxílio, amor e companheirismo.

A Valesca Dall'Alba, minha professora orientadora, pela oportunidade para elaboração deste trabalho, pelo aprendizado, paciência e dedicação.

A Bruna Cherubini Alves pelas orientações e persistência para que este trabalho fosse concluído.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

Introdução: A obesidade é um importante problema de saúde pública e afeta desde crianças até idosos. A prevalência da obesidade tem aumentado significativamente no mundo inteiro. A microbiota intestinal de pacientes obesos parece ser diferente da dos eutróficos e intervenções que modificam a microbiota podem interferir no peso.

Objetivo: Revisar de forma sistemática a literatura científica, a fim de buscar as possíveis associações entre modulação da microbiota pela dieta e alteração de peso corporal, identificando o tempo de intervenção, o fator em estudo, o tipo e a dose do componente dietético e os desfechos clínicos correlacionados com a modulação da microbiota e a obesidade.

Metodologia: A busca de artigos foi realizada nas bases de dados MEDLINE/Pubmed e Scielo, utilizando as seguintes combinações de descritores e seus respectivos sinônimos: “microbiota”, “obesity”, “diet”, “randomized controlled trial”. Foram incluídos estudos originais, publicados até agosto de 2016, sobre obesidade e intervenções dietéticas, em seres humanos e animais, sempre que houvesse avaliação de microbiota intestinal e de peso corporal ou de parâmetros clínicos relacionados à obesidade.

Resultados: Foram encontrados 61 artigos, destes, 46 foram excluídos, pois não contemplavam os requisitos mínimos para a revisão. Por fim, 15 artigos foram incluídos. A intervenção mais recorrente foi com prebióticos, seguido por dietas de baixa caloria. Os principais achados em relação à microbiota, após as intervenções dietéticas, foram a elevação na diversidade dos filós, ou seja, aumento da variedade de espécies de um determinado filo bacteriano e a elevação na razão entre os filós, que representa a variação na proporção de um filo para o outro. O tempo de intervenção em humanos variou de 6 a 48 semanas, e nos animais o tempo de intervenção variou de 7 a 16 semanas. Quanto ao impacto das intervenções do ponto de vista clínico e antropométrico, foi encontrado aumento da sensibilidade insulínica em 40% dos estudos, redução nos níveis de marcadores inflamatórios relacionados com a obesidade em 26,6 % dos estudos, e redução do IMC em 33,3 % dos estudos ao término das intervenções.

Conclusão: As intervenções que modulam a microbiota intestinal, principalmente a partir de prebióticos, mostram resultados animadores para o manejo adjuvante da obesidade, impactando na melhora dos níveis de insulina, diminuição de marcadores inflamatórios e

IMC. Porém, os estudos são heterogêneos e utilizam múltiplas formas de amostras, doses, tempo de intervenção e técnicas de avaliação da microbiota, o que dificulta uma análise mais conclusiva e definitiva.

Palavras-chave: Microbiota, Obesidade, Dieta, Ensaios Clínicos Randomizados.

LISTA DE ABREVIATURAS

AGCC - Ácidos Graxos de Cadeia Curta
CC - Circunferência da Cintura
C/Q - Relação Cintura Quadril
DCNT - Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DNA - Ácido Desoxirribonucleico
DGGE - Eletroforese em Gel com Gradiente Desnaturante
FTO - *Fat mass and Obesity-Associated*
FISH - Hibridação Fluorescente in Situ
GH - Hormônio do Crescimento (Growth Hormone)
IL - Interleucina
IMC - Índice de Massa Corporal
LPS - Lipopolissacarídeos
OTUs - Unidades Taxonômicas Operacionais
PCR - Reação em Cadeia da Polimerase
qPCR - Quantitativo Reação em Cadeia da Polimerase
rRNA - Ácido Ribonucleico Ribossômico
RAPD - Polimorfismo de DNA Amplificado ao Acaso
TNF α - Fator de Necrose Tumoral Alfa
TGGE - Eletroforese em Gel de Gradiente de Temperatura
TGI - Trato Gastrointestinal

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Fatores determinantes do desenvolvimento da obesidade.....	14
Quadro 2 - Principais achados sobre microbiota, alteração de peso e desfechos clínicos dos ensaios clínicos incluídos.....	54
Quadro 3 - Principais achados sobre microbiota, alteração de peso e desfechos clínicos dos estudos experimentais incluídos.....	59

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos Ensaio Clínicos que avaliaram o impacto de intervenções dietéticas na microbiota intestinal e parâmetros clínicos de pacientes com sobrepeso ou obesidade em humanos.....	50
Tabela 2 - Características dos estudos experimentais que avaliaram o impacto de intervenções dietéticas na microbiota intestinal e parâmetros clínicos em modelos animais de sobrepeso ou obesidade em animais.....	55

Sumário

1. REFERENCIAL TEÓRICO	12
1.1. OBESIDADE.....	12
1.2. EPIDEMIOLOGIA	13
1.4. MICROBIOTA INTESTINAL.....	16
1.4.1. Definição de microbiota intestinal	16
1.4.2. Microbiota intestinal e obesidade.....	17
1.4.3. Microbiota intestinal e nutrição.....	18
1.4.4. Modulação da microbiota intestinal e impacto na saúde.....	20
1.5. TÉCNICAS DE ANÁLISE DA MICROBIOTA	20
2. JUSTIFICATIVA.....	24
3. HIPÓTESE	25
4. OBJETIVO.....	26
4.1. OBJETIVO GERAL	26
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
5. METODOLOGIA	27
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
7. ARTIGO.....	33
8. CONCLUSÃO	61

1. REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. OBESIDADE

A obesidade pode ser classificada por uma acumulação exacerbada de gordura no organismo, sendo associada com inúmeras complicações metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e câncer (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO), 2009). Resumidamente, a obesidade pode ser definida como o grau de armazenamento de gordura no organismo associado a riscos para a saúde, devido a sua relação com várias complicações metabólicas (WHO, 1995). Além da obesidade, a distribuição do excesso de gordura corporal na região visceral está associada a um elevado risco de desenvolver distúrbios metabólicos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2006).

Um dos métodos utilizados para diagnosticar a obesidade em adultos e idosos, tanto em nível populacional como individual, é o índice de massa corporal (IMC), calculado pela razão entre o peso (kg) e a altura ao quadrado (m^2) (WHO, 1995). Existem três graus de obesidade que são classificados de acordo com o IMC, a tabela abaixo mostra a classificação do estado nutricional de indivíduos adultos de 20 à 60 anos, de acordo com os pontos de corte adotados para o IMC:

Classificação do Estado Nutricional	Pontos de Corte
Obesidade Grau I	≥ 30 e < 35 kg/m ²
Obesidade Grau II	≥ 35 e < 40 kg/m ²
Obesidade Grau III	≥ 40 kg/m ²

Fonte: WHO, 1995

Somente o IMC é incapaz de avaliar o nível de distribuição de gordura corporal. Portanto, utiliza-se para a verificação deste parâmetro, os valores da circunferência da cintura (CC) ou a relação cintura quadril (C/Q) (WHO, 1995).

Em pessoas idosas com idade ≥ 60 anos, os pontos de corte para classificação do estado nutricional diferem dos indivíduos adultos, a tabela abaixo mostra a classificação do estado nutricional de indivíduos idosos ≥ 60 anos de idade, de acordo com os pontos de corte adotados para o IMC:

Classificação do Estado Nutricional	Pontos de Corte
Baixo Peso	$\leq 22 \text{ kg/m}^2$
Eutrófico	$> 22 \text{ e } < 27 \text{ kg/m}^2$
Sobrepeso	$\geq 27 \text{ kg/m}^2$

Fonte: Lipschitz, 1994

1.2. EPIDEMIOLOGIA

Em muitos países desenvolvidos e em desenvolvimento estudos mostram que a prevalência de obesidade vem se elevando exponencialmente nas últimas décadas, tornando-se um grave problema de saúde pública (PISTELLI; COSTA, 2010). Segundo dados encontrados na Pesquisa de Orçamento Familiar, a prevalência de obesidade em pessoas com 20 anos ou mais no Brasil era de 2,9 % para homens e 1,8 % para mulheres na década de 70, este número passou para 16,6 % para homens e 11,8 % para mulheres em 2009 (BRASIL, 2010). Uma nova análise publicada pelo VIGITEL, comparou a frequência de obesidade e sobrepeso, entre homens e mulheres com idade ≥ 19 anos, onde, a frequência média de sobrepeso foi de 52,2 % e a frequência média de obesidade foi de 16,8 %, a análise mostra que esses valores tendem a aumentar com a idade em ambos os casos (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILANCIA EM SAÚDE, 2015).

Em países da Europa como Inglaterra, Espanha, Portugal, identificou-se um aumento de 10% para 40% de obesidade em um período de 10 anos (PINHEIRO et al, 2004). Dados atuais mostram que 69 % dos adultos norte-americanos são obesos ou apresentam sobrepeso, destes, em torno de 35 % são obesos (JENSEN et al., 2014).

1.3. CONDICIONANTES DA OBESIDADE

A principal causa do desenvolvimento da obesidade é um desbalanço energético entre a ingestão de calorias e o seu gasto (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014). O aumento do consumo de alimentos ricos em gordura, a falta de atividade física e o sedentarismo causado pelo estilo de vida cada dia mais agitado e dependente das tecnologias, faz com que o número de casos de obesidade no mundo se agrave (HALL et al., 2011).

Os fatores relacionados à obesidade são complexos e multifatoriais, como por exemplo, fatores neuropsicológicos, ambientais, biológicos, genéticos e comportamentais (MONTERO LANDEIRO; DE CASTRO QUARANTINI, 2011). Um estudo sobre controle neuroendócrino do metabolismo identificou a Leptina e a Insulina como os principais sinalizadores de acúmulo de gordura corporal e ambos levam a informação até o cérebro indicando quando a quantidade de gordura no corpo se torna excessiva (HALLSCHMID et al., 2007). No hipotálamo existem receptores onde se ligam a leptina e a insulina fazendo com que aumente a saciedade do indivíduo. Pessoas obesas podem apresentar resistência aos efeitos desses hormônios, fazendo com que o tempo para que ocorra a saciedade seja maior, e, conseqüentemente o indivíduo acabe ingerindo uma quantidade de alimento maior que a necessária (TAYLOR; MACQUEEN, 2007).

Outro sinalizador que se liga aos receptores no hipotálamo e que está relacionado com o balanço entre o consumo e o gasto energético é a grelina. A grelina é

um hormônio produzido no estômago e no intestino que tem atuação na regulação da ingestão alimentar, do peso corporal, da secreção dos hormônios gastrina, insulina e hormônio de crescimento (GH). O efeito principal da grelina é estimular o apetite (KLOK; JAKOBSDOTTIR; DRENT, 2007). Em obesos os níveis plasmáticos de grelina são menores quando comparado aos níveis de indivíduos magros. As causas para essa diferença ainda não é bem esclarecida (MOTA; ZANESCO, 2007).

Fatores genéticos também estão envolvidos no desenvolvimento da obesidade, como por exemplo, o polimorfismo do gene *fat mass and obesity-associated* (FTO) que é expresso no hipotálamo e demonstra um grande potencial para a regulação da ingestão alimentar, do metabolismo e do peso corporal (LIMA; GLANER; TAYLOR, 2010). O Quadro 1 abaixo demonstra em síntese os principais fatores que contribuem para o desenvolvimento da obesidade.

Quadro 1: Fatores determinantes do desenvolvimento da obesidade.

Fatores Genéticos

Polimorfismos ou mutações em:

Receptor beta adrenérgico
Leptina
Receptor Ob
Fator de necrose tumoral (TNF)
Pró-ópio melanocortina (POMC)
Receptor da melanocortina 4 (MC4R)
Neuropeptídeo Y (NPY)
Receptor de NPY

Fatores ambientais/ exógenos

Aumento do sedentarismo (muitas horas em frente ao computador)
Redução da atividade física
Alteração da dieta incluindo alimentos industrializados com alto teor de lipídio/calórico
Solidão, fatores psicológicos e familiares

Fonte: (KIESS et al., 2001)

1.4. MICROBIOTA INTESTINAL

1.4.1. Definição de microbiota intestinal

O intestino humano é colonizado por inúmeros microrganismos, como bactérias, fungos e vírus, porém, entre todos os que mais se evidenciam são as bactérias. Portanto, o conjunto de bactérias que habitam o intestino forma o que chamamos de microbiota intestinal (JANDHYALA et al., 2015). A composição bacteriana no interior do trato gastrointestinal (TGI) pode ser definida pelos hábitos alimentares, idade e fatores ambientais, o que torna cada vez maior a variabilidade intra e interindividual de bactérias no TGI (CARDING et al., 2015).

Na adolescência a diversidade filogenética eleva-se e forma um complexo e diversificado microambiente intestinal. Na fase adulta os indivíduos têm sua microbiota formada com quantidade e tipos diferentes de microrganismos (HAAG; SIEGMUND, 2015).

A microbiota intestinal pode ser dividida em 4 principais diferentes tipos de filos bacterianos os *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobactérias* e *Actinobactérias*, sendo que, mais de 90% da microbiota intestinal é representado pelos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* (ARUMUGAM et al., 2011). Nota-se que com o início da terceira idade ocorre a inversão na quantidade de alguns filos e gêneros de bactérias, como, *Bacteroides*, *Bifidobactérias*, além de uma baixa produção de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC), seguido de um aumento de bactérias anaeróbicas, como *Clostridia* e *Eubacteria*, cuja inversão pode estar relacionada com uma menor ingestão alimentar e a redução do paladar (WOODMANSEY, 2007).

As primeiras bactérias que colonizam o trato gastrointestinal após o parto normal, são do gênero *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*, respectivamente derivados do canal vaginal e do leite materno Os *Firmicutes* são bactérias gram-negativas e os

Bacteroidetes são gram-positivas, demonstrando uma diferenciação em suas paredes celulares (PISTELLI; COSTA, 2010).

1.4.2. Microbiota intestinal e obesidade

Vários estudos demonstram que existe uma diferença nos filos de bactérias, entre indivíduos magros e obesos. Os dois principais filos que estão envolvidos nesta comparação são os *Firmicutes* e os *Bacteroidetes*, encontrados no intestino grosso e delgado (LAGE; BRITO, 2012). O intestino apresenta um grande número de bactérias, acreditasse que este número seja 10 vezes maior do que a quantidade de células que formam o corpo humano (RODRIGUES, 2011). A microbiota intestinal começa a ser composta a partir do nascimento, pois o TGI da criança é totalmente estéril até este momento, entretanto, o tipo de parto, alimentação ou questões de higiene podem modificar os grupos de bactérias que irão colonizar a criança. A partir dos 4 anos de idade a microbiota pode ser alterada por fatores ambientais, dietas e cirurgias (BERVOETS et al., 2013).

Segundo um estudo feito em camundongos mostrou que, ratos com menor quantidade de *Bacteroidetes* e maior quantidade de *Firmicutes* eram mais obesos, quando comparados com camundongos eutróficos (LEY et al., 2005). Outros dois estudos parecidos foram feitos comparando camundongos com microbiota normal e sem microbiota. Um dos estudos demonstrou que a quantidade de gordura era maior nos camundongos normais, indicando que a microbiota possui uma representação importante no metabolismo energético (BÄCKHED et al., 2004). No outro estudo, ao introduzir bactérias de camundongos obesos no intestino dos camundongos sem microbiota, esses, ao final do estudo, aumentaram gordura corporal, quando comparados aos camundongos que tiveram introdução de bactérias de camundongos eutróficos (TURNBAUGH et al., 2006).

1.4.3. Microbiota intestinal e nutrição

A microbiota intestinal participa da metabolização de vitaminas e nutrientes, além de auxiliar no armazenamento de energia a partir dos alimentos. Esta função de armazenamento de energia é importante, pois as células e todo o organismo humano necessitam de energia para manutenção da vida. Os carboidratos são importantes fontes de energia para os seres humanos e também para as células das bactérias. O intestino produz enzimas que degradam os carboidratos, porém essas enzimas não conseguem degradar os carboidratos complexos como inulina, amido resistente e celulose. Assim, estes carboidratos passam por um processo de fermentação pelas bactérias intestinais, obtendo-se oligossacarídeos e monossacarídeos e a partir destes, AGCC (TREMAROLI; BACKHED, 2012).

Os AGCC servem de fonte de energia dos colonócitos, sendo o acetato, o propionato e o butirato produzidos em maior quantidade. O butirato funciona como substrato energético do metabolismo celular do epitélio do cólon, enquanto o acetato e o propionato vão para o fígado e servem de substratos para gliconeogênese e lipogênese, fundamentais para a formação de glicose e ácidos graxos (SCOTT et al., 2013). O tipo e a quantidade produzida de AGCC é determinada pela quantidade de carboidrato consumido e pela composição da microbiota intestinal (SAMUEL et al., 2008).

Estudos mostram que o padrão alimentar tem um grande potencial modulador da microbiota intestinal (AMAR et al., 2008; CANI et al., 2007). Um estudo com ratos indicou que a composição da dieta influenciou em 57% a variação da microbiota e que somente 12% teriam relação com fatores genéticos (ZHANG et al., 2009). Outro estudo utilizou camundongos livres de bactérias intestinais que haviam recebido bactérias do intestino humano. Os ratos foram alimentados com uma dieta hiperlipídica e rica em

açúcar simples, que levou ao rápido aumento de *Firmicutes* e à redução de *Bacteroidetes* (GOODMAN et al., 2011).

Os prebióticos e probióticos são componentes dietéticos utilizados com intuito de modular a microbiota intestinal, principalmente buscando elevar a quantidade de bactérias como as *Bifidobactérias* e os *Lactobacilos* que são considerados benéficos para saúde dos seres humanos (ROBERFROID et al., 2010). Os prebióticos, como, galacto-oligossacarídeos, xilo-oligossacarídeos, fruto-oligossacarídeos, fosfo-oligossacarídeos, isomalto-oligossacarídeos, lactulose, pectina e inulina, são substâncias alimentares que sofrem fermentação no intestino e favorecem o crescimento de bactérias benéficas (GUARNER et al., 2012). Probióticos são microrganismos vivos que geram benefícios à saúde do hospedeiro quando consumidos em quantidades apropriadas (REID et al., 2003).

Um estudo realizado com mulheres obesas mostrou que a suplementação de inulina por três meses aumentou a quantidade de *Bifidobactérias* e *Firmicutes* com uma rápida redução de tecido adiposo (DEWULF et al., 2013). Kadooka et al, utilizando *Lactobacillus gasseri*, verificou que após a utilização do probiótico, a adiposidade visceral, circunferência da cintura e peso corporal reduziram em indivíduos obesos (KADOOKA et al., 2010). Um estudo envolvendo ratos Zucker obesos encontrou redução nos níveis de coliformes totais e aumento nos níveis de lactobacilos no TGI após a suplementação com probióticos por nove semanas (TORRES AGUILAR; REYES ESPARZA; RODRÍGUEZ FRAGOSO, 2014). Segundo Bassain et al, a ingestão de suplementos com probióticos aumenta a concentração de Bifidobacterias a nível intestinal e exerce efeito protetor contra a endotoxemia associada com a obesidade, favorecendo a redução do peso e aumento da saciedade (BASAIN VALDÉS et al., 2015).

1.4.4. Modulação da microbiota intestinal e impacto na saúde

Na última década a microbiota intestinal vem sendo estudada, por ser considerada um fator relacionado à regulação do peso corporal e ao desenvolvimento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como a obesidade (SANZ; SANTACRUZ; DALMAU, 2009). A microbiota desempenha um papel importante não só no balanço energético do organismo, como também impacta no sistema imune e nos marcadores inflamatórios associados (TENNYSON; FRIEDMAN, 2008).

Algumas bactérias intestinais possuem antígenos chamados de lipopolissacarídeos (LPS) que estimulam o sistema imune. Uma dieta rica em gorduras e associada aos LPS pode afetar a permeabilidade intestinal através de mediadores inflamatórios, como, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1 β , IL-4 e IL-13 (CARICILLI et al., 2011). Portanto, uma dieta hiperlipídica associada a altas concentrações de LPS pode promover uma inflamação crônica capaz de desencadear, diabetes mellitus tipo 2, obesidade, hipertensão, resistência à insulina, entre outros (TSUKUMO et al., 2007). A microbiota também produz etanol, que aumenta a produção de acetato através da inibição do ciclo do ácido tricarboxílico. O acetato serve de substrato para a síntese de ácidos graxos. Tanto o etanol quanto o LPS podem promover a produção de espécies reativas de oxigênio e afetar a permeabilidade intestinal (ABU-SHANAB; QUIGLEY, 2010; ICAZA-CHÁVEZ, 2013).

1.5. TÉCNICAS DE ANÁLISE DA MICROBIOTA

Utiliza-se as unidades taxonômicas operacionais (OTUs) para classificar as bactérias que habitam o intestino, e estimar a diversidade das comunidades bacterianas (MORGAN; HUTTENHOWER, 2012). Para se analisar as comunidades bacterianas utiliza-se a metagenômica, uma forma de estudar o sequenciamento de genomas das bactérias que habitam o intestino, com a finalidade de identificar a composição e as

características funcionais mostrando todos os genes existentes na microbiota intestinal ou grupos específicos (PETROSINO et al., 2009). O gene 16S ribossomal RNA (RNAr) é utilizado como indicador de diversidade genética, por apresentar grande similaridade com os genes de outras bactérias, ter um tamanho pequeno, e ser conservado em todas as bactérias. Assim, este método é o mais utilizado para identificar e classificar as espécies bacterianas baseadas em sequenciamento de genes 16S rRNA (SEKIROV et al., 2010).

Múltiplas técnicas são utilizadas para estudar a composição da microbiota intestinal. Além do método 16S rRNA, a técnica baseada em PCR empregada na análise de DNA é uma frequentemente utilizada, outras como, quantitativo PCR (qPCR), hibridação fluorescente in situ (FISH), eletroforese em gel com gradiente desnaturante (DGGE), Polimorfismo de DNA Amplificado ao Acaso (RAPD), eletroforese em gel de gradiente de temperatura (TGGE), são comumente utilizadas no estudo da composição da microbiota intestinal (SUZUKI; GIOVANNONI, 1996). As técnicas (FISH) e (qPCR) são geralmente empregadas para análise de grupos específicos de bactérias, por exemplo, o qPCR não possibilita identificar novas espécies de bactérias e o FISH apenas rotula as células das bactérias com uma sonda fluorescente (GONG; YANG, 2012). A técnica de FISH pode apresentar problemas de resultados falsos positivos, como nos casos em que os microrganismos ou substâncias alvo são autofluorescentes, ou no caso de penetração insuficiente da sonda no interior do microrganismo, que é dependente da estrutura da parede celular (NEVES; GUEDES, 2012). A técnica de quantitativo PCR (qPCR) é utilizada para determinar o número de bactérias específicas, através da utilização de iniciadores desenhados para reconhecer regiões específicas do gene 16S rRNA, esta técnica tem se mostrado mais sensível que o PCR convencional (FURET et al., 2009).

As técnicas de DGGE e TGGE permitem a determinação da taxonomia de uma comunidade bacteriana (MUYZER; SMALLA, 1998). No DGGE, o gel de poliacrilamida para a análise dos fragmentos de DNA amplificados possui como agentes desnaturantes as substâncias ureia e formamida, e no TGGE, o gradiente de temperatura é o principal agente desnaturante, utilizando estes métodos é possível não só obter o perfil das populações microbianas, mas também obter informações sobre a sua dinâmica durante o tempo (COCOLIN; DOLCI; RANTSIOU, 2011). A técnica de PCR resume-se na síntese enzimática *in vitro* de um segmento de DNA, separado por um par de *primers* com sequências específicas de nucleotídeos de fita simples de DNA. Os *Primers* são oligonucleotídeos ou sequências curtas de DNA que combinam com o DNA molde e servem de iniciadores para a síntese de uma nova fita de DNA. Existe vantagem e desvantagem em utilizar o método de PCR, uma vantagem é que não é necessário isolar o DNA que se quer amplificar, uma vez que a amplificação é feita pelos *primers*, a PCR também tem limitações, como a necessidade de conhecer a sequência de DNA a amplificar para que possam ser sintetizados *primers* específicos (FENG et al., 2010; HIERGEIST et al., 2015). A técnica de RAPD é uma variação do PCR, com duas diferenças básicas, a primeira diferença é que utiliza um primer único ao invés de um par de primers e a segunda é que o primer único tem sequência arbitrária, conseqüentemente sua sequência alvo é desconhecida. O RAPD permite gerar uma grande quantidade de polimorfismos de segmentos de DNA, apresenta uma baixa necessidade de DNA para a análise genotípica de um indivíduo, porém, apresenta desvantagens como um baixo conteúdo de informação genética por loco (TAVARES et al., 2011).

A utilização destas técnicas de análise da microbiota, traz algumas vantagens na identificação da população de bactérias intestinais, pois, são de alta especificidade,

apresentam um alto rendimento, e quando combinadas as técnicas também quantificam as bactérias. Porém, estas técnicas podem ser caras e difíceis de padronizar, além de apresentarem limitações em suas análises (FURRIE, 2006).

2. JUSTIFICATIVA

A microbiota intestinal vem sendo considerada um fator importante na regulação do peso corporal e no desenvolvimento ou proteção de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT). Intervenções dietéticas são utilizadas como estratégia para manejar este problema de saúde pública, porém, os mecanismos pelos quais a microbiota interfere na regulação do peso ainda não estão bem elucidados. Faz-se necessário avaliar a associação destas intervenções dietéticas sobre a microbiota de indivíduos obesos, tanto em relação ao tipo, como também quantidade e tempo das intervenções.

3. HIPÓTESE

Intervenções dietéticas que modulam a microbiota intestinal são mais efetivas para a redução de peso em comparação às intervenções que não promoveram modificação do microambiente intestinal.

4. OBJETIVO

4.1. OBJETIVO GERAL

Verificar na literatura as possíveis associações entre modulação da microbiota e alterações no peso corporal.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar quais os principais componentes dietéticos que promovem modulação da microbiota intestinal;
- b) Analisar quanto tempo de intervenção é necessário para modificar a microbiota e o peso;

5. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura por meio de artigos selecionados, indexados nas bases de dados Pubmed e Scielo, sem restrições de idioma que abordassem a temática microbiota intestinal, obesidade e intervenções dietéticas.

Foram desconsiderados artigos não originais (Editoriais, Cartas e Revisões), que não abordassem os desfechos de interesse, que não tinham relação com obesidade e que avaliaram de forma indireta a microbiota. Foi considerado como desfecho de interesse a relação do peso corporal com a modificação da microbiota intestinal.

A seleção deu-se pela combinação das seguintes palavras-chave e seus sinônimos: “microbiota”, “obesity”, “diet”, “randomized controlled trial”. A seleção dos estudos foi feita após a leitura dos títulos, resumos e exclusão de artigos não originais, por dois revisores independentes, cujas discordâncias foram discutidas com um terceiro revisor.

Os dados dos estudos incluídos são apresentados em forma de artigo, produto deste TCC. Os dados foram compilados em tabelas, contemplando o ano de publicação, delineamento do estudo, nome dos autores, número de indivíduos incluídos, identificação da população estudada, metodologia de análise da microbiota, tipo e tempo de intervenção, características da dieta utilizada, desfechos na microbiota e nos parâmetros clínicos relacionados com a obesidade.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABU-SHANAB, A.; QUIGLEY, E. M. M. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n. 12, p. 691–701, dez. 2010.

AMAR, J. et al. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, n. 5, p. 1219–1223, 1 maio 2008.

ARUMUGAM, M. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. **Nature**, v. 473, n. 7346, p. 174–180, 12 maio 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009-2010 Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica**, 2009. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf> Acesso em: 14 outubro 2016.

BÄCKHED, F. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 44, p. 15718–15723, 2 nov. 2004.

BASAIN VALDÉS, J. M. et al. **Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad MEDISAN** scielo, 2015.

BERVOETS, L. et al. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. **Gut Pathogens**, v. 5, p. 10, 30 abr. 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2009: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília, 2010.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Obesidade**. p. 108, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Cadernos de Atenção Básica, Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica**. Brasília, 2014.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Vigitel Brasil 2014 Saúde Suplementar: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Agência Nacional de Saúde Suplementar. – Brasília, 2015. 165 p. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/vigitel_2010_preliminar_web.pdf Acesso em: 12 novembro 2016.

CANI, P. D. et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. **Diabetologia**, v. 50, n. 11, p. 2374–2383, 2007.

CARDING, S. et al. **Dysbiosis of the gut microbiota in disease**. v. 1, p. 1–9, 2015.

CARICILLI, A. M. et al. Gut Microbiota Is a Key Modulator of Insulin Resistance in TLR 2 Knockout Mice. **PLoS Biol**, v. 9, n. 12, p. e1001212, 6 dez. 2011.

COCOLIN, L.; DOLCI, P.; RANTSIOU, K. Biodiversity and dynamics of meat fermentations: The contribution of molecular methods for a better comprehension of a complex ecosystem. **Meat Science**, v. 89, n. 3, p. 296–302, nov. 2011.

DEWULF, E. M. et al. Insight into the prebiotic concept: lessons from an exploratory, double blind intervention study with inulin-type fructans in obese women. **Gut**, v. 62, n. 8, p. 1112–1121, 7 ago. 2013.

FENG, Y. et al. Identification of changes in the composition of ileal bacterial microbiota of broiler chickens infected with *Clostridium perfringens*. **Veterinary Microbiology**, v. 140, n. 1–2, p. 116–121, 6 jan. 2010.

FURET, J.-P. et al. Comparative assessment of human and farm animal faecal microbiota using real-time quantitative PCR. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 68, n. 3, p. 351 LP-362, 1 jun. 2009.

FURRIE, E. A molecular revolution in the study of intestinal microflora. **Gut Journal**, v. 55, n. November, p. 141–143, 2006.

GONG, J.; YANG, C. Advances in the methods for studying gut microbiota and their relevance to the research of dietary fiber functions. **Food Research International**, v. 48, n. 2, p. 916–929, 2012.

GOODMAN, A. L. et al. Extensive personal human gut microbiota culture collections characterized and manipulated in gnotobiotic mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 15, p. 6252–6257, 12 abr. 2011.

GROUP, N. D. Uma abordagem epidemiológica da obesidade An epidemiological approach to obesity. **Revista de Nutrição**, v. 17, n. 4, p. 523–533, 2004.

GUARNER, F. et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics October 2011. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 46, n. 6, 2012.

HAAG, L.-M.; SIEGMUND, B. Intestinal Microbiota and the Innate Immune System – A Crosstalk in Crohn’s Disease Pathogenesis. **Frontiers in Immunology**, v. 6, p. 489, 22 set. 2015.

HALL, K. D. et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 826–837, 2011.

HALLSCHMID, M. et al. Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. **Int J Obes**, v. 32, n. 2, p. 275–282, 11 set. 2007.

HIERGEIST, A. et al. Analyses of Intestinal Microbiota: Culture versus Sequencing. **ILAR Journal**, v. 56, n. 2, p. 228–240, 31 ago. 2015.

ICAZA-CHÁVEZ, M. E. Microbiota intestinal en la salud y la enfermedad. **Revista de Gastroenterología de México**, v. 78, n. 4, p. 240–248, out. 2013.

JANDHYALA, S. M. et al. Role of the normal gut microbiota. **World Journal of Gastroenterology : WJG**, v. 21, n. 29, p. 8787–8803, 7 ago. 2015.

JENSEN, M. D. et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the obesity society. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 25 PART B, p. 2985–3023, 2014.

KADOOKA, Y. et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. **Eur J Clin Nutr**, v. 64, n. 6, p. 636–643, jun. 2010.

KIESS, W. et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. **Obesity Reviews**, v. 2, n. July 2000, p. 29–36, 2001.

KLOK, M. D.; JAKOBSDOTTIR, S.; DRENT, M. L. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. **Obesity Reviews**, v. 8, n. 1, p. 21–34, 2007.

LAGE, D. G.; BRITO, G. A. P. DE. A relação da microbiota intestinal com obesidade e resistencia a insulina. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v. 6, n. 31, p. 31–34, 2012.

LEY, R. E. et al. Obesity alters gut microbial ecology. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 102, n. 31, p. 11070–11075, 2 ago. 2005.

LIPSCHITZ, DA. Screening for nutritional status in the elderly. Vol. 21, n.1, 1994.

LIMA, W. A.; GLANER, M. F.; TAYLOR, A. P. Fenótipo da gordura, fatores associados e o polimorfismo rs9939609 do gene FTO. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 12, p. 164–172, 2010.

MONTERO LANDEIRO, F.; DE CASTRO QUARANTINI, L. Obesidade: Controle Neural e Hormonal do Comportamento Alimentar Obesity: Neuro-hormonal control of food intake. **Med. Biol**, n. 103, p. 236–245, 2011.

MORGAN, X. C.; HUTTENHOWER, C. Chapter 12: Human Microbiome Analysis. **PLoS Comput Biol**, v. 8, n. 12, p. e1002808, 27 dez. 2012.

MOTA, G. R. DA; ZANESCO, A. Leptina, ghrelina e exercício físico. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, p. 25–33, 2007.

MUYZER, G.; SMALLA, K. Application of denaturing gradient gel electrophoresis (DGGE) and temperature gradient gel electrophoresis (TGGE) in microbial ecology. **Antonie van Leeuwenhoek**, v. 73, n. 1, p. 127–141, 1998.

NEVES, S. M. N.; GUEDES, R. M. C. Hibridização in Situ Fluorescente : Princípios Básicos E Perspectivas Para O Diagnóstico De Doenças Infecciosas Em Medicina Veterinária. **Arq. Inst. Biol.**, v. 79, n. 4, p. 627–632, 2012.

PETROSINO, J. F. et al. Metagenomic Pyrosequencing and Microbial Identification. **Clinical chemistry**, v. 55, n. 5, p. 856–866, 5 maio 2009.

PISTELLI, G. C.; COSTA, C. E. M. DA. Bactérias intestinais e obesidade. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 3, n. 1, p. 115–119, 2010.

REID, G. et al. Potential Uses of Probiotics in Clinical Practice. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 16, n. 4, p. 658–672, out. 2003.

ROBERFROID, M. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. **British Journal of Nutrition**, v. 104, n. S2, p. S1–S63, 2010.

RODRIGUES, A. Microbiota Intestinal e sua Possível Relação com a Obesidade. **Abeso**, p. 53–55, 2011.

SAMUEL, B. S. et al. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 43, p. 16767–16772, 28 out. 2008.

SANZ, Y.; SANTACRUZ, A.; DALMAU, J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. **Acta Pediátrica Española**, v. 67, n. 9, p. 437–442, 2009.

SCOTT, K. P. et al. The influence of diet on the gut microbiota. **Pharmacological Research**, v. 69, n. 1, p. 52–60, mar. 2013.

SEKIROV, I. et al. Gut Microbiota in Health and Disease. **Physiological Reviews**, v. 90, n. 3, p. 859 LP-904, 27 jul. 2010.

SUZUKI, M. T.; GIOVANNONI, S. J. Bias caused by template annealing in the amplification of mixtures of 16S rRNA genes by PCR. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 62, n. 2, p. 625–630, fev. 1996.

TAVARES, R. G. et al. Molecular techniques for the study and diagnosis of parasite infection. **Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v. 17, p. 239–248, 2011.

TAYLOR, V. H.; MACQUEEN, G. M. Cognitive dysfunction associated with metabolic syndrome. **Obesity Reviews**, v. 8, n. 5, p. 409–418, 2007.

TENNYSON, C. A.; FRIEDMAN, G. Microecology, obesity, and probiotics. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 15, n. 5, 2008.

TORRES AGUILAR, L.; REYES ESPARZA, J.; RODRÍGUEZ FRAGOSO, L. Effect of probiotic BIO-L6® on intestinal morphology, microbiota and serum cytokines in obese Zucker rats (647.33). **The FASEB Journal**, v. 28, n. 1 Supplement, 1 abr. 2014.

TREMAROLI, V.; BACKHED, F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. **Nature**, v. 489, n. 7415, p. 242–249, 13 set. 2012.

TSUKUMO, D. M. L. et al. Loss-of-Function Mutation in Toll-Like Receptor 4 Prevents Diet-Induced Obesity and Insulin Resistance. **Diabetes**, v. 56, n. 8, p. 1986 LP-1998, 27 jul. 2007.

TURNBAUGH, P. J. et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. **Nature**, v. 444, n. 7122, p. 1027–1131, 21 dez. 2006.

WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. **World Health Organization technical report series**, v. 854, p. 1–452, 1995.

WOODMANSEY, E. J. Intestinal bacteria and ageing. **Journal of Applied Microbiology**, v. 102, n. 5, p. 1178–1186, 2007.

ZHANG, C. et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. **ISME J**, v. 4, n. 2, p. 232–241, 29 out. 2009.

7. ARTIGO

Artigo intitulado: OBESIDADE, MICROBIOTA INTESTINAL E INTERVENÇÕES DIETÉTICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Será encaminhado à revista: Journal of Human Nutrition and Dietetics.

O texto que segue encontra-se na língua vernácula, mas posteriormente será alterado para a língua inglesa, após as sugestões/ considerações feitas pela Comissão de Banca Examinadora.

OBESIDADE, MICROBIOTA INTESTINAL E INTERVENÇÕES DIETÉTICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Johnny Galhano Dos Santos^a, Bruna Cherubini Alves^b, Valesca Dall'Alba^{s,b,c}

- a. Curso de Nutrição, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)
- b. Programa de Pós graduação: Ciências em Gastroenterologia e Hepatologia, Faculdade de Medicina, UFRGS.
- c. Divisão de Nutrição, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS.

Correspondência para:

J.G. Santos

Email: johnnygalhano@hotmail.com

Telefone: (051) 33830371

Endereço:

Faculdade de Medicina, Departamento de Nutrição

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Rua Ramiro Barcelos, 2400, 4º andar, Porto Alegre, RS, 90035-001, Brasil.

Palavras-Chave: microbiota, obesity, diet, randomized controlled trial.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is an important public health issue and affects children to the elderly. The prevalence of obesity has increased significantly worldwide. The intestinal microbiota of obese patients appears to be different from eutrophic patients and interventions that modify the microbiota may interfere with weight.

Objective: To systematically review the scientific literature, in order to search for possible associations between modulation of microbiota by diet and alteration of body weight, identifying intervention time, study factor, type and dose of dietary component and clinical outcomes correlated with microbiota modulation and obesity.

Methodology: The search for articles was carried out in the MEDLINE / Pubmed and Scielo databases, using the following combinations of descriptors and their respective synonyms: "microbiota", "obesity", "diet" and "randomized controlled trial". We included original studies, published until August 2016, on obesity and dietary interventions in humans and animals, whenever there was evaluation of intestinal microbiota, body weight and clinical parameters related to obesity.

Results: 61 articles were found, of which 46 were excluded, as they did not meet the minimum requirements for review. Finally, 15 articles were included. The most recurrent intervention was with prebiotics, followed by low-calorie diets. The main findings in relation to the microbiota, after the dietary interventions, were the increase in the diversity of the phyla, that is, increase of the variety of species of a certain bacterial phylum and the increase in the ratio between the phyla, which represents the variation in the ratio of one edge to the other. The time of intervention in humans ranged from 6 to 48 weeks, and in the animals the intervention time ranged from 7 to 16 weeks. Regarding the impact of clinical and anthropometric interventions, an increase in insulin sensitivity was found in 40% of the studies, a reduction in the levels of inflammatory markers related to obesity in 26.6% of the studies, and a reduction in BMI in 33, 3% of the studies at the end of the interventions.

Conclusion: The interventions that modulate the intestinal microbiota, mainly from prebiotics, show encouraging results for the adjuvant management of obesity, impacting on the improvement of insulin levels, reduction of inflammatory markers and BMI. However, the studies are heterogeneous and use multiple sample forms, doses, intervention time and microbiota evaluation techniques, which hinders a more conclusive and definitive analysis.

Keywords: Microbiota, Obesity, Diet, Randomized Clinical Trials.

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade é um importante problema de saúde pública, afetando crianças, adolescentes e adultos. A prevalência da obesidade tem aumentado significativamente em regiões do mundo inteiro. Em 2014, mais de 1,9 bilhão de adultos com idade ≥ 20 anos estavam acima do peso. Destes mais de 600 milhões eram obesos [37].

O conjunto da imensa quantidade de microrganismos existentes no intestino humano é conhecido como microbiota. Seu conteúdo é composto de bactérias anaeróbias, aeróbias, fungos e vírus. Estima-se que exista dez vezes mais bactérias no intestino humano do que células que constituem nosso corpo [1]. A composição de bactérias intestinais difere de pessoa para pessoa, sendo determinada por alguns fatores, como forma de nascimento, alimentação, idade, ambiente e genética do indivíduo [22].

O desbalanço relacionado com a ingestão, consumo e armazenamento energético é uma das causas da obesidade. Combinado com inatividade física esse quadro de obesidade se agrava [14]. Em função desta situação, muitos estudos têm sido realizados no intuito de controlar essa epidemia. Nesta linha, estudos atuais demonstram que a microbiota intestinal afeta o armazenamento de gordura e a captação de energia [8]. Recentemente estudos apontaram associações entre microbiota e obesidade, a partir de experimentos em animais e também em humanos [16]. Uma má alimentação pode estar associada com diferentes composições da microbiota, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias que irão alterar a expressão de genes induzindo o estado patogênico, sendo capaz de propiciar o desenvolvimento da obesidade [33].

Em alguns destes estudos a microbiota de ratos magros e obesos foi transplantada para ratos sem microbiota, resultando em ganho de peso, gordura corporal e uma forte captação de calorias provenientes da ração nos ratos que receberam a microbiota de doadores obesos [19;32]. Outro estudo mostrou que a ingestão de cepas de *Lactobacilos* fortalece a barreira intestinal, aumentando a resistência imune, reduzindo a translocação de bactérias pela mucosa intestinal [13].

A relação entre microbiota e obesidade tem se intensificado cada vez mais, porém, muitos mecanismos ainda necessitam ser esclarecidos, para comprovar se a modificação da microbiota gera efeitos sobre o peso corporal do indivíduo [19]. Portanto, o objetivo deste estudo foi verificar na literatura as possíveis associações entre modulação da microbiota e alterações no peso corporal.

MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão foi elaborada de acordo com as recomendações estabelecidas pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [17]. Foram incluídos estudos originais, publicados até agosto de 2016, sobre obesidade e intervenções dietéticas, analisados em seres humanos e animais, sempre que houvesse avaliação da microbiota intestinal, análise de peso corporal e parâmetros clínicos relacionados com a obesidade. Foram excluídos desta revisão, artigos não originais (Editoriais, Cartas e Revisões), artigos que não abordassem os desfechos de interesse, que não tivessem relação com obesidade e que avaliassem de forma indireta a microbiota. Considerou-se desfecho de interesse a relação do peso corporal com a modificação da microbiota intestinal.

No decorrer dos meses de março a agosto de 2016, foram feitas pesquisas pelos artigos utilizando bases eletrônicas como (MEDLINE/Pubmed e Scielo). A busca deu-se pela combinação das seguintes palavras-chave e seus sinônimos: "microbiota"[MeSH Terms] OR "microbiotas" OR "microbiome" OR "microbiomes" OR "human microbiome" OR "human microbiomes" OR "microbiomes, human" OR "microbiome, human", "Obesity"[Mesh Terms] OR "Obesity, Abdominal", "diet"[MeSH Terms] OR "diets" , "randomized controlled trial" (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh]).

A seleção dos artigos, foi feita através da leitura de títulos, exclusão de artigos não originais e após a leitura dos resumos, que foi analisado por dois revisores (JGS e BCA). Em seguida foram feitas as interpretações dos textos completos dos artigos que foram incluídos no trabalho. Ambos os revisores compararam suas interpretações, e na presença de discordâncias ou dúvidas, as mesmas eram esclarecidas por consenso com o revisor sênior do grupo (VDA).

Como forma de melhor visualização das informações dos artigos, os dados foram apresentados no formato de tabela, contemplando: Ano de publicação, Delineamento do estudo, Nome dos autores, Número de indivíduos incluídos, Identificação da população estudada, Metodologia de análise da microbiota, Tipo e Tempo de intervenção, Características da dieta utilizada, Desfechos na microbiota e nos parâmetros clínicos relacionados com a obesidade.

RESULTADOS

No mês de agosto foram encontrados 61 artigos, destes, 46 foram excluídos por não apresentarem os requisitos mínimos para entrarem no estudo (14 não analisaram a microbiota, 9 não analisaram a dieta, 10 revisões, 5 não relacionava com obesidade, 6 avaliaram de forma indireta a microbiota, 2 não avaliaram o peso). O total de 11 estudos foram incluídos ao término da análise.

Após todas as análises restaram 8 ensaios clínicos e 7 estudos experimentais, totalizando 15 artigos, todos os estudos estão descritos nas **tabelas 1 e 2**. O fluxograma com a seleção dos artigos é apresentado na **figura 1**. Os **quadros 2 e 3** apresentam os principais resultados de cada estudo.

Foram incluídos artigos entre os anos de 2011 a 2016, sendo que a maior parte dos estudos incluídos foi publicada em 2015. O total em humanos foi 262 e 364 em animais, o tempo de intervenção em humanos variou de 6 a 48 semanas, e nos animais o tempo de intervenção variou de 7 a 16 semanas, sendo o tempo médio das intervenções em humanos de 13 semanas e para animais 9 semanas.

Descrição das Intervenções Dietéticas dos Estudos em Humanos:

O tipo mais recorrente de intervenção entre os ensaios clínicos foi com prebióticos: Polissacarídeos Não Amiláceos (PNA), Amido Resistente (AR), Fibra solúvel (FS), ou mesmo Fibra insolúvel (FI), configurando 50 % das intervenções. O segundo tipo de intervenção mais recorrente foi dieta hipocalórica, 37,5% das intervenções.

No trabalho de Vitaglione.et.al, 2015^[34], a intervenção deu-se a partir de alimentos a base de trigo integral, onde o grupo controle recebeu 60g de produtos refinados, que tinham um valor diminuído de fibras (2,2g) enquanto o grupo intervenção recebeu 70g de

produtos de trigo integral, com 8g de fibras. A composição de macronutrientes praticamente não diferiu entre os grupos.

Salonen et al, 2014^[27] utilizaram diferentes tipos de fibras, na primeira semana, todos os pacientes seguiram uma dieta basal com 13% Proteína (PTN), 52% Carboidratos (CHO), 35 % Lipídios (LIP) e receberam 27,7 g de PNA. A partir daí, a cada 3 semanas o tipo e a quantidade de fibra mudou: nas 3 primeiras semanas foi 16,6 g de PNA e 25 g de AR, após 42 g PNA e 2,5 g AR e finalmente, nas últimas 3 semanas, Dieta Hipocalórica, com 30% PTN, 40% CHO e 30% LIP.

Simões et al, 2014^[29], realizaram intervenção com dieta hipocalórica de 800 kcal, composta por 33,5 % de CHO, 45% de PTN, 10,6 % de LIP e 22g fibras por 6 semanas. Neste estudo todos os pacientes tiveram o peso monitorado no período. Os autores concluíram que a alteração na microbiota não foi associada à redução de peso e sim com restrição dietética.

Fernandez-Raudales et.al, 2012^[9], utilizaram leite de soja com diferentes percentuais de conglucina e leite bovino sem conglucina por 12 semanas. Observaram que os diferentes tipos de leite não tiveram impacto sobre o peso, porém, reduziram a diversidade e a riqueza de genes.

Russell et.al, 2011^[25], utilizaram dietas com diferentes percentuais de carboidratos. Na primeira semana, todos os pacientes seguiram uma dieta basal com 50% de carboidratos (CHO), 13% de proteínas (PTN), 37% de lipídios (LIP) e 21 g de suplemento de fibras do tipo PNA. Os pacientes foram divididos em 2 grupos. A partir daí, a cada 4 semanas a quantidade de CHO foi modificada. Nas primeiras 4 semanas a dieta apresentava um percentual de 5% de CHO e 35% de CHO nas últimas 4 semanas. O peso corporal não apresentou alterações significativas após as intervenções.

Brahe et al, 2015^[3] compararam os efeitos entre probióticos e prebióticos em mulheres com sobrepeso e obesidade. As pacientes foram divididas em 3 grupos, o primeiro grupo recebeu probiótico *Lactobacillus Paracasei* F19, o segundo grupo, prebiótico Flexseed Mucilage e o terceiro, recebeu placebo (Maltodextrina Pura). Todas foram orientadas a consumir o mesmo padrão dietético contendo de 1600 a 1900 kcal/dia, com 40% CHO, 35% LIP, 19 % PTN por 6 semanas. Após o término das intervenções não houve alteração de peso em nenhum grupo.

Damms Machado et al, 2015^[7] compararam os efeitos entre 2 dietas de restrição calórica, sendo, uma após o procedimento de cirurgia bariátrica e outra durante um programa alimentar de perda de peso, em mulheres obesas. As pacientes foram divididas em 2 grupos, onde, o primeiro consumiu uma dieta de 800 kcal, 40% CHO, 40% PTN, 20% LIP, por 12 semanas e o segundo, uma dieta 800 kcal industrializada, com 35% PTN, 50% CHO, 15% LIP, por 12 semanas. Ao final das intervenções verificou-se que a dieta pós cirurgia bariátrica reduziu mais o IMC e o peso e alterou positivamente a microbiota, em comparação ao programa alimentar que apresentava o açúcar como principal ingrediente alimentar e não apresentou alteração significativa no peso.

Haro, et.al 2016^[12] compararam os efeitos da dieta estilo mediterrânea e dieta hipolipídica rica em carboidratos complexos, em pacientes obesos com doença arterial coronariana. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, o primeiro recebeu dieta com 35% de LIP, dos quais, 22% eram do tipo monoinsaturada e o segundo, recebeu dieta com 28% de LIP, com apenas 12% monoinsaturada, por 48 semanas. Ambas dietas melhoraram o perfil da microbiota e demonstraram efeito protetor aumentando a sensibilidade insulínica. Porém, o peso não reduziu ao término das intervenções.

Descrição das Intervenções Dietéticas dos Estudos em Animais:

Nos estudos experimentais todos os trabalhos foram realizados com ratos, o tipo de intervenção mais recorrente foi com Fitoterápicos: *Rhizoma Atractylodis Macrocephala* (RAM), *Flos Lonicera* (FL) ambas ervas medicinais de origem asiática, e Chá-Verde (CV), correspondendo a 42,8% das intervenções. O segundo tipo de intervenção mais recorrente foi com Probióticos: *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG), EcN- *Escherichia Coli Nissle* (EcN) modificado geneticamente para sintetizar N-Acilfosfatidiletanolamina (NAPE) um hormônio inibidor do apetite, correspondendo a 28,5% dos estudos experimentais.

No trabalho de Chen et al, 2014^[5], foi avaliado o efeito de uma dieta com 60% LIP, 20% CHO, 20% PTN suplementada com probiótico EcN-NAPE, em comparação com uma dieta 60% LIP, 20% CHO, 20% PTN com apenas EcN, por 12 semanas, em 40 ratos da raça C57BL6. A dieta com EcN-NAPE melhorou o perfil da microbiota e demonstrou efeito protetor aumentando a sensibilidade insulínica, porém, o peso não reduziu ao término da intervenção.

Wang et al, 2014^[35], testaram uma dieta com 60% LIP, 20% CHO, 20% PTN suplementada com 250mg de fitoterápico *Flos Lonicera* fermentado e não fermentado, em 48 ratos Sprague-Dawley pelo período de 8 semanas. Ao término da intervenção o fitoterápico aumentou a razão entre os filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes* além de, reduzir o peso e gordura abdominal dos animais.

Frederique Respondek et al, 2013^[24], verificaram os efeitos de uma intervenção com 26,3% CHO, 26,2% PTN, 34,9 LIP suplementada com 10 % de Frutooligossacarídeos (FOS), em comparação com uma dieta sem FOS, em 48 ratos C57BL / 6J pelo período de 7 semanas. A dieta com 10% de FOS, gerou modificação na razão dos filos da microbiota, elevou o filo Firmicutes e Actinobactérias, porém, não foi capaz de evitar a elevação do peso e do % de gordura corporal, e a redução dos níveis de leptina e adiponectina.

Parks et al, 2013^[21], avaliaram pelo período de 16 semanas, os efeitos de uma dieta com 16,8% PTN, 31,8% LIP, 51,4% CHO, 25% sacarose, em 100 ratos machos de raça pura. A dieta elevou o peso e o percentual de gordura corporal dos animais, além de, elevar a diversidade da microbiota intestinal e a razão dos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*.

Miyazawa et al, 2015^[18], verificaram os efeitos de uma dieta com 42% CHO, 23% PTN, 35% LIP, 6,6% fibras com suplementação de 10mg de probiótico *Lactobacillus rhamnosus GG*, pelo período de 8 semanas em 40 ratos da raça C57BL/6J. Ao final da intervenção ocorreu elevação do peso e do tecido adiposo, elevação do gênero Lactobacilales e redução dos níveis de marcadores inflamatórios.

No experimento de Seo et al, 2015^[28], foi estudado o papel do chá verde fermentado- 500 mg (CVf), por 8 semanas em 40 ratos da raça C57BL/6J juntamente com uma dieta com 24% PTN, 41% CHO, 24% LIP,. A intervenção reduziu a razão *Firmicutes* e *Bacteroidetes*, o ganho de peso, marcadores inflamatórios e resistência insulínica.

Wang et al, 2015^[36], analisaram os efeitos de uma dieta com CHO 20%, PTN 20%, LIP 60%, 0.75 mg LPS, 250 mg de fitoterápico *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* fermentado (fRAM), por 8 semanas em ratos da raça Sprague-Dawley. O fitoterápico apresentou redução de gordura corpora, redução da inflamação e elevou a razão entre os filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*.

Alteração de peso e Desfechos Clínicos

Parâmetros antropométricos como, IMC, circunferência da cintura, peso, relação cintura/quadril, percentual de gordura corporal foram utilizados para a análise da composição corporal. Após as intervenções, cerca 33,3 % dos estudos foram efetivas para promover redução no peso ou outro parâmetro na composição corporal.

A maioria dos estudos (60 %) avaliou sensibilidade insulínica e quase metade demonstrou alguma melhora nos níveis de insulina plasmática, após, melhora no perfil da microbiota intestinal. Alguns estudos também avaliaram marcadores inflamatórios como TNF- α (Fator de Necrose Tumoral alfa), IL-6 (Interleucina 6), Proteína C Reativa (PCR), sendo que 26,6 % dos trabalhos evidenciaram uma redução significativa de algum destes marcadores, após as intervenções com prebióticos e/ou probióticos.

Análise da Microbiota Intestinal

A análise da microbiota intestinal deu-se em todos os estudos, a partir de amostras fecais dos pacientes e/ou animais. Para analisar a microbiota 8 artigos utilizaram o método 16s RNAr sequenciamento de genes (34, 27, 9, 3, 7, 12, 5, 21), 1 FISH (25), 2 qPCR + 16s RNAr (18, 28), 1 TGGE + FISH + 16s RNAr (24), 1 DGGE + qPCR (29), 1 16s RNAr + qPCR + DGGE (36) e 1 PCR + DGGE (35).

A razão dos filos de bactérias intestinais sofreram alterações após as intervenções, isso foi demonstrado em 100 % dos trabalhos. A diversidade da microbiota não sofreu alteração em todos os estudos, sendo observado aumento da diversidade microbiana em cerca de ¼ deles, especialmente nas intervenções à base de restrição calórica ou após consumo de prebiótico.

DISCUSSÃO

O presente estudo revisou as possíveis associações entre modulação da microbiota e alterações no peso corporal. Quanto às intervenções dietéticas apresentadas, diferentes componentes da dieta foram avaliados: prebióticos, probióticos e fitoterápicos. A intervenção mais recorrente entre os ensaios clínicos foi com prebióticos, com efeitos positivos na modificação do microambiente intestinal, incluindo alterações na diversidade e mudanças na razão entre os filos *Bacteroidetes* e *Firmicutes*. Entretanto, nem sempre essas alterações foram acompanhadas de redução no peso corporal.

Os prebióticos, especialmente a lactulose, pectina, inulina, oligossacarídeos, gomas, polissacarídeos indigeríveis e não amilosos, são componentes alimentares não digeríveis que estimulam o crescimento e atividade de algumas populações de bactérias no intestino [10]. Já foi demonstrado forte estímulo do gênero *Bifidobacterium* com o consumo de prebióticos, associado com redução do pH intestinal e diminuição de bactérias patogênicas [11].

Pode-se dizer que a modulação da microbiota através do uso de prebióticos ocorre de maneira indireta, uma vez que os produtos decorrentes da sua degradação irão promover um ambiente mais favorável para o crescimento seletivo de determinadas bactérias. Dentre os mecanismos envolvidos, vale ressaltar o efeito protetor contra a endotoxemia associada à obesidade, favorecendo a redução do peso e elevação da saciedade [20]. As fibras, especialmente as do tipo solúvel, apresentam diversos efeitos fisiológicos, como, retardamento do esvaziamento gástrico, redução da difusão da glicose e acesso da alfa amilase ao seu substrato. Por outro lado, fibras insolúveis induzem a maior saciedade por meio de suas propriedades físicas intrínsecas, modulando a função motora do estômago, e alterando a secreção de hormônios peptídicos intestinais [6]. Nesse sentido, essa modulação da microbiota estaria associada com redução de risco de desenvolver doenças crônicas, como, diabetes, doenças cardiovasculares, obesidade e câncer [15;30].

Alguns dos trabalhos revisados mostraram efeitos positivos através da modulação direta da microbiota por meio do uso de probióticos, que são microrganismos vivos, que quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro. A influência benéfica dos probióticos sobre a microbiota intestinal engloba fatores como efeitos antagônicos, competição e efeitos imunológicos, resultando em um aumento da resistência contra patógenos [26]. Os probióticos auxiliam a recompor a microbiota intestinal, através da adesão e colonização da mucosa intestinal, ação esta que impede a adesão e subsequente produção de toxinas ou invasão das células epiteliais (dependendo do mecanismo de patogenicidade) por bactérias patogênicas, tendo impacto direto na permeabilidade intestinal [26].

Intervenções com restrição calórica também se mostraram efetivas para modificação da microbiota intestinal. O consumo de dietas hipocalóricas tem sido relacionado com a elevação da diversidade de bactérias e índices de ácidos graxos de

cadeia curta, além de melhorar a sensibilidade insulínica [2]. A microbiota intestinal contribui para a metabolização de nutrientes e vitaminas essenciais para a vida do hospedeiro, contribuindo para a obtenção de energia a partir dos alimentos [31].

Já nos estudos experimentais, onde a obesidade foi induzida através da dieta hiperlipídica ou com elevado consumo de carboidratos simples, foi observada alteração na razão de filos de bactérias com aumento nos percentuais de gordura corporal [21]. O filo que mais se correlacionou com a elevação do peso corporal, foi o filo *Firmicutes* seguido de *Actinobactérias* e *Próteobactérias* [5;18;21;24;28;35;36]. Por outro lado, a utilização de fitoterápicos foi efetiva para redução do peso corporal, resistência insulínica, esteatose hepática e gordura abdominal, sugerindo um efeito protetor para comorbidades associadas à obesidade [35;36].

Evidências sugerem que alimentos com altas concentrações de gordura saturada e poli-insaturadas, estimulam o crescimento de bactérias do filo *Firmicutes*, enquanto o consumo de frutas e verduras cria um ambiente desfavorável para proliferação deste filo [3]. Em vista a estas considerações, nota-se que na maioria dos estudos em que o consumo de frutas e verduras foram reduzidos, o percentual de gordura e IMC eram mais elevados e os percentuais de *Bacteróides* eram menores dos que os *Firmicutes*.

Observa-se que existe uma rápida adaptação da microbiota após o início das intervenções dietéticas, podendo gerar modificações no perfil antropométrico e no quadro clínico dos indivíduos. O que ainda não se sabe, é por quanto tempo persiste o efeito de modulação do microambiente intestinal após o fim da intervenção ou da exclusão do componente dietético. Alguns estudos apontam uma tendência para que ocorra um rearranjo da microbiota e retorno ao status inicial, pré-intervenção, com consequente retorno aos parâmetros antropométricos e clínicos iniciais associados com a obesidade [38;7]. Nesse sentido, tende-se a supor que o tratamento da obesidade pela modulação da microbiota teria que ocorrer de maneira contínua, sendo incorporado à rotina do indivíduo.

Dentre as limitações deste estudo, foram incluídos nesta revisão apenas trabalhos que tenham avaliado as modificações na microbiota através de análise direta, ou seja, por amostras de fezes; não foram incluídos trabalhos que fizeram avaliações indiretas, como por exemplo, por metabolomas.

As intervenções que modulam a microbiota intestinal foram principalmente a partir de prebióticos, mostrando muitas vezes resultados animadores para o manejo adjuvante da obesidade, com impacto na melhora dos níveis de insulina, diminuição de marcadores inflamatórios e IMC. Porém, os estudos são heterogêneos e utilizam diferentes doses, tempo de intervenção e técnicas de avaliação da microbiota, o que dificulta uma análise mais conclusiva e definitiva. Nesse sentido, são necessários mais estudos para determinar as relações de causa e efeito e que detalhem os mecanismos envolvidos nesse complexo sistema que engloba microbiota intestinal, obesidade e dietas.

REFERÊNCIAS

1. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174–80.
2. Basain Valdés JM, Valdés Alonso M del C, Miyar Pieiga E, Linares Valdés H, Martínez Izquierdo A. Alteraciones en la microbiota intestinal por la dieta y su repercusión en la génesis de la obesidad . Vol. 19, MEDISAN . scielocu ; 2015. p. 1536–46.
3. Brahe LK, Le Chatelier E, Prifti E, Pons N, Kennedy S, Blædel T, et al. Dietary modulation of the gut microbiota--a randomised controlled trial in obese postmenopausal women. *Br J Nutr*. 2015;114(3):406–17.
4. Caricilli AM, Saad MJA. Gut microbiota composition and its effects on obesity and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(4).
5. Chen Z, Stephen Davies S, Guo L, Zhang Y, Stien X, Coulon D. Incorporation of Therapeutically Modified Bacteria into Gut Microbiota Prevents Obesity. *Free Radic Biol Med*. 2014;53(8):3391–406.
6. Dall; Alba V, de Azevedo MJ. Papel das Fibras Alimentares Sobre o Controle Glicêmico, Perfil Lipídico e Pressão Arterial em Pacientes com Diabetes Melito Tipo 2. *Clin Biomed Res Vol 30, No 4 Espec Diabetes Melito*. 2010.
7. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, Kramer KM, Meile T, Königsrainer A, et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
8. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut Microbiota and Its Possible Relationship With Obesity. *Mayo Clin Proc*. 2016 Oct 12;83(4):460–9.
9. Fernandez-Raudales D, Hoeflinger JL, Bringe NA, Cox SB, Dowd SE, Miller MJ, et al. Consumption of different soymilk formulations differentially affects the gut microbiomes of overweight and obese men. *Gut Microbes*. 2012;3(6):490–500.
10. Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(6).
11. Gullón P, González-Muñoz MJ, Parajó JC. Manufacture and prebiotic potential of oligosaccharides derived from industrial solid wastes. *Bioresour Technol*. 2011 May;102(10):6112–9.
12. Haro C, Montes-Borrego M, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gamez-Delgado F, Pérez-Martínez P, et al. Two healthy diets modulate gut microbial community improving insulin sensitivity in a human obese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(1):233–42.
13. Hemarajata P, Versalovic J. Effects of probiotics on gut microbiota: mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013 Jan;6(1):39–51.

14. Hill JO. Understanding and Addressing the Epidemic of Obesity: An Energy Balance Perspective. *Endocr Rev.* 2006 May 25;27(7):750–61.
15. Jonnalagadda SS, Harnack L, Hai Liu R, McKeown N, Seal C, Liu S, et al. Putting the Whole Grain Puzzle Together: Health Benefits Associated with Whole Grains—Summary of American Society for Nutrition 2010 Satellite Symposium. *J Nutr.* 2011 May 30;141(5):1011S–1022S.
16. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Aug 2;102(31):11070–5.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009 Jul 21;339.
18. Miyazawa K, Yoda K, Kawase M, Harata G, He F. Influence of orally administered *Lactobacillus GG* on respiratory immune response in a murine model of diet-induced obesity. *Microbiol Immunol.* 2015;59(2):99–103.
19. Moraes ACF de, Silva IT da, Almeida-Pititto B de, Ferreira SRG. Microbiota intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(4):317–27.
20. Papatheanasopoulos A, Camilleri M. Dietary Fiber Supplements: Effects in Obesity and Metabolic Syndrome and Relationship to Gastrointestinal Functions. *Gastroenterology.* 2010 Jan 18;138(1):62–5.
21. Parks BW, Nam E, Org E, Kostem E, Norheim F, Hui ST, et al. Genetic control of obesity and gut microbiota composition in response to high-fat, high-sucrose diet in mice. *Cell Metab.* 2013;17(1):141–52.
22. Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I, et al. Factors Influencing the Composition of the Intestinal Microbiota in Early Infancy. *Pediatrics.* 2006;118(2):511–21.
23. Puupponen-Pimiä R, Aura A-M, Oksman-Caldentey K-M, Myllärinen P, Saarela M, Mattila-Sandholm T, et al. Development of functional ingredients for gut health. *Trends Food Sci Technol.* 2002 Jan;13(1):3–11.
24. Respondek F, Gerard P, Bossis M, Boschat L, Bruneau A, Rabot S, et al. Short-Chain Fructo-Oligosaccharides Modulate Intestinal Microbiota and Metabolic Parameters of Humanized Gnotobiotic Diet Induced Obesity Mice. *PLoS One.* 2013;8(8).
25. Russell WR, Gratz SW, Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L, et al. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(5):1062–72.
26. Saad SMI. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. *Rev Bras Ciências Farm.* 2006;42:1–16.
27. Salonen A, Lahti L, Salojärvi J, Holtrop G, Korpela K, Duncan SH, et al. Impact of diet and individual variation on intestinal microbiota composition and fermentation products in obese men. *Isme J.* 2014;8(11):2218–30.

28. Seo D-B, Jeong HW, Cho D, Lee BJ, Lee JH, Choi JY, et al. Fermented Green Tea Extract Alleviates Obesity and Related Complications and Alters Gut Microbiota Composition in Diet-Induced Obese Mice. *J Med Food*. 2015;18(5):549–556.
29. Simões CD, Maukonen J, Scott KP, Virtanen KA, Pietiläinen KH, Saarela M. Impact of a very low-energy diet on the fecal microbiota of obese individuals. *Eur J Nutr*. 2014;53(6):1421–9.
30. Slavin J. Fiber and Prebiotics: Mechanisms and Health Benefits. *Nutrients*. 2013 Apr 22;5(4):1417–35.
31. Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*. 2012 Sep 13;489(7415):242–9.
32. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027–131.
33. Vijay-Kumar M, Aitken JD, Carvalho FA, Cullender TC, Mwangi S, Srinivasan S, et al. Metabolic Syndrome and Altered Gut Microbiota in Mice Lacking Toll-Like Receptor 5. *Science*. 2010 Apr 9;328(5975):228–31.
34. Vitaglione P, Mennella I, Ferracane R, Rivellese AA, Giacco R, Ercolini D, et al. Whole-grain wheat consumption reduces inflammation in a randomized controlled trial on overweight and obese subjects with unhealthy dietary and lifestyle behaviors: role of polyphenols bound to cereal dietary fiber. *Am J Clin Nutr*. 2015 Feb 1
35. Wang JH, Bose S, Kim GC, Hong SU, Kim JH, Kim JE, et al. Flos Lonicera ameliorates obesity and associated endotoxemia in rats through modulation of gut permeability and intestinal microbiota. *PLoS One*. 2014;9(1).
36. Wang J-H, Bose S, Kim H-G, Han K-S, Kim H. Fermented *Rhizoma Atractylodis Macrocephalae* alleviates high fat diet-induced obesity in association with regulation of intestinal permeability and microbiota in rats. *Sci Rep*. 2015;5:8391.
37. WHO.[Internet]. 2015 [cited 2016 Oct 12]. Available from: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>.
38. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, et al. Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1635–8.

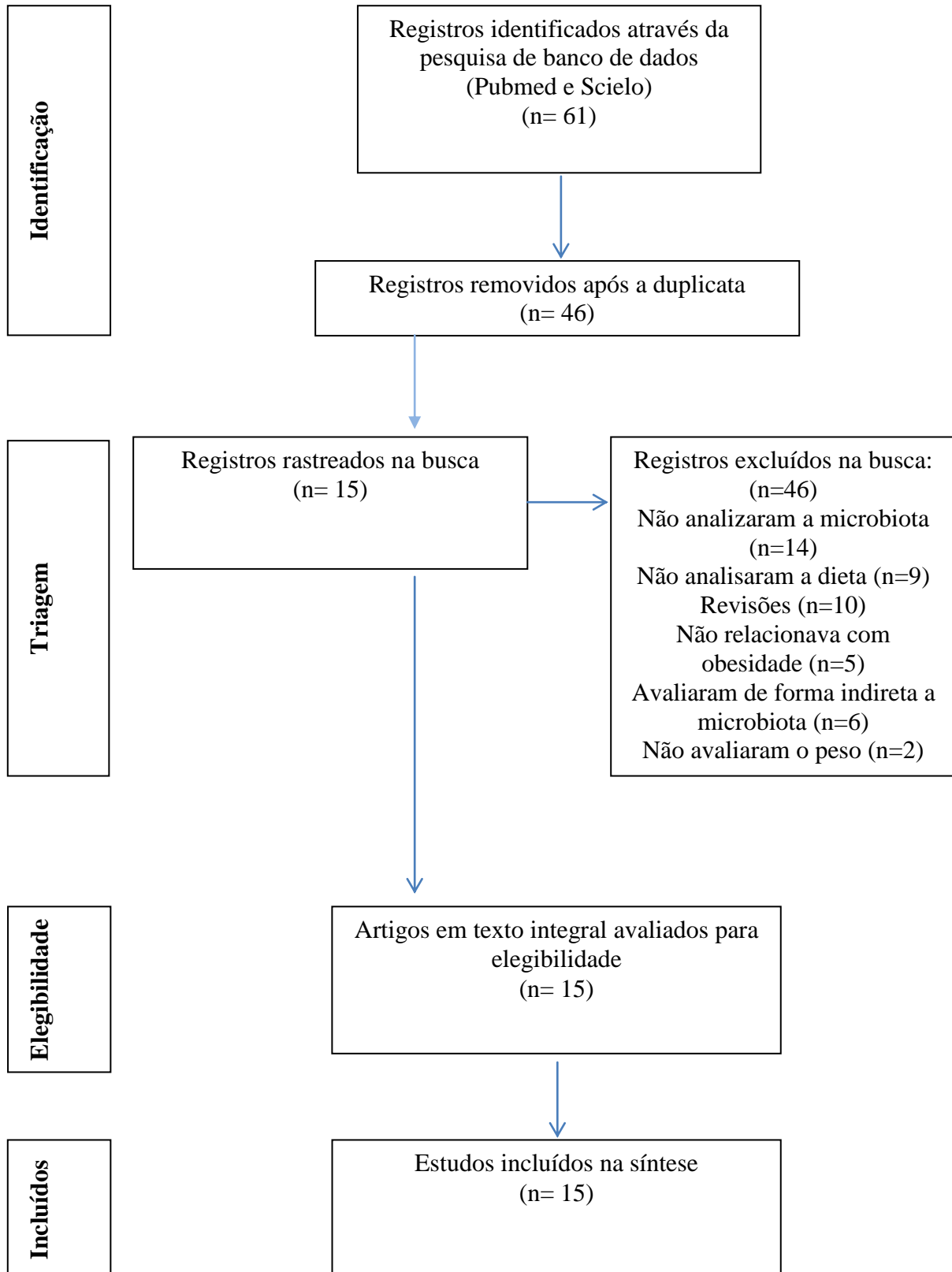
Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção dos artigos

Tabela 1: Características dos Ensaio Clínicos que avaliaram o impacto de intervenções dietéticas na microbiota intestinal e parâmetros clínicos de pacientes com sobrepeso ou obesidade

Autor e Ano	População estudada	Tipo e tempo de intervenção	Caracterização dos grupos e da dieta	Metodologia de análise da microbiota	Desfecho na microbiota pós intervenção	Desfecho clínico na obesidade pós intervenção	Achado principal pós intervenção
Vitaglioe et al, 2015^[34]	23 ♂ e 45 ♀ com sobrepeso e obesidade	Fibras 8 semanas	C= (n= 32): 60g de produtos de trigo refinado I= (n=36): 70g de produtos de trigo integrais	16S rRNA	↑bacteroidetes ↑firmicutes ↓clostridium. ↑diversidade	↓ TNF-α ↑ ácido ferúlico (antioxidante) ↑ IL-10	Dieta rica em fibras: ↓ inflamação ↑ diversidade mesmo sem perda de peso significativa
Salonen et al, 2014^[27]	14 ♂ obesos	Fibras (PNA ou AR) x Restrição Calórica 10 semanas	27.7 g PNA (1ª sem) Dieta AR: 16 g PNA + 25 g AR (2ª a 4ª sem) Dieta PNA: 42 g PNA + 2.5 g AR (5ª a 7ª sem) Restrição Calórica (8ª a 10ª sem)	16S rRNA	Dieta AR: ↓ diversidade ↓ Firmicutes ↑Proteobactérias. Dieta PNA: ↑ firmicutes ↓Proteobactérias. Dieta de Restrição Calórica: ↑ diversidade ↑ índices de AGCC	Restrição Calórica: ↑ SI	Dieta AR ↓ diversidade Dieta de Restrição Calórica: ↑ diversidade ↑ índices de AGCC ↑ SI
Simões et al, 2014^[29]	10 ♀ e 6 ♂ obesos.	Dieta hipocalórica 6 semanas	Dieta Hipocalórica 800 kcal 33,5% CHO 45% PTN 10,6 % LIP 22g fibra. 6 semanas	qPCR; DGGE.	↓ Firmicutes ↓Actinobactéria ↑ Bacteróides Após 6 semanas ↑ Firmicutes ↑Actinobactérias	↓ de Peso	modificação na razão dos filios, sem ↑ da diversidade ↓ de peso

<p>Fernandez-Raudales et al, 2012^[9]</p>	<p>64 ♂ com sobrepeso e obesidade.</p>	<p>Leites com diferentes teores de conglicina e glicina</p> <p>12 semanas</p>	<p>Leite de soja de baixa glicina (SBG) (n=19) 49.5% β-conglicinina 6% glicinina</p> <p>Leite de soja convencional (S) (n=23) 26.5% β-conglicinina 38.7% glicinina</p> <p>Leite Bovino (B) (n=22) 0% β-conglicinina 0% glicinina</p>	<p>16s RNAr</p>	<p>↑ nº total de bactérias após consumo de SBG, S e B.</p> <p>SBG: ↑ Bacteroides-Provotella ↓ Bifidobactérias ↑ Proteobactérias ↓ diversidade ↓ Firmicutes/Bacteroidetes</p> <p>S: ↓ Bifidobactérias ↑ Proteobactérias ↓ diversidade ↓ Firmicutes/Bacteroidetes</p> <p>B: ↑ Lactobacilos ↑ Proteobactérias ↓ diversidade</p>	<p>SBG e S: ↓ diversidade</p>	<p>↓ diversidade sem alteração de IMC</p>
<p>Russell et al, 2011^[25]</p>	<p>17 obesos</p>	<p>9 semanas</p> <p>Dieta HPLC (hiperproteica e baixo carboidrato + PNA)</p> <p>Dieta HPMC (hiperproteica e médio carboidrato)</p>	<p>HPLC 5% CHO 29% PTN 66% LIP 9 g (PNA) 4 semanas</p> <p>HPMC 35% CHO 28%</p>	<p>FISH</p>	<p>HPLC ↓ Firmicutes ↓ 7% Bacteroidetes ↓ de bactérias totais ↓ AGCC ↑ AGCR (isovalerato e isobutirato)</p> <p>HPMC ↓ 3% Bacteroides</p>	<p>Nenhuma das dietas alterou o peso e/ou o IMC.</p>	<p>↓ número total de bactérias Peso não modificou</p>

		+ PNA) Dieta de manutenção: 50% CHO + 13% PTN + 37% LIP + 21 g (PNA) por 1 semana.	PTN 37% LIP 13 g (PNA) 4 semanas.		↓ de bactérias totais ↑ AGCR Número total de bactérias foi maior na Dieta de manutenção.		
Brahe et al, 2015^[3]	53 ♀ com sobrepeso e obesidade.	Prebiótico x Probiótico 6 semanas	Grupo Probiótico: (n= 18) Lactobacillus paracasei F19 Grupo Prebiótico: (n = 19) Flaxseed mucilage Grupo Placebo: (n=19) (maltodextrina pura)	16s RNAr	Probiótico: ↑ Firmicutes. Prebiótico: ↓ Firmicutes, ↑ Bacteroidetes ↑ Proteobactérias. Placebo: ↓ Firmicutes.	Prebiótico: ↑ SI ↓ Peptideo C.	Prebiótico: ↑ da SI Alteração na razão de filios
DammsMachado et al, 2015^[7]	10 ♀ obesas	Programa de perda de peso (PPP) 12 semanas x Dieta Restrição Calórica (RC) pós cirurgia bariátrica 12 semanas	PPP: Dieta hipocalórica (fórmula) 800 kcal 35% PTN 50% CHO 15% LIP x RC: 800 kcal 40% CHO 40% PTN 20% LIP	16s RNAr	PPP: ↓ % bacteroidetes. ↑ % de firmicutes. RC ↑ % bacteroidetes. ↓ % firmicutes.	RC ↓ Peso e o IMC.	RC: ↓ peso ↓ IMC

Haro et al^[12] 2016	20 ♂ obesos com doença arterial coronariana	48 semanas Dieta hipolipidica e rica em carboidratos complexos (DHLCC) x Dieta mediterrânea (DMED)	DHLCC: 28% LIP 12% MUFA. DMED: 35% LIP 22% MUFA.	16s RNAr	DHLCC ↑ Bacteroidetes ↓ Firmicutes. DMED ↑ Bacteroidetes ↑ Firmicutes	DHLCC e DMED ↑ SI	↑ SI
---	--	---	---	----------	--	-------------------------	------

ECR- Ensaio Clínico Randomizado; IL-10 – Interleucina 10; TNF- α - Fator de Necrose Tumoral alfa; RC- Restrição Calórica; PPP – Programa de Perda de Peso; PNA- Polissacarídeos Não Amiláceos; AR- Amido Resistente; AGCC- Ácido Graxo de Cadeia Curta; AGCR – Ácido Graxo de Cadeia Ramificada; SBG- Leite de Soja de Baixa Glicina; B- Leite Bovino; S- Leite de Soja; HPLC- Hiperproteica e baixo carboidrato; HPMC- Hiperproteica e médio carboidrato; DMED- Dieta Mediterrânea; DHLCC- Dieta Hipolipidica rica em Carboidratos Complexos; ♂- Homens, ♀- Mulheres; SI- sensibilidade insulínica.

Quadro 2: Principais achados sobre microbiota, alteração de peso e desfechos clínicos dos ensaios clínicos incluídos.

Autor, ano	Intervenção	Alteração na diversidade da microbiota	Alteração na razão de filós	Diminuição de peso	Diminuição da inflamação	Melhora na sensibilidade insulínica
Vitaglione et al, 2015^[34]	Fibras Insolúveis (produtos de trigo integrais)	Sim ↑ diversidade	Sim	Não	Sim	Sim
Salonen et al, 2014^[27]	Restrição calórica	Sim, ↑ diversidade	Sim	Não	NA	Sim
Simões et al 2014^[29]	Restrição calórica	Não	Sim	Sim	NA	NA
Fernandez-Raudales et al, 2012^[9]	Diferentes tipos de leite (soja com e sem conglicina e bovino)	Sim, ↓ diversidade	Sim	Não	NA	NA
Russell et al, 2011^[25]	Restrição de carboidrato	NA	Sim	Não	NA	NA
Brahe et al, 2015^[3]	Prebiotico	Não	Sim	Não	Não	Sim
DammsMachado et al, 2015^[7]	Restrição Calórica pós cirurgia bariátrica	NA	Sim	Sim	NA	Não
Haro et al, 2016^[12]	DMED e DHLCC	Não	Sim, ambas alteraram a razão dos filós.	Não	NA	Sim

NA- Não Avaliado; DMED- Dieta Mediterrânea; DHLCC; Dieta hipolipídica rica em carboidratos complexos.

Tabela 2: Características dos estudos experimentais que avaliaram o impacto de intervenções dietéticas na microbiota intestinal e parâmetros clínicos em modelos animais de sobrepeso ou obesidade.

Autor e Ano	População Estudada	Tipo e Tempo de Intervenção	Caracterização dos grupos/Intervenção Dietética	Metodologia de análise da microbiota	Desfecho na microbiota	Desfecho clínico na obesidade	Achado principal pós intervenção
Chen et al, 2014^[5]	40 ratos C57BL6	NAPE. NAPE_EcN + Dieta Hiperlipídica 12 semanas	Dieta controle: 60% LIP, tratados com água Dieta NAPE-EcN: 60% LIP + NAPE-EcN Dieta EcN 60% LIP + EcN	16s RNAr.	Dieta NAPE-EcN e Dieta EcN: ↓ % Firmicutes ↑ % Bacteroidetes	Dieta NAPE-EcN: ↓ 20% gordura ↓ RI ↓esteatose hepática	NAPE- EcN: ↓ esteatose hepática ↓ RI
Wang et al, 2014^[35]	48 ratos Sprague-Dawley	Fitoterápico (<i>Flos lonicera</i>) + Dieta Hiperlipídica 8 semanas	Dieta Controle- sem fitoterápico Dieta Intervenção: Dieta + 250 mg Flos lonicera não fermentada ou fermentada	DGGE + PCR	Dieta com fitoterápico ↑Bacteroidetes, ↑Firmicutes, ↑ razão Bacteroidetes / Firmicutes.	Dieta com fitoterápico: ↓ Peso corporal, ↓ Gordura abdominal.	Dieta com fitoterápico: ↓ peso corporal ↓ gordura abdominal Promoveu alteração na razão de filós

Frederique Respondek et al, 2013^[24]	48 Ratos C57BL / 6J	FOS + Dieta Hiperlipídica 7 semanas	Dieta controle (DC) 3,84 kcal 67,3g CHO 19,2g PTN 4,3g LIP Dieta Hiperlipidica (DH) 5,24 kcal 26,3g CHO 26,2g PTN 34,9g LIP. Dieta Hiperlipidica + 10% FOS (DHFOS) 5,24 kcal 26,3g CHO 26,2g PTN 34,9g LIP	FISH + TTGE+ 16s RNAr	DHFOS: ↑Firmicutes ↑Actinobactérias DC E DH ↓Firmicutes ↓Actinobactérias	DHFOS: ↑ Peso, ↑ % Gordura ↓Adiponectina ↓ Leptina	DHFOS Parece modificar metabolismo e microbiota, ↓ Leptina ↓ Adiponectina ↑ % Gordura
Parks et al, 2013^[21]	100 ratos ♂	Dieta Hiperlipídica e rica em carboidratos simples (DHCS) 16 semanas	Controle ração padrão 6% LIP ad libitum DHCS 16,8% PTN 31,8% LIP 51,4% CHO, 25% sacarose	16s RNAr	DHCS ↑Firmicutes ↑Verrucomicrobia ↑Actinobactéria ↑Proteobactérias ↑Tenericutes ↓Bacteroidetes	DHCS ↑ % gordura corporal. Correlação positiva entre % gordura corporal e abundância de firmicutes.	DHCS ↑ % gordura corporal Modificou diversidade da microbiota

Miyazawa et al, 2015^[18]	40 ratos da raça C57BL/6J	Probiótico + Dieta Hiperlipídica 8 semanas	DH: 42% CHO 23% PTN 35% LIP 6,6% fibras Intervenção (LGG) DH + 10 mg LGG suspenso em 0,1 ml de soro fisiológico via oral. Controle (C) DH + 0,1 ml de soro fisiológico via oral.	qPCR + 16s RNAr	DH + LGG: ↑ Lactobacillales ↓ Clostridium subcluster XIVa.	DH + LGG: ↑ T Helper1 -Th1 ↑ tecido adiposo ↑ peso.	↑ Lactobacillales ↑ tecido adiposo ↑ peso.
Seo et al, 2015^[28]	40 ratos C57BL/6J	Chá Verde fermentado + Dieta Hiperlipídica 8 semanas	DH + CVf: 24% PTN 41% CHO 24% LIP 500 mg/kg CVf DH: 24% PTN 41% CHO 24% LIP Veículo dissolvido em 0.1% metilcelulose	qPCR + 16s RNAr	DH+CVf ↓ Firmicutes/Bacteroidetes. ↓ Bacteroides/Provetella.	DHL + CVf ↓ ganho de peso ↓ RI ↓ triglicerideo hepático ↓ IL-6 ↓ IL-1	Chá verde: ↓ Ganho de peso ↓ Marcadores inflamatórios ↓ RI

Wang et al, 2015^[36]	48 ratos Sprague-Dawley	Fitoterápico Rhizoma Atractylodis Macrocephalae (RAM) + Dieta Hiperlipídica 8 semanas	Grupos: DH: CHO 20% PTN 20% LIP 60% LPS: DH + 0.75 mg/kg of LPS uRAM: DH + 0.75 mg/kg of LPS + 250 mg/kg de uRAM fRAM: DH + 0.75 mg/kg of LPS + 250 mg/kg de fRAM	16s RNAr qPCR DGGE	DH e LPS: ↓Bacteroidetes/Firmicutes fRAM e uRAM: ↑Bacteroidetes/Firmicutes	fRAM: ↓ % de gordura total ↓ gordura abdominal massa corporal HDL ↓ TNF-α Proteína C Reativa ↓IL-6 uRAM: ↓ massa corporal ↓ gordura abdominal ↓ TNF-α ↓ IL-6	Fitoterápico: ↓ gordura ↓ inflamação Ambas elevaram a razão entre Bacteroidetes/Firmicutes
--	----------------------------	---	---	--------------------------	---	--	---

EcN- Escherichia Coli Nissle; NAPE- N-Acilsfosfatidiletanolamina; RI- Resistência Insulínica; DC- Dieta Controle; DH- Dieta Hiperlipídica; DHCS- Dieta hiperlipídica e rica em carboidratos simples; FOS- Frutooligossacarídeos; CVf- Chá Verde fermentado; Th1- T Helper1; fRAM- *Rhizoma Atractylodis Macrocephala* Fermentado; uRAM- *Rhizoma Atractylodis Macrocephala* Não Fermentado; TNF-α – Fator de Necrose Tumoral alfa; IL-6 – Interleucina 6; IL-1 – Interleucina 1; HDL – Lipoproteína de Alta Densidade; LGG – *Lactobacillus rhamnosus* GG; LPS- Lipopolissacarídeos.

Quadro 3: Principais achados sobre microbiota, alteração de peso e desfechos clínicos dos estudos experimentais incluídos.

Autor, ano	Intervenção	Alteração na diversidade da microbiota?	Alteração na razão de filos?	Diminuição de peso?	Diminuição da inflamação?	Melhora sensibilidade insulínica?
Chen et al, 2014 ^[5]	Dieta hiperlipídica + NAPE Escherichia Coli Nissle	NA	SIM ↓% firmicutes ↑% bacteroidetes.	NÃO	NA	SIM
Wang et al, 2014 ^[35]	Dieta hiperlipídica + Fitoterápico (<i>Flos lonicera</i>)	NA	SIM ↑firmicutes ↑bacteroidetes ↑ firmicutes/bacteroidetes	SIM	NÃO	NA
Frederique Respondek et al, 2013 ^[24]	Dieta hiperlipídica + FOS	NA	SIM ↑firmicutes ↑actinobactérias.	NÃO	NA	NÃO
Parks et al, 2013 ^[17]	Dieta hiperlipídica e rica em carboidratos simples.	SIM, ↑	SIM ↑ firmicutes/bacteroidetes.	NÃO	NA	NA
Miyazawa et al, 2015 ^[21]	Dieta hiperlipídica + Probiotico	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO
Seo et al, 2015 ^[18]	Dieta hiperlipídica + chá verde	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM
Wang et al, 2015 ^[28]	Fitoterápico (<i>Rhizoma Atractylodis Macrocephalae</i>)	NA	SIM	SIM	SIM	NA

NA – Não Avaliou; FOS- Frutooligossacarídeos; NAPE- N-Acilsfosfatidiletanolamin

8. CONCLUSÃO

As intervenções que modulam a microbiota intestinal, principalmente a partir de prebióticos, mostram resultados animadores para o manejo adjuvante da obesidade, impactando na melhora dos níveis de insulina, diminuição de marcadores inflamatórios e IMC. Porém, os estudos são heterogêneos e utilizam diferentes doses, tempo de intervenção e técnicas de avaliação da microbiota, o que dificulta uma análise mais conclusiva e definitiva. Nesse sentido, são necessários mais estudos para determinar as relações de causa e efeito e que detalhem os mecanismos envolvidos nesse complexo sistema que engloba microbiota intestinal, obesidade e dietas.