

**CURSO DE MEDICINA**

**ALICE ANDRADE VILAS BOAS LEMOS**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE O EQUILÍBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL MEDIADA POR MICROBIOMA EXÓGENO E DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

### SALVADOR - BA

**2023**

**ALICE ANDRADE VILAS BOAS LEMOS**

### ASSOCIAÇÃO ENTRE O EQUILÍBRIO DA MICROBIOTA INTESTINAL MEDIADA POR MICROBIOMA EXÓGENO E DOENÇAS CARDIOMETABÓLICAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Projeto de pesquisa apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no quarto ano de medicina.

Orientador(a): Ana Marice Teixeira Ladeia

### SALVADOR

**2023**

### AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, por toda proteção, força e benção durante minha vida, me guiando e tranquilizando.

Agradeço aos meus pais, Egberto e Fabiane, por todo amor, cuidado, dedicação, luta e por serem meu porto seguro e referências em todos os momentos.

Agradeço à minha família e aos meus amigos e amigas, que dividem comigo todos meus medos, tristezas e frustrações e multiplicam as minhas alegrias, comemoram as minhas conquistas e me apoiam nos meus maiores sonhos.

Agradeço aos meus professores e, em especial, à minha orientadora Ana Marice Teixeira Ladeia por ter aceitado me orientar, por todos os ensinamentos e pela disponibilidade e atenção.

Agradeço, enfim, à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, por se preocupar com seus alunos para que se tornem profissionais capacitados e humanizados.

### RESUMO

**Contexto:** A microbiota intestinal é relacionada a múltiplas funções endócrinas, imunológicas, inflamatórias e neurológicas, constituindo uma comunidade complexa que interage com o hospedeiro para modular processos biológicos essenciais à saúde, sendo indicadores gerais de saúde. A disbiose intestinal está relacionada a obesidade, diabetes e esteatose hepática gordurosa não alcóolica (DHGNA), compartilhando mecanismos fisiopatológicos semelhantes à fatores de risco cardiovasculares. Estratégias para manipular a microbiota intestinal têm se tornado mecanismos atraentes pelos quais podemos prevenir doenças relacionadas à composição microbiana alterada. **Objetivo:** compreender o comportamento da microbiota intestinal em doenças cardiometabólicas com o uso de microbioma externo. **Métodos:** foi realizada uma revisão sistemática de caráter clínico, seguindo orientações do PRIMSA, que possui como variáveis preditoras a composição da microbiota, assim como, sua concentração, e diabetes, obesidade e doença hepática gordurosa não alcoólica como variáveis dependentes. Foram excluídos estudos caracterizados como relatos de caso, séries de caso, revisões de literatura e revisões sistemáticas, bem como intervenções medicamentosas que modifiquem a microbiota, uso de prebióticos, fibras alimentares e simbióticos e estudos em animais, grávidas, crianças e neonatos. A extração de dados foi realizada de acordo com um formulário pré-definido e a análise da qualidade metodológica foi realizada através do CONSORT. Por tratar-se de uma revisão sistemática, o trabalho foi submetido na plataforma PROSPERO com registro CRD42023413728. **Resultados:** em busca pela combinação de termos, foram identificados 364 estudos na base de dados da Pubmed e a eles adicionados estudos identificados na Scielo e Cochrane. Através dos critérios de exclusão chegaram ao final 6 artigos selecionados para avaliação metodológica e inclusão na revisão sistemática. Esses seis estudos, no geral, mostraram um aumento na quantidade e diversidade da microbiota, o qual interfere nos marcadores de saúde cardiometabólicas, muitas vezes melhorando seus parâmetros de doença. Analisando os parâmetros de doença, o peso corporal e o IMC reduziram em quatro dos estudos analisados, o perfil lipídico apresentou melhora em cinco dos estudos, a glicose em jejum e níveis séricos de HbA1c revelaram uma redução em três dos artigos e os marcadores hepáticos reduziram em dois dos estudos. **Conclusão:** Os dados deste estudo evidenciam a correlação entre a mudança do perfil microbiótico com uso de microbiota externa e a melhora dos parâmetros de doença como obesidade, diabetes e esteatose hepática não alcoólica, representando repercussões que podem ser benéficas ao indivíduo. Portanto, os probióticos podem desempenhar um papel complementar no tratamento de doenças cardiometabólicas, sendo suas descobertas promissoras para fins de tratamentos futuros e sinergia com medicamentos.

**Palavras-chaves:** Microbiota intestinal, Diabetes, Obesidade, Doença gordurosa hepática não alcoólica.

### ABSTRACT

**Context:** The intestinal microbiota is related to multiple endocrine, immune, inflammatory and neurological functions, constituting a complex community that interacts with the host to modulate essential biological processes for health, serving as general health indicators. Intestinal dysbiosis is associated with obesity, diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), sharing pathophysiological mechanisms similar to cardiovascular risk factors. Strategies to manipulate the intestinal microbiota have become attractive mechanisms for preventing diseases related to altered microbial composition. **Objective:** To understand the behavior of the intestinal microbiota in cardiometabolic diseases through the use of an external microbiome. **Methods:** A clinical systematic review was conducted following PRISMA guidelines, with predictor variables being the composition and concentration of the microbiota, and diabetes, obesity, and non-alcoholic fatty liver disease as dependent variables. Studies characterized as case reports, case series, literature reviews, and systematic reviews, as well as medication interventions that modify the microbiota, the use of prebiotics, dietary fibers, symbiotics, and studies involving animals, pregnant women, children, and neonates, were excluded. Data extraction was performed using a predefined form, and methodological quality analysis was conducted following CONSORT guidelines. As this is a systematic review, the work was submitted to the PROSPERO platform with registration CRD42023413728. **Results:** A search for term combinations identified 364 studies in the PubMed database, with additional studies identified in Scielo and Cochrane. Through exclusion criteria, six articles were selected for methodological evaluation and inclusion in the systematic review. These six studies, in general, showed an increase in the quantity and diversity of the microbiota, which influenced cardiometabolic health markers, often improving their disease parameters. When analyzing disease parameters, body weight and BMI reduced in four of the studies analyzed, lipid profiles improved in five of the studies, fasting glucose and serum HbA1c levels showed a reduction in three articles, and liver markers decreased in two of the studies. **Conclusion:** The data from this study highlight the correlation between changes in the microbiota profile with the use of an external microbiota and the improvement of disease parameters such as obesity, diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease, representing potential benefits for individuals. Therefore, probiotics may play a complementary role in the treatment of cardiometabolic diseases, with promising findings for future treatments and synergy with medications.

**Keywords:** Intestinal microbiota, Diabetes, Obesity, Non-alcoholic fatty liver disease.

**SUMÁRIO**

[1 INTRODUÇÃO 7](#_Toc71751)

[2 OBJETIVO 8](#_Toc71752)

[2.1 GERAL 9](#_Toc71753)

[2.2 ESPECÍFICOS 9](#_Toc71754)

[3 REVISÃO DE LITERATURA 9](#_Toc71755)

[3.1 INFLUÊNCIA DOS FATORES DIETÉTICOS NA MICROBIOTA 9](#_Toc71756)

[3.2 MICROBIOMA NA REGULAÇÃO DA OBESIDADE E DIABETES 11](#_Toc71757)

[3.3 PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NA DHGNA 15](#_Toc71758)

[4 JUSTIFICATIVA 18](#_Toc71759)

[5 MÉTODOS 19](#_Toc71760)

[5.1 DESENHO DO ESTUDO 19](#_Toc71761)

[5.2 VARIÁVEIS DE INTERESSE 19](#_Toc71762)

[5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 20](#_Toc71763)

[5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO 20](#_Toc71764)

[5.5 ESTRATÉGIA DE BUSCA DE ARTIGOS 20](#_Toc71765)

[5.6 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DE DADOS 21](#_Toc71766)

[5.7 EXTRAÇÃO DE DADOS 21](#_Toc71767)

[5.8 ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA 21](#_Toc71768)

[5.9 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS 21](#_Toc71769)

[6 RESULTADOS 21](#_Toc71770)

[6.1 IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS 21](#_Toc71771)

[6.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO ESTUDOS 22](#_Toc71772)

[6.3 SÍNTESE DOS RESULTADOS 29](#_Toc71773)

[6.4 ANÁLISE DA QUALIDADE DOS ESTUDOS 34](#_Toc71774)

[7 DISCUSSÃO 35](#_Toc71775)

[8 CONCLUSÃO 38](#_Toc71776)

[9 REFERÊNCIAS 39](#_Toc71777)

# INTRODUÇÃO

A microbiologia surgiu em 1857 com experimentos do químico Louis Pasteur na fermentação como processo vivo hipotetizado pelo inventor do microscópio, Antonie Van Leeuwenhoek (1,2). A partir disso, os avanços nos métodos de sequenciamento genético contribuíram para a decodificação de genomas bacterianos de diferentes partes do corpo humano, base fundamental para a análise do microbioma humano. O microbioma adulto depende de múltiplos fatores, como sexo, índice de massa corporal, hábitos nutricionais e atividade física. A microbiota normal, portanto, tem sido relacionada a múltiplas funções: endócrina, sinalização neurológica, modificação da densidade mineral óssea, maturação do sistema imunológico, inibição de patógenos, síntese de vitaminas (K, B12 e folato), metabolismo de sais biliares e modulação de algumas drogas (3).

Dietas de estilo ocidental ou várias combinações de dietas ricas em gordura, têm efeitos profundos na composição da microbiota intestinal de animais e humanos, que muitas vezes se correlacionam com efeitos deletérios à saúde metabólica (4). O metabolismo de algumas bactérias pode facilitar a extração de calorias da dieta, aumentar a deposição de gordura no tecido adiposo, exacerbar processos inflamatórios hepáticos e fornecer energia e nutrientes para o crescimento e proliferação microbiana (5,6). Pessoas obesas tendem a ter uma proporção maior de genes que codificam funções de transporte de membrana e que estão envolvidos na produção de butirato, enquanto os genes relacionados ao cofator, vitaminas e metabolismo ou transcrição de nucleotídeos, frequentemente, apresentam-se reduzidos. A microbiota intestinal de camundongos obesos apresentou maior quantidade de genes que codificam enzimas envolvidas no metabolismo de carboidratos e maior capacidade de extrair energia da dieta e produzir AGCC (ácidos graxos de cadeia curta) quando comparado a camundongos não obesos. Além disso, camundongos livres de germes (GF) eram resistentes à obesidade e à insulina e protegidos contra intolerância à glicose induzidos pela dieta (4,6,7).

A disbiose intestinal (alterações na composição da microbiota intestinal) está relacionada ao desencadeamento de uma resposta inflamatória persistente de baixo grau em indivíduos obesos (4,6). Esse fator inflamatório desencadeante do aparecimento de resistência à insulina, obesidade e diabetes, é associado ao lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) (7,8). O sistema LPS/CD14 define o grau da sensibilidade à insulina e o aparecimento de diabetes e obesidade. Dessa forma, a principal consequência metabólica de uma dieta rica em gordura é o efeito lipotóxico prejudicando a ação da insulina e os mecanismos reguladores do peso corporal (8).

A DHGNA (doença hepática gordurosa não alcoólica) está associada à obesidade e compartilha mecanismos fisiopatológicos semelhantes à resistência à insulina, à diabetes mellitus tipo 2 e à fatores de risco cardiovascular (9,10). Ademais, acreditase que a microbiota intestinal desempenhe um papel na patogênese da NASH (esteato-hepatite não alcoólica) por grande efeito na digestão e absorção de nutrientes, participação no desenvolvimento e homeostase da imunidade geral do hospedeiro e por a influência na produção de hormônios intestinais, como GLP-1 (peptídeo 1 semelhante ao glucagon) (11). A prevalência de supercrescimento bacteriano intestinal e mudanças na composição da microbiota são maiores em pacientes com DHGNA do que em controles saudáveis, em que são correlacionados com aumento da permeabilidade intestinal e síndrome metabólica (9).

Dessa forma, camundongos geneticamente idênticos criados em ambientes diferentes e expostos a dietas ricas em gordura apresentam grandes diferenças na composição da microbiota intestinal que podem impactar no desenvolvimento de obesidade, hepatoesteatose, resistência à insulina e outros componentes da síndrome metabólica (5). Isso implica que o desenvolvimento de estratégias para manipular a microbiota intestinal por meio de mudanças relacionadas à dieta tornaram-se rapidamente mecanismos atraentes pelos quais podemos prevenir ou aliviar doenças que parecem surgir de uma composição microbiana alterada (4,5). A tradução do conhecimento gerado a partir dos estudos do microbioma e sua complexa interação com o hospedeiro, aliada à influência de fatores genéticos e epigenéticos, como recurso terapêutico representado no uso de probióticos, prebióticos e simbióticos, constitui um grande desafio (3). Este estudo, portanto, é de extrema importância para reunir evidências e esclarecer as principais questões da associação da microbiota intestinal e doenças cardiometabólicas.

# OBJETIVO

## GERAL

Compreender o comportamento da microbiota intestinal nas principais doenças cardiometabólicas com o uso de microbioma externo.

## ESPECÍFICOS

Avaliar a influência do uso externo de microbiota intestinal na obesidade. Identificar a ação da microbiota intestinal exógena no desenvolvimento de Doença hepática gordurosa não alcoólica.

Avaliar a relação entre diabetes mellitus e a microbiota intestinal exógena.

# REVISÃO DE LITERATURA

## INFLUÊNCIA DOS FATORES DIETÉTICOS NA MICROBIOTA

O microbioma intestinal humano engloba 10¹⁴ microrganismos residentes, incluindo bactérias, vírus, fungos e protozoários, que são comensais com o trato intestinal humano (12,13). Dentre estes microrganismos, a bactéria é o grupo mais bem estudado e será o foco principal desta revisão. Alguns dos gêneros de bactérias intestinais mais comumente encontrados ou reconhecidos em adultos são Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides, Clostridium, Escherichia, Streptococcus e Ruminococcus (14). O intestino humano é um biorreator com uma microbiota que normalmente engloba centenas ou milhares de táxons bacterianos, que pertencem predominantemente a dois filos: Firmicutes e Bacteroidetes (12,13). Essa “microbiota intestinal” constitui uma comunidade complexa que interage entre si e com o hospedeiro para modular processos biológicos essenciais à saúde.

A dieta tem um grande impacto na composição, diversidade e riqueza da microbiota intestinal, em que diferentes componentes da dieta moldarão as comunidades bacterianas intestinais de maneira dependente do tempo. Padrões alimentares de longo prazo, particularmente a ingestão de proteína e gordura animal (Bacteroides) versus carboidratos ou alimentos à base de plantas (Prevotella), estão associados aos chamados enterótipos (15,16). Os enterótipos são principalmente determinados pela composição de espécies e suas diferentes proporções de espécies que os compõe (14,17). A metagenômica havia identificado três grupos de variação no intestino humano, referidos como enterótipos: o primeiro enterótipo, rico em Bacteroides e baixo em Prevotella, é encontrado em indivíduos em uma dieta ocidental de longo prazo rica em proteína animal, o nutriente colina e a gordura saturada. O segundo enterótipo é rico em Prevotella, baixo em Bacteroides e associado a uma dieta baseada em vegetais rica em fibras, açúcares simples e compostos derivados de plantas. Embora menos distinto, um terceiro enterótipo potencial foi encontrado com uma população ligeiramente maior do gênero Ruminococcus dentro do filo Firmicutes (14,16,18). Substituição de uma dieta ocidental habitual por uma rica em fibras provocou alterações rápidas, dentro de 24 horas, e marcadas na composição da microbiota fecal, embora as mudanças tenham sido insuficientes para produzir uma ampla mudança do enterótipo Bacteroides para Prevotella (12,16). Essa dicotomia na razão Prevotella/Bacteroides também foi observada entre populações humanas industrializadas e não industrializadas, sugerindo que essas populações bacterianas são impulsionadas por diferenças de longo prazo na dieta, por exemplo, carne (impulsiona Bacteroides no Ocidente) e fibra alimentar (impulsiona Prevotella em populações não-ocidentalizadas) (15,16).

A diversidade microbiana central e a proporção de Firmicutes para Bacteroidetes são indicadores gerais de saúde e podem mudar com a idade, embora a variação interindividual seja grande e a qualidade da dieta e os fatores ambientais desempenhem um papel dominante (18). Documentação recente traz a ideia de que a composição bacteriana, como resultado da dieta, pode estar ligada a certas doenças, especificamente doenças que surgem devido à inflamação crônica de baixo grau, como diabetes tipo II. Uma dieta rica em proteína animal aumenta Bacteroides spp., Alistipes spp. e Bilophila spp., enquanto diminui as bactérias benéficas Lactobacillus spp., Roseburia spp. e E. rectale, afetando a diversidade bacteriana no microbioma intestinal (8,13,19–21). A típica “dieta ocidental”, composta por alimentos ricos em gordura e açúcar e pobres em fibras induzem a disbiose intestinal e se associa à inflamação crônica de baixo grau, à doença metabólica e à obesidade. Alterações da microbiota intestinal resulta, portanto, em um aumento dos lipopolissacarídeo microbiano (LPS), da trimetilamina (TMA) e de outros metabólitos, como os ácidos graxos de cadeia curta (AGCC). Esses fatores contribuem para a inflamação crônica do fígado e do tecido adiposo que está associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, insulina resistência e outras condições associadas à síndrome metabólica. (13,19,21,22).

## MICROBIOMA NA REGULAÇÃO DA OBESIDADE E DIABETES

O relatório global de nutrição de 2017 mostrou que 2 bilhões de adultos estão com obesidade e 41 milhões de crianças estão com sobrepeso em todo o mundo, com uma alta de 39,8% entre adultos nos EUA (2015 e 2016), garantindo o uso do termo

“epidemia” (23). O principal contribuinte para a obesidade e, potencialmente, para o desenvolvimento de diabetes tipo II, é o consumo de uma dieta rica em gordura, rica em açúcar e pobre em fibras. O alimento consumido afeta a composição bacteriana no microbioma intestinal, e o microbioma intestinal desempenha um papel vital na absorção de alimentos, extração de nutrientes e energia e inflamação de baixo grau, todos com potencial para levar à obesidade e ao diabetes tipo II (24).

A disbiose intestinal pode estar relacionada ao desencadeamento de obesidade e diabetes, caracterizados por resistência à insulina e à uma resposta inflamatória persistente de baixo grau em indivíduos obesos (4,18). As lipoproteínas são responsáveis pela absorção e transporte dos triglicerídeos da dieta, podendo, assim, iniciar um processo inflamatório que pode resultar na resistência à insulina, frequentemente observada na obesidade (8). Os lipopolissacarídeos (LPS) contêm lipídios A (padrão molecular associado ao patógeno), que podem atravessar a mucosa intestinal com o auxílio de quilomícrons ou devido ao aumento da permeabilidade intestinal. A partir disso, há uma quebra na barreira intestinal (junção de oclusão), resultando na translocação de LPS e, consequentemente, seu aumento circulante (8). Na circulação sistêmica, o LPS causa uma resposta imune inata no fígado e no tecido adiposo, ocorrendo a partir do complexo LPS/CD14 (8,25,26). Esse complexo se liga aos receptores Toll-like 4 (TLR4) nos macrófagos e no tecido adiposo, resultando na produção de proteínas pró-inflamatórias. As concentrações de LPS são baixas em pessoas saudáveis, mas podem atingir altas concentrações em indivíduos obesos e causar endotoxemia metabólica, a qual se relaciona ao desenvolvimento de resistência à insulina (4,8,18,21,22,25–27). Uma dieta rica em gordura de 4 semanas aumentou cronicamente a concentração plasmática de LPS em duas a três vezes o valor limite para endotoxemia metabólica e, também, aumentou a proporção de uma microbiota contendo LPS no intestino (8,18,21,22,26,27).

Além disso, o tipo de gordura também é um forte determinante da inflamação e da composição da microbiota intestinal. Os níveis séricos de lipopolissacarídeo eram maiores em camundongos alimentados com gordura saturada em comparação com aqueles alimentados com ácidos graxos poliinsaturados, indicando que fatores microbianos estão presentes na periferia que afetam a inflamação do tecido adiposo branco (4). Ratos alimentados com uma dieta suplementada com óleo de peixe são protegidos da obesidade e resistência à insulina, em que camundongos que consomem gordura saturada e recebem a microbiota daqueles alimentados com ácidos graxos poliinsaturados, também, estão protegidos demonstrando um efeito protetor da microbiota (4,12).

A microbiota intestinal tem sido implicada, também, no controle da ingestão alimentar e saciedade através da sinalização peptídica intestinal, onde os produtos bacterianos ativam as células enteroendócrinas modulando as moléculas de sinalização parácrinas produzidas por enterócitos (6). A microbiota intestinal pode aumentar a produção de certos AGCC, que demonstraram estar associados a um aumento na produção de peptídeo YY (PYY), grelina, insulina e peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1) e GLP-2 (6,28). O GLP-1 é conhecido por ter efeitos benéficos no metabolismo da glicose, e o GLP-2 demonstrou melhorar a integridade das junções estreitas epiteliais intestinais (6). Descobertas recentes revelaram que distúrbios na microbiota intestinal, seja por depleção de antibióticos ou consumo crônico de uma dieta rica em gordura, podem levar a uma interrupção circadiana local que promove ganho de peso ou fluxos anormais de glicose (22,29).

Os AGCCs são os produtos metabólicos finais da fermentação microbiana das fibras alimentares e apresentam um papel terapêutico potencialmente promissor na mitigação das consequências da dislipidemia de longa duração. O intestino humano não tem capacidade enzimática para quebrar certos alimentos, então, táxons únicos de bactérias anaeróbicas que residem no ceco e no intestino grosso podem fermentar essas fibras em uma ampla variedade de subprodutos. O mais estudado desses subprodutos são os SCFAs (ácidos graxos de cadeia curta), os quais mais abundantes no cólon humano são acetato, propionato e butirato. O acetato está em sua maior parte na circulação esplâncnica para ser oxidado pelo músculo ou usado pelos adipócitos para lipogênese e em menor quantidade, sendo convertido em butirato pelas bactérias luminais (22,30,31). A administração oral, mas não intravenosa, de butirato demonstrou atuar nos circuitos intestino-cérebro, diminuindo a ingestão de alimentos e prevenindo a obesidade induzida pela dieta, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e doença hepática gordurosa, além de promover a oxidação da gordura e ativar o tecido adiposo marrom. A descoberta de que o butirato melhora o metabolismo energético sem provocar efeitos nocivos sugere que a suplementação oral pode ser uma estratégia promissora para combater a doença cardiometabólicas (18). O butirato produzido por bactérias intestinais estava presente em menor quantidade em indivíduos obesos e regulava a homeostase energética estimulando os adipócitos a produzirem leptina e induzindo a secreção de GLP-1 pelas células L

(6).

Por fim, indivíduos, após 24 semanas de suplementação de propionato, experimentaram reduções de peso, de tecido adiposo abdominal e de gordura hepática e mantiveram a sensibilidade à insulina. Dessa forma, levanta-se a hipótese de que os efeitos hipolipemiantes de uma dieta rica em fibras eram o resultado da produção de SCFA (22). Camundongos livres de germes desenvolvem menos gordura corporal do que camundongos criados convencionalmente e camundongos livres de germes colonizados com a microbiota intestinal de camundongos convencionais, mesmo após aumentar sua ingestão de alimentos e diminuir sua taxa metabólica (4,28). Além disso, camundongos livres de germes colonizados com uma 'microbiota obesa' isolada de camundongos obesos, tiveram um aumento percentual maior na gordura corporal do que aqueles colonizados com uma 'microbiota magra', apesar de não haver diferenças significativas no consumo de energia ou gordura corporal inicial/peso entre os grupos (4). Isso demonstra que camundongos livres de germes eram resistentes à obesidade induzida por dieta (6,32). Assim, o perfil de ácidos graxos produzidos pode estar relacionado ao desenvolvimento da obesidade, contudo, as concentrações totais e relativas de SCFA dependem do local de fermentação, do carboidrato consumido e da composição da microbiota intestinal (6).

Outrossim, a microbiota intestinal pode favorecer a formação de ácidos biliares específicos que ativam os receptores TGR5. Além de sintetizar componentes de vitamina K e vitamina B, várias espécies pertencentes aos filos Firmicutes e Actinobacteria são produtoras de ácido linoleico conjugado (CLA) (6,33). As bactérias intestinais desidratam o ácido quenodesoxicólico e produzem ácido litocólico, que se liga ao TGR5 (34) e aumenta o gasto energético no tecido adiposo marrom e a secreção de GLP-1 por ativação nas células L intestinais, prevenindo a obesidade e a resistência à insulina (35). O CLA demonstrou ter propriedades anti-obesidade como: aumento do metabolismo e gasto energético, diminuição da adipogênese, diminuição da lipogênese e aumento da lipólise e apoptose dos adipócitos (6,33). Ao se ligar ao receptor TGR5, os ácidos biliares secundários reduziram a inflamação dos macrófagos e a captação de lipoproteínas (6,33,34).

Outro mecanismo centrado no intestino que pode levar ao dismetabolismo induzido por inflamação de baixo grau é o sistema endocanabinóide (ECB), o qual é expresso em tecidos que controlam o balanço energético (pâncreas, músculo, intestino, gordura, fígado e hipotálamo) e regula o comportamento alimentar e o metabolismo (6,22). Indivíduos obesos têm níveis aumentados de ECB no tecido adiposo e no plasma, em que o LPS bacteriano é conhecido por ser um potente estimulador da síntese de ECB. A modulação da microbiota intestinal ou a redução da ativação do CB1 melhora a integridade da barreira intestinal e reduz a endotoxemia metabólica, protegendo contra a obesidade, esteatose hepática e inflamação de baixo grau (6,36).

A endotoxemia metabólica aumentou a hiperplasia de adipócitos e o recrutamento de macrófagos para o tecido adiposo em uma via dependente de CD14 e aumentou a produção de activina A, que ativou a proliferação de células precursoras de adipócitos. O consumo de uma dieta hiperlipídica causou endotoxemia e favoreceu o desenvolvimento de doenças metabólicas, sugerindo que componentes das bactérias intestinais podem remodelar o tecido adiposo (37). O controle desse mecanismo pode prevenir o desenvolvimento da obesidade e suas comorbidades (6,22,36–38).

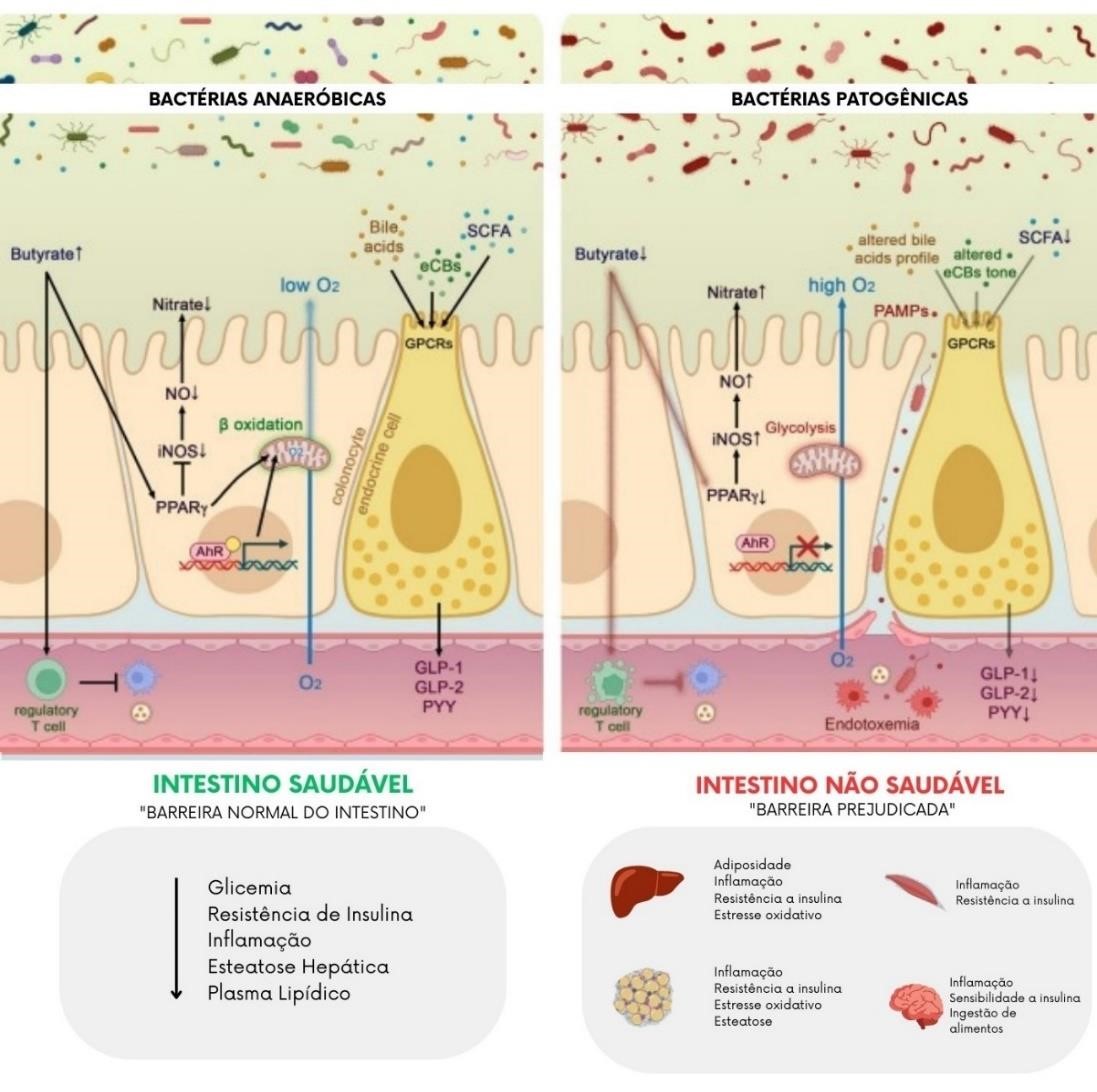


Figura 1 – A imagem da esquerda revela um ambiente microbiologiamente saudável, com elevada quantidade de butirato (ácido graxo de cadeira curta), o que promove a oxidação da gordura prevenindo a obesidade induzida pela dieta, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e doença hepática gordurosa. Além disso, a microbiota intestinal pode favorecer a formação de ácidos biliares os quais se ligam ao receptor TGR5 aumentando o gasto energético no tecido adiposo marrom e a secreção de GLP-1 por ativação nas células L intestinais, prevenindo a obesidade e a resistência à insulina. Outro mecanismo descrito na imagem é níveis aumentados de ECB reduzindo a ativação do CB1, melhorando a integridade da barreira intestinal, reduzindo a endotoxemia metabólica e protegendo contra a obesidade, esteatose hepática e inflamação de baixo grau. Já o lado direito da imagem, esses processos de proteção das doenças cardiometabólicas estão desregulados devido à um ambiente patogênico, favorecendo a adiposidade, inflamação, resistência insulínica, estresse oxidativo, esteatose e uma maior ingesta de alimentos.

## PAPEL DA MICROBIOTA INTESTINAL NA DHGNA

A análise metabolômica complementar permite que os pesquisadores se aprofundem na avaliação da funcionalidade quando combinada com a metagenômica. Essas ferramentas levaram à descoberta de grandes mudanças de composição na microbiota intestinal durante distúrbios metabólicos, como obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2 (DM2), dislipidemia e doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que sugerem seu envolvimento em sua fisiopatologia (22,27). A DHGNA é a manifestação hepática da síndrome metabólica, que engloba um espectro de patologias hepáticas que vão desde a esteatose simples até a esteato-hepatite não alcoólica (NASH). A NASH pode progredir para cirrose hepática, insuficiência hepática terminal e carcinoma hepatocelular (CHC) (39). Nesse interim, a microbiota disbiótica está envolvida na fisiopatologia da DHGNA por meio de vários mecanismos, incluindo a ativação de LPS e outros TLRs, conforme revisado anteriormente (27). Evidências crescentes indicam que a relação entre o microbioma intestinal, seus metabólitos derivados, o sistema imunológico e o fígado desempenha um papel fundamental na patogênese da DGHNA.

Um mecanismo patogênico é através da barreira de muco que separa fisicamente a microbiota do revestimento epitelial, proporcionando proteção contra uma resposta inflamatória exagerada. A maioria das interações com o hospedeiro é indireta e mediada por seus produtos metabólicos, também chamados de pós-bióticos, que são liberados durante a fermentação dos alimentos (9). A disfunção da barreira intestinal na forma de aumento da permeabilidade intestinal é o fator que facilita o influxo portal de PAMPs, por exemplo, LPS ou endotoxina e metabólitos derivados de microbioma para o fígado, desencadeando uma cascata pró-inflamatória que piora a inflamação hepática. A progressão da doença hepática crônica compensada para descompensada está associada a danos nos diferentes níveis de defesa intestinal, o que resulta em maior comprometimento funcional da barreira intestinal (9,40). Dados atuais indicam que uma dieta rica em gordura altera o microbioma, que por sua vez prejudica a barreira intestinal e a barreira vascular microbiana facilitando o influxo portal de produtos bacterianos e piorando a inflamação não hepática e anormalidades metabólicas (9). O fígado, como órgão de 'primeira passagem' exposto à maior concentração de produtos do sistema porta, como os PAMPs, é o mais vulnerável aos seus efeitos, principalmente se pré-condicionado por uma patologia subclínica, como o acúmulo de lipídios nos hepatócitos (9).

A DGHNA está relacionada com os ácidos biliares que, além de possuírem sua função na formação de micelas e absorção de vitaminas lipossolúveis e lipossolúveis, têm um papel fundamental na formação da microbiota. A relação cruzada entre os ácidos biliares e a microbiota intestinal pode ocorrer em vários lugares, mas o mais importante é sua interação bidirecional, pois a microbiota afeta o metabolismo dos ácidos biliares e os ácidos biliares afetam a composição da microbiota (9).

Por fim, que a microbiota intestinal é a principal fonte de álcool endógeno, sugerido pelo aumento do nível de álcool no sangue após a ingestão de alimentos sem álcool. A hipótese alcoólica de NASH também poderia explicar a observação do aumento da permeabilidade intestinal e LPS elevado em pacientes com NASH, visto que além do álcool ser conhecido por essa ação permeável, os pacientes portadores NASH são, geralmente, obesos (11).

Há, portanto, evidências crescentes de que a interrupção do eixo intestino-fígado leva à progressão da maioria das formas de doença hepática crônica, incluindo cirrose. As principais características de um eixo intestino-fígado interrompido são compartilhadas por ALD (doença hepática alcoólica), DHGNA e a própria cirrose. Essas

características incluem uma microbiota intestinal alterada, danos na barreira intestinal e consequentemente aumento da permeabilidade e alterações nos níveis luminais de ácidos biliares (9). As consequências funcionais de um eixo intestino-fígado interrompido envolvem a exposição repetitiva de células imunes inatas do fígado a produtos bacterianos derivados do intestino, como endotoxinas, e metabólitos como etanol e trimetilamina, resultando em inflamação do fígado (9).

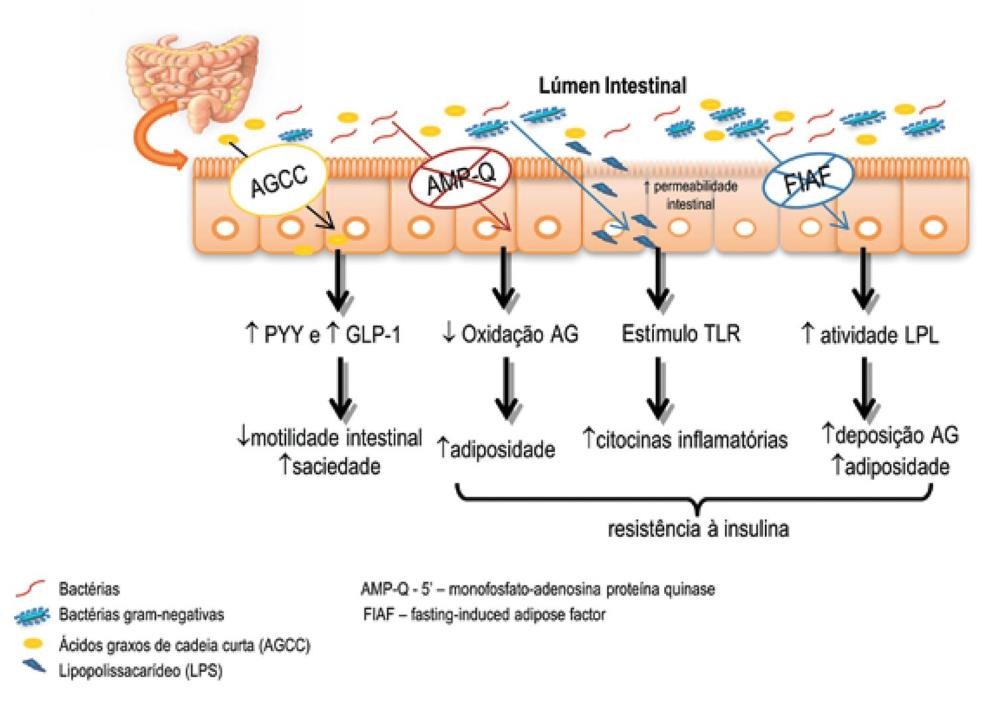


Figura 2 – A imagem demonstra à esquerda uma permeabilidade da membrana preservada favorecendo o aumento de AGCC e, assim, PYY, GLP-1, grelina e até insulina. Esses aumentos, demonstram um ambiente mais saudável com redução da motilidade intestinal, saciedade e efeitos hipolipemantes. Ao lado direito da imagem, há um aumento da permeabilidade da membrana, facilitando o influxo de PAMPs desencadeando uma cascata pró-inflamatória com o aumento da adiposidade, citocinas inflamatórias e deposição de ácidos graxo, acarretando uma resistência insulínica e inflamação hepática.

# JUSTIFICATIVA

Muito se discute, atualmente, sobre hábitos de vida e prevenção de doenças relacionadas com o modelo ocidental de viver e a crise de saúde global do século XXI. São evidentes as discussões levantadas acerca da alimentação e o crescimento de questões sobre a relação simbiótica do micróbio e do homem. Sabe-se que muitos processos metabólicos no hospedeiro são regulados através da microbiota intestinal, incluindo equilíbrio energético, metabolismo da glicose e metabolismo dos lipídios. Dessa forma, o desequilíbrio microbiano, se relaciona com perturbações metabólicas demonstrando uma relação consistente. A pobreza da diversidade bacteriana está envolvida com a patogênese de doenças como diabetes, obesidade e doença hepática gordurosa não alcoólica. Nesse interim, a disbiose é responsável tanto por a produção de metabólitos que levam a um estado inflamatório e ao aparecimento de doenças no hospedeiro, quanto por a redução de fatores protetores de patologias.

Essa microbiota intestinal rica em diversidade é decorrente de fatores dietéticos do hospedeiro mostrando-se importante para prevenir ou amenizar doenças cardiometabólicas, em que a quantidade, a classe e a composição dos alimentos interferem nessa regulação. Por fim, apesar de demonstrar-se vantajosa, há evidências controversas em relação a redução da obesidade em ratos livres de germes, o que ratifica a necessidade de agregar diferentes conhecimentos nesta revisão. Este atual estudo, portanto, visa a reunir as mais relevantes informações científicas publicadas até o momento, a fim de compreender a influência do microbioma com a saúde do hospedeiro. Ao fim dessa análise, é possível avaliar a beneficência e não-maleficência da intervenção probiótica no tratamento e prevenção de enfermidades cardiometabólicas. Ademais, essa revisão pretende gerar a ideia promissora do uso de probióticos como futuros medicamentos para tratar doenças metabólicas e incentivar a produção de conhecimentos relacionados ao “poder microbiótico”.

# MÉTODOS

## DESENHO DO ESTUDO

O presente trabalho se trata de uma revisão sistemática, portando, caracterizada como de origem secundária, de caráter clínico, individuado e transversal. Esse estudo foi realizado de forma passiva, de direção prospectiva e de perfil epidemiológico analítico. Este estudo seguirá as orientações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

## VARIÁVEIS DE INTERESSE

Todas as variáveis em estudo são qualitativas.

Quadro 1 – Variáveis em estudo

|  |  |
| --- | --- |
| **Variáveis preditoras** | Composição do microbioma;  Concentração da microbiota;  Fatores extrínsecos (probiótico, transplante de microbiota fecal); |
| **Variáveis dependentes** | Diabetes;  Obesidade;  Doença hepática gordurosa não alcoólica. |

## CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

O estudo tem como amostra artigos selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade estabelecidos. Foram considerados elegíveis estudos originais, que tiveram o seu texto completo em português, inglês ou espanhol. Apenas artigos publicados no intervalo dos últimos 12 anos de evidência científica (2010-2022), cujo texto completo seja disponível gratuitamente, foram incluídos. Ademais, foram inclusos estudos observacionais em seres humanos adultos e ensaios clínicos.

## CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos estudos caracterizados como relatos de caso, séries de caso, revisões de literatura e revisões sistemáticas. Ademais, intervenções medicamentosas que modifiquem a microbiota e estudos em animais, grávidas, crianças e neonatos serão excluídos, assim como o uso de apenas de prebióticos, fibras alimentares e simbióticos.

## ESTRATÉGIA DE BUSCA DE ARTIGOS

Foram pesquisadas, sistematicamente, evidências nas principais bases de dados da literatura - PubMed, SciELO (*Scientific Electronic Library Online)* e Cochrane Library. Na coleta de dados do atual estudo foram utilizados operadores booleanos (AND, OR e NOT) e descritores DeCS (*Descritores em Ciências da Saúde*) e MeSH (*Medical Subject Readings*), com base nos critérios específicos. Foram usados (“gastrointestinal microbiome” OR “gastrointestinal microbiota” OR “gut microbiome”

OR “gut microbiota” OR “intestinal microbiome” OR “gastrointestinal microbiota”) AND (“diabetes mellitus”), (“gastrointestinal microbiome” OR “gastrointestinal microbiota”

OR “gut microbiome” OR “gut microbiota” OR “intestinal microbiome” OR “gastrointestinal microbiota”) AND (“obesity”) e (“gastrointestinal microbiome” OR “gastrointestinal microbiota” OR “gut microbiome” OR “gut microbiota” OR “intestinal microbiome” OR “gastrointestinal microbiota”) AND (“non-alcoholic fatty liver disease”). Além disso, foi realizada busca manual nas referências bibliográficas dos estudos selecionados. Essa revisão foi baseada em recomendações do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

## IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DE DADOS

A realização do estudo foi feita por dois autores com busca, seleção e aplicação dos critérios de elegibilidade aos estudos. Com o resultado das pesquisas realizadas nas bases de dados, o processo de seleção foi realizado em três etapas: (1) retirada das duplicadas; (2) exclusão de artigos que não cumpriam os critérios de elegibilidade, com base na leitura do título e resumo; (3) e em seguida, leitura na íntegra dos artigos selecionados, com nova aplicação dos critérios de elegibilidade, a fim de identificar sua qualidade e relevância para o objetivo proposto. No momento da seleção de artigos, quando houve discordância ente os dois pesquisadores, um terceiro pesquisador foi convocado decisão final sobre inclusão do artigo.

## EXTRAÇÃO DE DADOS

A extração de dados foi realizada de acordo com um formulário de coleta pré-definido. As características extraídas foram: autores, país, ano de publicação, tipo de estudo, tamanho amostral, características dos pacientes e tempo de intervenção.

## ANÁLISE DA QUALIDADE METODOLÓGICA

A avaliação da qualidade metodológica foi realizada através do Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) para ensaios clínicos randomizados.

## CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Por tratar-se de uma revisão sistemática, não foi necessário submeter o estudo ao

Comitê de Ética em Pesquisa. O trabalho foi submetido na plataforma PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), com registro CRD42023413728.

# RESULTADOS

## IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Em busca pela combinação de termos, foram identificados 364 estudos na base de dados da Pubmed e a eles adicionados estudos identificados na Scielo e Cochrane.

Desses 376 estudos, foram excluídos 352 estudos pela leitura do título e abstract identificando incompatibilidade de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Dos 14 estudos restantes, 8 foram excluídos após a leitura integral do artigo: 4 por abordarem alteração da alimentação, atividade física e usos de suplementos e medicamentos, 1 por possui informações incompletas, 1 por abordar outra doença não estabelecida na revisão e 2 por não abordarem qualitativamente ou quantitativamente o microbioma intestinal. Dessa forma, chegaram ao final 6 artigos selecionados para avaliação metodológica e inclusão na revisão sistemática (Figura 1).

Figura 3 - Fluxograma da seleção de estudos



Estudos identificados na base de

dados Pubmed

(

n

= 364)



Estudos identificados na base de

dados Scielo e Cochrane

(

Scielo = 3) (Cochrane =

9)



Estudos pré

-

selecionados

para

leitura de título e abstract

n

= 376)

(



E

studos

selecionados para leitura

integral

(

= 14)

n



Estudo incluídos na revisão

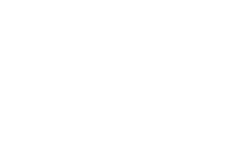
sistemática

n =

(

6

)



Estudo excluídos (n = 357)

3

são duplicatas

131

abordam alimentação e

atividade física

111

se relacionam com outras

patologias

e fisiologias

68

possuem presença de

drogas

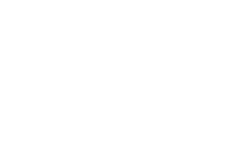
ou suplementos

49

são em pacientes grávidas,

neonatos ou

não adultos



4

abordam mudança de

alimentação

,

atividade física

ou

uso de suplementos e

medicamentos

1

possuem informações

incompletas

1

doença não estabelecida

2

não abor

dam qualidade e

quantidade do microbioma



Inclusão



Elegibilidade



Seleção



Identificação

## CARACTERÍSTICAS GERAIS DO ESTUDOS

Os estudos selecionados são do tipo ensaio clínico randomizado e controlado no período de 2019 e 2022. Os 6 estudos englobam um total de 249 pacientes e conduzidos em 6 países diferentes. O IMC analisado possuía um parâmetro acima de 25 kg/m² e o tempo de intervenção em média foi de 116 dias com mediana de 84 dias.

Quanto às amostras populacionais incluídas, observa-se uma população entre 18 a 71 anos com prevalência da obesidade e diabetes mellitus do tipo 2. Os indivíduos em uso de antibiótico, imunosupressores ou qualquer droga específica que alterava o perfil microbiótico, tanto antidiabéticas quanto inibidores de apetite que alterem o peso corporal, não foram incluídos. Foram excluídos pacientes com distúrbios cardiovasculares, imunológicos, respiratórios, hepatobiliares, renais e urinários, nervosos, musculoesqueléticos, psiquiátricos, infecciosos e malignos graves.

A Tabela 1 resume as principais características dos 6 estudos incluídos na revisão sistemática, bem como dados acerca das amostras populacionais e tempo de intervenção na condução no projeto.

TABELA 1 – Características gerais dos estudos incluídos na revisão sistemática

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autores** | **País** | **Ano de publicação** | **Tipo de estudo** | **Características dos pacientes** | **Tamanho amostral** | **Tempo de intervenção** |
| **Rahayu *et al*** | Indonésia | 2021 | Estudo clínico randomizado controlado | IMC igual ou superior a 25, sem histórico de distúrbios gastrointestinais (como  constipação, diarreia, dor abdominal e síndrome do intestino irritável) e sem  alergia a determinados alimentos. Os indivíduos não tomaram  antibióticos/antimicóticos ou quaisquer drogas específicas e não consumiram  medicamentos antidiarréicos ou laxantes por 100 dias durante o estudo. | 60 | 90 dias |

Estudo clínico

**Allegretti *et*** Inglaterra2019randomizado ***al***

controlado

Pacientes obesos (IMC, ≥35 kg/m 2) que estavam metabolicamente

descomprometidos (sem diagnóstico de

diabetes mellitus tipo 2 mal controlado ou dependente de insulina, esteato-hepatite não alcoólica ou síndrome metabólica).

Além disso, pacientes com cirurgia para

perda de peso anterior ou ganho ou perda 2212 semanasde peso recente de 10 libras ou mais,

pacientes com disfagia ou dificuldade para engolir comprimidos e pacientes com

deficiências imunológicas inerentes ou adquiridas foram excluídos. O uso de

antibióticos até 8 semanas após a triagem

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Mo *et al*** | Coreia do Sul | 2022 | Estudo clínico randomizado controlado | Os indivíduos tinham >19 e ≤65 anos de idade e IMCs de ≥23,0 kg/m² e <35,0  kg/m². Os critérios de exclusão incluíram: hipertensão não controlada > 160/100  mmHg; glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL;  glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL; diabéticos em uso de medicamentos antidiabéticos  (hipoglicemiantes orais ou insulina, etc.); atualmente em tratamento para distúrbios | 59 | 12 semanas |

e probióticos até 4 semanas após a triagem também foram critérios de exclusão

Estudo clínico

**Ding *et al*** China2022randomizado

controlado

|  |
| --- |
| cardiovasculares, imunológicos,  respiratórios, hepatobiliares, renais e  urinários, nervosos, musculoesqueléticos, psiquiátricos, infecciosos e malignos  graves; fatores de risco clinicamente claros para sangramento gastrointestinal;  diagnosticado ou tratado para câncer nos últimos 5 anos; drogas consumidas  afetando o peso corporal no último mês  (inibidores e inibidores de apetite); consumiram alimentos/suplementos  funcionais para melhora da obesidade; receberam antibióticos ou drogas  imunossupressoras nas 2 semanas  anteriores; perdeu >10% do peso corporal nos últimos 3 meses; ingressou em  qualquer programa comercial de obesidade nos últimos 3 meses; <0,1 μlU/mL ou >10  μlU/mL de hormônio estimulante da tireoide  (TSH); níveis de creatinina mais do que o dobro do normal; aspartato  aminotransferase (AST) ou fosfatase  alcalina (ALT) três vezes a faixa normal;  transtornos mentais, como depressão,  esquizofrenia, alcoolismo e dependência de drogas; incapaz de se exercitar devido a  distúrbios musculoesqueléticos; grávida ou planejando engravidar ou amamentando;  participou ou planejou participar de outros  ensaios clínicos no mês anterior; sensíveis ou alérgicos aos ingredientes alimentares  do teste de aplicação humana; e qualquer pessoa considerada inadequada pelo investigador por outros motivos. |

Idade entre 18 e 71 anos; diagnóstico de DM2 nos últimos 12 meses, ausência de

doença sistêmica e metabólica que não 1712 semanasseja DM2 e ausência de infecção nos últimos 3 meses, ausência de dieta ou

medicamentos que possam interferir na homeostase da glicose, como

glicocorticóides ou antibióticos nos últimos

3 meses; e HbA1c inferior a 8,5%. Os

critérios de exclusão foram os seguintes:

doença sistêmica importante clinicamente significativa, incluindo malignidade;

complicações diabéticas graves (retinopatia diabética, neuropatia diabética, nefropatia diabética e pé diabético);uso contínuo de antibióticos por > 3 dias nos 3 meses

anteriores à inscrição, abuso de álcool,

definido como > 80 g/dia em homens e >

40 g/dia em mulheres, e uso contínuo de medicamento para perda de peso por > 1

mês ; doenças orgânicas graves, incluindo doença coronariana, infarto do miocárdio

ou apoplexia cerebral; doenças agudas ou evidência atual de doença inflamatória ou infecciosa aguda ou crônica; e doença

mental tornando os participantes incapazes de entender a natureza, escopo e possíveis consequências do estudo.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Hsieh *et al*** | Taiwan | 2019 | Estudo clínico randomizado controlado | Os critérios de recrutamento foram os seguintes: diagnóstico de DM2 há mais de 6 meses, idade variando de 25 a 70 anos, índice de massa corporal (IMC) superior a 18,5; e um nível de HbA1c de 7% a 10%.  Os critérios de exclusão foram: gravidez; a presença de outras doenças, incluindo cânceres (com exceção de tumores  benignos bem controlados), insuficiência  renal/diálise, doenças cardíacas, acidente  vascular cerebral ou doenças autoimunes; o uso de medicamentos, incluindo  medicamentos antidiabéticos e antibióticos | 68 | 9 meses |

Estudo clínico

Estados Unidos

**Yu *et al*** da América2020randomizado

controlado

Fonte: próprio autor.

ou outros produtos probióticos <4 semanas

antes da randomização; um nível de

AST/ALT > 3 vezes a faixa normal; participação em outros ensaios clínicos; e a presença de outras condições médicas que possam prejudicar o cumprimento do

protocolo (por exemplo, síndrome de má absorção ou incapacidade de tomar

medicamentos administrados por via oral).

Idades entre 25 e 60 anos com IMC ≥ 30 kg/m 2e resistência à insulina leve a

moderada, definida como tendo um modelo de avaliação homeostática da resistência à

insulina (HOMA-IR) entre 2,0 e 8,0. Os

critérios de exclusão foram uso de

antibióticos nos últimos 6 meses, diabetes 2312 semanas estabelecida, uso de medicamentos

conhecidos por afetar o peso corporal ou a sensibilidade à insulina nos últimos 3

meses, distúrbios gastrointestinais ou de

má absorção, imunossupressão e doença hepática ou renal significativa.

## SÍNTESE DOS RESULTADOS

De um total de seis estudos incluídos nessa revisão, apenas dois estudos forneceram análise do grupo placebo/controle, revelando redução do gênero Akkermansia e aumento dos bacteroides e prevotellaceae, sendo encontrado na tabela 2. Além disso, alguns estudos não forneceram dados sobre a taxonomia e diversidade bacteriana. Conforme os objetivos do estudo, foi feita análise do padrão da microbiota intestinal após intervenção probiótica em pacientes com doenças cardiometabólicas estabelecida.

Todos os estudos forneceram dados em relação a diversidade ou taxonomia bacteriana, vistos na tabela 3. Os seis estudos, no geral, mostraram um aumento na quantidade e diversidade da microbiota. Esse aumento interfere nos marcadores de saúde cardiometabólicas, muitas vezes melhorando seus parâmetros de doença. A maioria dos estudos fez menção a diversidade bacteriana encontrada nos pacientes após intervenção, porém dois desses não informaram suas alterações. Especificamente, em um estudo houve aumento da diversidade α enquanto outros dois não apresentaram mudanças nessa mesma diversidade. Já a diversidade β houve aumento significativo em todos os estudos com dados de diversidade β. Esses e outros dados podem ser encontrados na tabela 3.

A relação das bactérias após a intervenção probiótica revelou uma diminuição do filo

Firmicutes em três estudos e aumento apenas na família Anaerotruncus e Lactobacilos em dois outros. No filo Bacterioidetes, as análises revelaram aumento em dois estudos em especial a família Prevotella e em outro estudo a mesma família apresentou redução após intervenção, além do aumento das Bacteroides. As actinobactérias diminuíram significativamente na família de Brevibacterium em um estudo e aumento das Bifidobacterium em dois dos estudos. As proteobacterias aumentaram significativamente em todos os estudos com dados do filo e em especial a família Phyllobacterium e abundância menor para família Sutterellaceae e Desulfovibrionaceae. Já as Verrucomicrobia diminuíram significativamente com divergência em dois estudos em relação ao aumento e redução do gênero Akkermansia. Esses dados podem ser melhores visualizados na tabela 3.

Analisando os parâmetros de doença, melhores observados na tabela 4, o peso corporal e o IMC reduziu significativa nos estudos de Rahayu et al, Mo et al e Hsieh et al, pouca redução na análise de Ding et al e sem alteração no peso e IMC não informado em Yu et al, enquanto Allegretti et al não houve informações acerca do peso e o IMC não houve alterações. A circunferência abdominal não foi analisada nos estudos incluídos, exceto por Mo et al que revelou uma redução do parâmetro. O perfil lipídico analisado houve redução pouco significativa com melhora do perfil nos 5 estudos que obtiveram a análise. Nos dois artigos que analisaram os ácidos graxos de cadeia curta não foi notado uma alteração significativa na concentração. A glicose em jejum foi analisada em três dos seis artigos, os quais revelaram uma redução significativa nos níveis séricos de HbA1c e glicose em jejum. Os marcadores hepáticos AST (aspartato aminotransferase) e ALT (alanina aminotransferase) apresentaram redução em dois dos estudos indicando uma melhora de lesão hepática.

Os 6 artigos avaliados apresentam aumento da diversidade bacteriana, assim como suas peculiaridades em relação a família e gênero. A análise dos resultados dos artigos apresentou em geral uma redução nos valores dos parâmetros das doenças estudadas. A coleta de todos os artigos analisados responde ao objetivo principal e aos objetivos específicos propostos na revisão.

Tabela 2 – Descrição qualitativa da microbiota no grupo controle/placebo

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autores** | **Firmicutes** | **Bacteroidetes** | **Actinobacteria** | **Proteobacteria** | **Verrucomicrobia** |
| **Rahayu *et al*** | Faecalibacterium significativo em relação a probiótico  Roseburia aumentou significativamente  Paenibacillus diminuiu significativamente | Aumentou  Bacteroides aumentou  significativamente | NI | NI | Diminuiu significativamente  Akkermansia diminuiu significativamente |
| **Allegretti *et al*** | NI | NI | NI | NI | NI |
| **Mo *et al*** | Selenomonadaceae aumentou | Prevotellaceae aumentou  Bacteroidaceae diminuiu  Abundância menor na família  Tannerellaceae e  Bacteroidaceae (o gênero Bacteroides , Phocaeicola e  Parabacteroides) | Coriobacteriaceae e  Eggerthellaceae aumentaram  Abundância maior na família Coriobacteriaceae  e Eggerthellaceae (os  gêneros Collinsella e  Senegalimassilia) | NI | NI |
| **Ding *et al*** | NI | NI | NI | NI | NI |
| **Hsieh et al** | NI | NI | NI | NI | NI |
| **Yu *et al*** | NI | NI | NI | NI | NI |

NI – Não informado

Tabela 3 – Relação qualitativa e quantitativa das bactérias após intervenção probiótica comparada ao grupo placebo/controle

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autores** | | **Firmicutes** | **Bacteroidetes** | | **Actinobacteria** | **Proteobacteria** | **Verrucomicrobia** | **Diversidades** | |
| **Rahayu *et***  ***al*** | Diminuiu significamente  Faecalibacterium menor  Coprococcus diminuição  significativa  Roseburia aumentou significativamente  Paenibacillus diminuiu | Aumentou  Bacteroides aumentou  significativamente Prevotella aumentou  significativamente | | Brevibacterium diminuiu  significativamente  Collinsella diminuiu significativamente | Phyllobacterium aumentou  significativamente | Diminuiu significativamente  Akkermansia diminuiu significativamente | Aumento da diversidade α |
| **Allegretti *et al*** | | Faecalibacterium reduziu (esgotada) | NI | | NI | NI | NI | Aumento não  significativo da  diversidade α  Aumento  significativo na diversidade β | |
| **Mo *et al*** | | Selenomonadaceae  diminuiu  Abundância menor para o gênero  Ruminococcoides | | Prevotellaceae diminuiu | Bifidobateriaceae aumentou Abundância maior para gênero Bifidobacterium | Abundância menor para família Sutterellaceae e  Desulfovibrionaceae; o gênero Desulfovibrio | Akkermansiaceae aumentou  Abundância maior para gênero Akkermansia | Aumento da diversidade β | |
| **Ding *et al*** | | Anaerotruncus aumentou | | Rikenellaceae aumentou | NI | NI | NI | Sem mudança  significativa na diversidade α | |
| **Hsieh et al** | | Lactobacilos total e  Lactobacilos reuteri aumentados | | Bacteroidetes não houve diferença | Bifidobacterium aumentou | NI | NI | NI | |
| **Yu *et al*** | | NI | | Prevotella  (Prevotellaceae) aumentou | NI | NI | NI | NI | |

NI – Não informado

Tabela 4 – Alterações dos parâmetros de doença metabólica após uso de microbiota externa

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autores** | **Peso** | **IMC** | **Circunferência abdominal** | **Perfil lipídico** | **Glicose em jejum e HbA1c** | **AST e ALT** |
| **Rahayu *et al*** | Diminuiu significativamente | Diminuiu significativamente | NI | Não houve diferença significativa | NI | NI |
| **Allegretti *et al*** | NI | Não houve alteração | NI | NI | NI | NI |
| **Mo *et al*** | Redução | Redução | Redução | Sem alterações significativas | NI | NI |
| **Ding *et al*** | Pouca redução | Pouca redução | NI | Redução pouco significativa | Melhora dos níveis (redução significativa) | Pouca redução |
| **Hsieh *et***  ***al*** | Redução | Redução | NI | Redução do colesterol,  triglicérides e  relação LDL/HDL | Redução significativa do nível sérico HbA1c | Redução dos níveis séricos (melhora da lesão hepática) |
| **Yu *et al*** | Sem alteração significativa | NI | NI | Melhora do perfil | Redução significativa na HbA1c e melhora da glicose em jejum | NI |

NI – Não informado

## ANÁLISE DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

Todos os estudos foram lidos e pontuados de acordo com a Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). Os critérios menos estabelecidos foram acerca da randomização, em relação a seu tipo e implementação. Apesar disso, todos artigos obtiveram uma pontuação maior que 80% em sua análise. E, por fim, a maioria dos artigos revelam boa análise acerca da introdução, métodos e resultados de seu estudo.

**Quadro 1** – Análise da qualidade metodológica dos ensaios clínicos (CONSORT 2010).

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Critérios - CONSORT** | | **Rahayu *et al*** | **Allegretti *et al*** | **Mo *et al*** | **Ding *et al*** | **Hsieh et al** | **Yu *et al*** |
| **Título e resumo** | | | | | |  |  |
| Título e resumo | 1a |  |  | X |  | X | X |
| 1b | X | X | X | X | X | X |
| **Introdução** | | | | | |  |  |
| Fundamentação e objetivos | 2a | X | X | X | X | X | X |
| 2b | X | X | X | X | X | X |
| **Métodos** | | | | | |  |  |
| Desenho do estudo | 3a | X | X | X | X | X | X |
| 3b |  | X | X | X | X | X |
| Participantes | 4a | X | X | X | X | X | X |
| 4b | X | X | X | X | X | X |
| Intervenções | 5 | X | X | X | X | X | X |
| Desfecho | 6a | X | X | X | X | X | X |
| 6b |  | X | X |  | X |  |
| Tamanho da amostra | 7a | X | X | X | X | X | X |
| 7b | X | X | X | X | X | X |
| Geração da sequência | 8a | X | X | X |  | X | X |
| 8b | X | X | X |  |  |  |
| Mecanismo de alocação | 9 | X | X | X | X | X | X |
| Implementação | 10 | X | X | X |  | X | X |
| Cegamento | 11a | X | X | X |  | X | X |
| 11b | X | X | X | X | X | X |
| Métodos estatísticos | 12a | X | X | X | X | X | X |
| 12b | X | X | X | X | X | X |
| **Resultados** | | | | | |  |  |

**Quadro 1** – Análise da qualidade metodológica dos ensaios clínicos (CONSORT 2010) (continuação).

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Fluxo de participantes | 13a | X | X | X | X | X | X |
| Fluxo de participantes | 13b |  | X | X | X | X | X |
| Recrutamento | 14a | X | X | X | X | X | X |
| 14b | X | X | X | X | X | X |
| Dados de base | 15 | X | X | X | X | X | X |
| Números analisados | 16 | X | X | X | X | X | X |
| Desfechos e estimativa | 17a | X | X | X | X | X | X |
| 17b | X | X | X | X | X | X |
| Análises auxiliares | 18 |  |  | X |  | X | X |
| Danos | 19 |  | X | X | X |  | X |
|  | **Discussão** | | |  |  |  |  |
| Limitações | 20 | X | X | X | X | X | X |
| Generalização | 21 | X | X | X | X | X | X |
| Interpretação | 22 | X | X | X | X | X | X |
|  | **Outras informações** | | |  |  |  |  |
| Registro | 23 | X | X | X | X | X | X |
| Protocolo | 24 | X | X | X | X | X | X |
| Fomento | 25 | X | X | X | X | X | X |

# DISCUSSÃO

Esta revisão buscou identificar os estudos que avaliasse o perfil da microbiota exógena em pacientes com doença cardiometabólicas pré-estabelecida, bem como as alterações dos parâmetros de doença após a intervenção. A intervenção dietética com probióticos, destinada a corrigir a perturbação da microbiota intestinal observada na obesidade, diabetes e esteatose hepática gordurosa não alcóolica pode proporcionar benefícios à saúde, facilitando a perda e manutenção do peso, redução da glicose sanguínea e melhora do nível de lesão hepática (41–43).

Clinicamente, os pacientes com NALFD frequentemente apresentam sintomas gastrointestinais ao mesmo tempo, verificando a interação do intestino e do fígado. Foi verificado o sucesso do transplante de microbiota fecal na melhora da doença hepática gordurosa não alcoólica com efeito melhor do que o tratamento original sem FMT, confirmando que a microbiota intestinal desempenha um papel fundamental na patogênese da DHGNA (44). Conforme descrito na revisão, o transplante de microbiota intestinal exógena em dois dos estudos revelou melhora dos indicadores da lesão hepática, ATS e ALT (tabela 4). Estudos anteriores mostraram que uma diminuição de Bacteroidetes, um aumento de Firmicutes e um desequilíbrio de B/F (Bacteroidetes/ Firmicutes) estão todos associados à obesidade. O desequilíbrio de B/F pode levar à ingestão excessiva de calorias e acúmulo anormal de lipídios. Em termos de filo, a relação B/F da microbiota intestinal na DHGNA foi significativamente perturbada, podendo contribuir para o surgimento da DHGNA (44). O uso de probióticos nos estudos analisados, houve uma melhora na relação B/F devido ao aumento de Bacteroidetes, sendo promissor na prevenção da obesidade. As proteínas da zona de oclusão, que compreendem ZO-1, ZO-2 e ZO-3, são proteínas de junções responsáveis por controlar a via paracelular de solutos entre os revestimentos das células epiteliais adjacentes. Os achados de Nor et *al* demonstrou uma melhora significativa na expressão de linfócitos T CD8+ e ZO-1 para o grupo probióticos, ao contrário do grupo placebo que revelou uma redução significativa em sua expressão

(45).

Numerosos trabalhos se concentraram na dinâmica que conecta as mudanças nos níveis dos principais filos bacterianos Bacteroidetes e Firmicutes em relação à obesidade e à perda de peso, revelando que indivíduos obesos apresentavam uma proporção reduzida de Bacteroidetes e níveis mais elevados de Firmicutes. Além disso, revelou-se que após o tratamento dietético, a abundância relativa de Bacteroidetes aumentou enquanto a de Firmicutes diminuiu (46). No estudo atual, três artigos demonstraram uma redução no filo Firmicutes e aumento no filo de Bacteroidetes associados a melhoras dos parâmetros de obesidade, tais quais IMC, peso e circunferência abdominal. Contudo, alguns artigos apesar da melhora dos parâmetros de obesidade revelou uma alteração contraria a Abenavoli et al ou ausência de alteração em Bacteroidetes ou Firmicutes, sendo necessário um estudo mais amplo e direcionado à família e gênero bacteriano específico.

Em Sergeev et al, foi relatado uma diminuição média em HbA1C% acompanhada por um aumento médio na abundância de Lactobacillus. No entanto, uma diminuição ao longo do tempo na massa corporal, IMC, circunferência abdominal e massa de gordura corporal foi associada a uma abundância de Bifidobacterium nos grupos placebo e intervenção (47). Correlacionou-se uma tendência negativa entre a abundância de Bifidobacterium e os níveis de HbA1C nos grupos placebo e intervenção, enquanto observou-se uma tendência positiva entre a abundância de Bifidobacterium e, em menor grau, a abundância de Lactobacillus, com IMC, circunferência abdominal e massa de gordura corporal no grupo simbiótico (47). Além de uma abundância de Lactobacillus ser negativamente correlacionada com a massa de gordura corporal. Essa análise, pode ser vista nas tabelas 3 e 4, em que Mo et al e Hsieh at al relata um aumento de Bifidobacterium ao mesmo tempo que uma redução no peso, IMC e circunferência abdominal, colaborando para melhora dos parâmetros inflamatórios da obesidade. Hsieh at al revela uma redução significativa no nível sérico de HbA1C ao passo que relata um aumento de Lactobacilos total e L. Reuteri. O gênero Bifidobacterium é amplamente considerado um membro benéfico da comunidade microbiana e, além disso, este gênero tem alguma associação com efeitos anti-obesidade (48). As correlações encontradas para Lactobacillus e Bifidobacterium, portanto, foram um tanto inesperadas, embora parecessem ser promissoras para associações com os níveis de glicose no sangue.

Além dessa observação, foi observada modulação adicional da microbiota intestinal, por exemplo, os gêneros Prevotella e Gardnerella diminuíram significativamente após a intervenção. Estudos anteriores relataram que esses gêneros estão associados a condições inflamatórias crônicas e positivamente correlacionados com a obesidade (47). Portanto, a redução desses gêneros poderia ajudar a modular o equilíbrio para melhorar o metabolismo dentro do hospedeiro, ou seja, associados a efeitos positivos nos parâmetros metabólicos (glicemia) na obesidade.

Foi demonstrado que *Lactobacillus gasseri* reduz a obesidade, aumentando os genes de oxidação de ácidos graxos e reduzindo os genes relacionados à síntese de ácidos graxos, o que foi observado no estudo de Ding et al com uma pouca redução do peso e IMC associados ao aumento de *Lactobacillus* (49). Descobriu-se que Akkermansia muciniphila aumenta os níveis de 2-oleoil glicerol (2-OG), 2-palmitoilglicerol (2-PG), 2acilglicerol (2-AG) no tecido adiposo, o que aumenta a oxidação de ácidos graxos e diferenciação de adipócitos. Foi observado dois estudos com a relação da Akkermansia e redução do peso e IMC, porém o estudo de Rahayu et al demosntrou uma redução no grupo bacteriano, enquanto em Mo et al, houve um aumento com mesmo desfecho clínico. Consequentemente, membros da microbiota com efeito benéfico no DM2 modulam o metabolismo dos ácidos graxos e o gasto energético associado no hospedeiro, o que resulta no alívio da obesidade e no acompanhamento do DM2(49).

Enquanto alguns micróbios intestinais e produtos microbianos, especialmente lipopolissacarídeos (LPS), promovem endotoxemia metabólica e inflamação de baixo grau, outros estimulam citocinas e quimiocinas antiinflamatórias. Por exemplo, a indução de IL-10 por espécies de *Roseburia intestinalis, Bacteroides fragilis, Akkermansia muciniphila, Lactobacillus plantarum, L*. pode contribuir para a melhora de metabolismo da glicose, uma vez que a superexpressão desta citocina no músculo protege da resistência à insulina relacionada ao envelhecimento (49). Podemos ver o aumento de Lactobacillus, *Bacteroides e Akkermansia* em três dos estudos, os quais também revelaram uma redução da glicose em jejum e da HbA1c, melhorando o processo de doença da diabetes.

A interação de medicamentos e microbiota intestinal está recebendo um interesse muito merecido. Evidencia-se que antibióticos, medicamentos não antibióticos e medicamentos antidiabéticos podem modular a microbiota e melhorar o diabetes, o que entrou como um critério de exclusão na revisão sistemática apresentada. Da mesma forma, a microbiota basal pode afetar positiva e negativamente a farmacocinética e a farmacodinâmica de medicamentos e numerosos produtos químicos através de uma variedade de mecanismos. Assim, surge uma nova direção na pesquisa do microbioma focada na interação entre medicamentos antidiabéticos e a microbiota, buscando responder melhor essa relação.

A revisão sistemática é uma abordagem metodológica sintetizando evidências de pesquisas existentes sobre um tópico específico, reunindo, avaliando e resumindo os resultados de estudos relevantes. Nesse estudo, foram encontrados resultados compatíveis com a fisiopatologia das doenças, seus parâmetros de doença e possibilidade plausíveis de prevenção. Foi possível avaliar, em primeira análise, que o uso de microbiota exógena possibilitou a beneficência e não-maleficência médica no tratamento e prevenção de enfermidades cardiometabólicas. Dessa forma, é possível promover a ideia promissora do uso de probióticos como futuros coadjuvantes e até mesmo “medicamentos” para tratar doenças cardíacas e metabólicas.

Embora uma ferramenta valiosa para sintetizar evidências, a revisão sistemática, possui restrições. Por ser um processo de análise de estudos pré-existentes, pode haver influência da qualidade e do escopo desses estudos originais. Além disso, a aplicação de certos critérios de exclusão e inclusão, destinados a assegurar maior qualidade nos estudos escolhidos, resultou em uma amostra reduzida de artigos. Ademais, existem estudos cinzentos, não utilizados nesse projeto, os quais referemse a um tipo de material de pesquisa que não é amplamente publicado em canais tradicionais de divulgação científica, como revistas acadêmicas. Essa visão de seleção pode distorcer a compreensão geral dos resultados.

É válido fazer uma revisão que avalie a microbiota e os parâmetros de doença após intervenção microbiótica em pacientes em uso de medicamentos, pois vários foram os estudos encontrados, mas que não puderam ser incluídos segundo os critérios de inclusão e exclusão.

Com isso, é importante ressaltar como um ponto restritivo deste estudo, que se configura como uma revisão sistemática, é a utilização de dados secundários como base para sua elaboração. Todos os estudos utilizados são ensaios clínicos randomizados, sendo um melhor nível de evidência científica. Portanto, é apresentado ao leitor uma visão panorâmica da atual ação de probióticos em doenças cardiometabólicas, assim como, suas descobertas promissoras para fins de tratamentos futuros e sinergia com medicamentos.

# CONCLUSÃO

Os dados deste estudo evidenciam a correlação entre a mudança do perfil microbiótico com uso de microbiota externa e a melhora dos parâmetros de doença como obesidade, diabetes e esteatose hepática não alcoólica. Esse estudo possibilitou e descreveu as principais descobertas da associação da microbiota intestinal e doenças cardiometabólicas, expondo seus gêneros bacterianos e medidas e/ou critérios de doenças.

Assim sendo, o objetivo, dessa revisão, é a apresentação, em um primeiro momento, das impressões sobre as múltiplas funções citadas da microbiota intestinal. Diferentes táxons representam diferentes repercussões na interação com hospedeiro, o que pode ser analisado no estudo de acordo com cada gênero bacteriano. Repercussões, essas, que podem ser benéficas ao indivíduo, principalmente, no que diz respeito a fisiopatologia da diabetes, obesidade e DHGNA, tendo em comum o processo de inflamação.

Os dados, também, indicam que a intervenção com microbioma modula a microbiota intestinal e altera parâmetros de doença, muitas vezes explicados pela fisiopatologia.

Portanto, os probióticos podem desempenhar um papel complementar no tratamento de doenças cardiometabólicas, atuando em diversos processos microfisiológicos, sendo benéfica em mais de uma fisiopatologia concomitantemente.

# REFERÊNCIAS

1. Cavaillon JM, Legout S. Louis Pasteur: Between Myth and Reality [Internet]. Vol. 12, Biomolecules. MDPI; 2022 [citado 6 de setembro de 2022]. Disponível em: https://doi.org/10.3390/biom12040596
2. Schwartz M. The life and works of Louis Pasteur [Internet]. Paris; 2001 fev

[citado 8 de setembro de 2022]. Disponível em: https://doi.org/10.1046/j.13652672.2001.01495.x

1. Gomez-Lopez A. Microbioma, salud y enfermedad: probióticos, prebióticos y simbióticos [Internet]. Bogotá; 2019 dez [citado 9 de setembro de 2022].

Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7363347/pdf/2590-7379-bio-3904-617.pdf

1. Patterson E, Ryan PM, Cryan JF, Dinan TG, Ross P, Fitzgerald GF, et al. Gut microbiota, obesity and diabetes. Postgrad Med J [Internet]. 2016 [citado 1o de setembro de 2022];286–300. Disponível em: https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133285
2. Ussar S, Griffin NW, Bezy O, Fujisaka S, Vienberg S, Softic S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet modulate the predisposition to obesity and metabolic syndrome. Cell Metab [Internet]. 1o de setembro de 2015 [citado 10 de setembro de 2022];22(3):516–30. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.007
3. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity [Internet]. Vol. 9, Gut Microbes. Taylor and Francis Inc.; 2018 [citado 3 de setembro de 2022]. p. 308–25. Disponível em: https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157
4. Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG, et al. Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. Molecular Endocrinology [Internet]. 2014 [citado 3 de setembro de 2022];28:1221–38.

Disponível em: https://doi.org/10.1210/me.2014-1108

1. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, et al. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. Diabetes [Internet]. 2007 [citado 3 de outubro de 2022];56:1761–72. Disponível em: https://doi.org/10.2337/db06-1491
2. Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease:

Pathophysiological basis for therapy [Internet]. Vol. 72, Journal of Hepatology.

Elsevier B.V.; 2020 [citado 10 de setembro de 2022]. p. 558–77. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.10.003

1. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, et al. Efficacy and safety of the farnesoid x receptor agonist Obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology [Internet]. 2013 [citado 10 de setembro de 2022];145(3).

Disponível em: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.05.042

1. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. Hepatology [Internet]. fevereiro de 2013 [citado 10 de setembro de 2022];57(2):601–9. Disponível em: https://doi.org/10.1002/hep.26093
2. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health [Internet]. Vol. 7, Nutrients. MDPI AG; 2015 [citado 22 de outubro de 2022]. p. 17–44. Disponível em: https://doi.org/10.3390%2Fnu7010017
3. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health [Internet]. Vol. 15, Journal of Translational Medicine. BioMed Central Ltd.; 2017 [citado 22 de outubro de 2022]. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y
4. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome Europe PMC Funders Group. Nature

[Internet]. 2011 [citado 23 de outubro de 2022];473(7346):174–80. Disponível em: https://doi.org/10.1038/nature09944

1. Makki K, Deehan EC, Walter J, B€ Ackhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. Cell Host Microbe [Internet]. 2018 [citado 20 de outubro de 2022];23:705–15. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012
2. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. Science (1979) [Internet]. 2011 [citado 23 de outubro de 2022];334(6052):105–8. Disponível em: https://doi.org/10.1126/science.1208344
3. Kurokawa K, Itoh T, Kuwahara T, Oshima K, Toh H, Toyoda A, et al. Comparative Metagenomics Revealed Commonly Enriched Gene Sets in Human Gut Microbiomes. [citado 29 de outubro de 2022]; Disponível em:

https://doi.org/10.1093/dnares/dsm018

1. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. [citado 20 de outubro de 2022]; Disponível em: https://doi.org/10.3390%2Fnu11071613
2. Ghoshal S, Witta J, Zhong J, De Villiers W, Eckhardt E. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides. Journal Lipid Research [Internet].

2009 [citado 29 de outubro de 2022];50:90–7. Disponível em: http://www.jlr.org

1. Erridge C, Attina T, Spickett CM, Webb DJ. A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation 1-3.

2007 [citado 29 de outubro de 2022]; Disponível em: https://academic.oup.com/ajcn/article/86/5/1286/4651083

1. Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of Diet and Dietary Components on the

Composition of the Gut Microbiota. 2021 [citado 20 de outubro de 2022];

Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu13082795

1. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. J Clin Invest [Internet]. 2019; Disponível em: https://doi.org/10.1172/JCI129194.
2. Diress G. Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review. Review Article Epidemiology,

Predisposing Factors [Internet]. 2020 [citado 30 de outubro de 2022];

Disponível em: https://doi.org/10.1155/2020/6134362

1. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes [Internet]. [citado 30 de outubro de 2022]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4912704/pdf/12944\_2016\_Articl e\_278.pdf
2. Ford H, Schreiber A, Hackam DJ, Billiar TR, Watkins S, Li J, et al. Intestinal Barrier Translocation of Bacteria Across the Enterocyte TLR4 Mediates Phagocytosis and. 2019 [citado 30 de outubro de 2022]; Disponível em:

http://www.jimmunol.org/content/176/5/3070

1. Boutagy NE, Mcmillan RP, Frisard MI, Hulver MW. Metabolic endotoxemia with obesity: is it real and is it relevant? HHS Public Access. Biochimie [Internet].

2016 [citado 30 de outubro de 2022];124:11–20. Disponível em: https://doi.org/10.1016%2Fj.biochi.2015.06.020

1. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn M V, Nieuwdorp M, Clément K. Metabolism and Metabolic Disorders and the Microbiome: The Intestinal Microbiota

Associated With Obesity, Lipid Metabolism, and Metabolic Health-

Pathophysiology and Therapeutic Strategies. Gastroenterology [Internet]. 2021 [citado 29 de outubro de 2022];160:573–99. Disponível em: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.10.057

1. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper L V., Gou YK, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2 de novembro de 2004 [citado 30 de outubro de 2022];101(44):15718–23. Disponível em:

www.pnas.orgcgidoi10.1073pnas.0407076101

1. Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. Cell [Internet]. 23 de outubro de 2014 [citado 30 de outubro de 2022];159(3):514–29. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.048
2. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SEK, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. [citado 30 de outubro de 2022]; Disponível em: http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913
3. Collins JM, Neville MJ, Pinnick KE, Hodson L, Ruyter B, Van Dijk TH, et al. De novo lipogenesis in the differentiating human adipocyte can provide all fatty acids necessary for maturation. J Lipid Res [Internet]. setembro de 2011 [citado 30 de outubro de 2022];52(9):1683–92. Disponível em: https://doi.org/10.1194%2Fjlr.M012195
4. Bä F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. 2007 [citado 30 de outubro de 2022]; Disponível em: www.pnas.orgcgidoi10.1073pnas.0605374104
5. Kennedy A, Martinez K, Schmidt S, Mandrup S, LaPoint K, McIntosh M. Antiobesity mechanisms of action of conjugated linoleic acid. Journal of Nutritional Biochemistry [Internet]. março de 2010 [citado 30 de outubro de 2022];21(3):171–9. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2009.08.003
6. Iguchi Y, Yamaguchi M, Sato H, Kihira K, Nishimaki-Mogami T, Une M. Bile alcohols function as the ligands of membrane-type bile acid-activated G protein-coupled receptor. J Lipid Res [Internet]. 1o de junho de 2010 [citado 1o de novembro de 2022];51(6):1432–41. Disponível em: https://doi.org/10.1194/jlr.m004051
7. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, Strehle A, Oury J, Rizzo G, et al. TGR5mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. 2009 [citado 1o de novembro de 2022]; Disponível em: www.genenetwork.org
8. Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. Mol Syst Biol [Internet]. 1o de janeiro de 2010 [citado 1o de novembro de 2022];6(1):392. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/msb.2010.46
9. Luche E, Cousin B, Garidou L, Serino M, Waget A, Barreau C, et al. Metabolic endotoxemia directly increases the proliferation of adipocyte precursors at the onset of metabolic diseases through a CD14-dependent mechanism %. Mol Metab [Internet]. 2013 [citado 1o de novembro de 2022];2:281–91. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1016/j.molmet.2013.06.005
10. Geurts L, Lazarevic V, Derrien M, Everard A, Van Roye M, Knauf C, et al. Altered gut microbiota and endocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue. 2011

[citado 1o de novembro de 2022]; Disponível em: www.frontiersin.org

1. Dietary cholesterol drives fatty liver-associated liver cancer by modulating gut microbiota and metabolites [Internet]. [citado 1o de novembro de 2022].

Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7948195/pdf/gutjnl-2019319664.pdf

1. Gut microbiota impact on the peripheral immune response in non-alcoholic fatty liver disease related hepatocellular carcinoma [Internet]. [citado 1o de novembro de 2022]. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41467020-20422-7.pdf
2. Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, Huarte E. Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity.

Nutrients [Internet]. 1o de janeiro de 2020 [citado 17 de julho de

2023];12(1):222. Disponível em: /pmc/articles/PMC7019807/

1. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, Mobarhan MG, Ferns GA. Gut microbiome and metabolic syndrome. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 1o de abril de 2016;10(2):S150–7.
2. Xue L, Deng Z, Luo W, He X, Chen Y. Effect of Fecal Microbiota

Transplantation on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 4 de julho de 2022 [citado 17 de julho de 2023];12. Disponível em: /pmc/articles/PMC9289257/

1. Xue L, Deng Z, Luo W, He X, Chen Y. Effect of Fecal Microbiota

Transplantation on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 4 de julho de 2022 [citado 17 de julho de 2023];12. Disponível em: /pmc/articles/PMC9289257/

1. Nor MHM, Ayob N, Mokhtar NM, Ali RAR, Tan GC, Wong Z, et al. The Effect of Probiotics (MCP® BCMC® Strains) on Hepatic Steatosis, Small Intestinal

Mucosal Immune Function, and Intestinal Barrier in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Nutrients [Internet]. 1o de setembro de 2021 [citado 23 de julho de 2023];13(9). Disponível em: /pmc/articles/PMC8468225/

1. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. Nutrients [Internet]. 1o de novembro de 2019 [citado 26 de julho de 2023];11(11). Disponível em: /pmc/articles/PMC6893459/
2. Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, Huarte E. Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity.

Nutrients [Internet]. 1o de janeiro de 2020 [citado 26 de julho de

2023];12(1):222. Disponível em: /pmc/articles/PMC7019807/

1. Aoki R, Kamikado K, Suda W, Takii H, Mikami Y, Suganuma N, et al. A proliferative probiotic Bifidobacterium strain in the gut ameliorates progression of metabolic disorders via microbiota modulation and acetate elevation. Sci Rep [Internet]. 2 de março de 2017 [citado 26 de julho de 2023];7. Disponível em: /pmc/articles/PMC5333160/
2. Gurung M, Li Z, You H, Rodrigues R, Jump DB, Morgun A, et al. Role of gut microbiota in type 2 diabetes pathophysiology. EBioMedicine [Internet]. 1o de janeiro de 2020 [citado 28 de agosto de 2023];51:102590. Disponível em: /pmc/articles/PMC6948163/