



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

CURSO DE MEDICINA

JULIA VITERBO CÔRTEZ

**A INFLUÊNCIA DO USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 NA MODULAÇÃO DA
MICROBIOTA INTESTINAL**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2024

JULIA VITERBO CÔRTEZ

**A INFLUÊNCIA DO USO DE ANÁLOGOS DE GLP-1 NA MODULAÇÃO DA
MICROBIOTA INTESTINAL**

Projeto de Pesquisa apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no componente Introdução à Metodologia da Pesquisa (IMP).

Orientador(a): Camila Viecceli

SALVADOR

2024

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 4 |
| 2 | OBJETIVOS..... | 5 |
| | 2.1Objetivos geral..... | 5 |
| | 2.2Objetivos secundários..... | 5 |
| 3 | REVISÃO DA LITERATURA..... | 5 |
| | 3.1 Microbiota intestinal..... | 5 |
| | 3.2 Microbiota e diabetes..... | 7 |
| | 3.3 Tratamento com análogos de GLP1..... | 8 |
| | 3.4 Análogos de GLP1 e microbiota..... | 8 |
| 4 | MÉTODOS..... | 10 |
| | 4.1 Desenho de estudo..... | 10 |
| | 4.2 Estratégias de busca..... | 10 |
| | 4.3 Critérios de inclusão..... | 10 |
| | 4.4 Critérios de exclusão..... | 11 |
| | 4.5 Identificação e seleção dos estudos..... | 11 |
| | 4.6 Variáveis analisadas..... | 11 |
| | 4.7 Avaliação da qualidade dos estudos..... | 11 |
| | 4.8 Análise dos dados..... | 11 |
| 5 | RESULTADOS..... | 12 |
| 6 | DISCUSSÃO..... | 18 |
| 7 | CONCLUSÃO..... | 22 |
| 8 | REFERÊNCIAS..... | 23 |

RESUMO

INTRODUÇÃO: As medicações análogas de GLP1 são atualmente muito aplicadas no tratamento de diabetes e obesidade. Pesquisas recentes apontam que essas drogas têm influência sobre a composição da microbiota intestinal dos pacientes e levantam a possibilidade de seus efeitos no metabolismo estarem correlacionados com o perfil microbiológico favorecido nesses indivíduos.

OBJETIVOS: Avaliar se existe correlação entre utilização de análogos de GLP1 e mudança no perfil da microbiota intestinal, além de correlacionar o perfil filogenético das bactérias favorecidas com as mudanças no perfil metabólico em amostras de camundongos.

MÉTODOS: Foi realizada uma revisão sistemática com publicações entre os anos de 2016 e 2024. As bases de dados utilizadas foram: *PubMed*, *Google Scholar* e *The Cochrane Library*. A qualidade dos estudos foi avaliada por meio da ferramenta *RoB-Syrcl*.

RESULTADOS: Foram selecionados oito estudos que realizaram a análise genética da microbiota intestinal de camundongos antes e após a intervenção com análogos de GLP-1 (liraglutida ou semaglutida). Em todos os estudos analisados nesta revisão, houve mudança no perfil da microbiologia intestinal dos camundongos após receberem a intervenção com análogo de GLP-1, com destaque para a diminuição do filo bacteriano *Firmicutes*.

CONCLUSÃO: A utilização de análogos de GLP-1 guarda relação com a composição da microbiota intestinal de camundongos. As principais mudanças metabólicas observadas foram redução de peso e gordura corporal, menor permeabilidade intestinal e redução dos marcadores inflamatórios.

1 INTRODUÇÃO

A microbiota intestinal é definida por ser um grupo complexo de bactérias de diferentes filos que habitam o trato gastrointestinal (TGI) humano. Essas bactérias, em condições naturais, desempenham diversas funções, a exemplo do auxílio na digestão e absorção de nutrientes, proteção do epitélio intestinal e regulação do sistema imune entérico. Esse ecossistema é, portanto, essencial para o adequado funcionamento orgânico e a manutenção da homeostase¹. Estudos que traçaram o perfil taxonômico das bactérias intestinais entre diferentes indivíduos apontaram que a predominância de determinados filos bacterianos como o das *Firmicutes* está intrinsecamente relacionada à ocorrência concomitante de disfunções metabólicas como diabetes e obesidade, enquanto outras, como as bactérias do filo *Bacteroidetes* e a *Akkermansia muciniphila* são predominantes em indivíduos com ausência de tais comorbidades^{2, 3}.

Essa população bacteriana, por sua vez, é modulada por diversos fatores (externos e internos), a exemplo da presença de hormônios no TGI, nível de inflamação intestinal, presença de patógenos, alimentação, prática de atividade física, regulação do sono e uso de medicamentos². Além dos fatores já citados, estudos recentes apontam evidências de que o uso de medicamentos antidiabéticos da classe dos análogos do GLP1 guarda relação com a modulação dessa microbiota⁴.

Essas medicações – representadas principalmente pela liraglutida e semaglutida no presente estudo, foram aprovadas pela ANVISA respectivamente em 2011 e 2018, eram inicialmente voltadas para o tratamento da diabetes, mas logo foram observados outros estudos demonstrando efeitos que excedem sua proposta inicial de redução glicêmica, recebendo aprovação para o tratamento da obesidade. Outros fatores incluídos são a modulação do sistema imunológico entérico e mediação da inflamação intestinal³, os quais supostamente acarretam no aumento da quantidade de bactérias relacionadas a um perfil metabólico adequado e redução no número de bactérias normalmente abundantes em indivíduos portadores de síndrome metabólica, obesidade e diabetes⁵. No entanto, ainda não existem estudos suficientes que comprovem essa hipótese, e, os já concluídos, foram realizados majoritariamente em amostras de camundongos.

Por meio desse estudo, poderá se entender melhor a associação experimental entre o uso dos medicamentos análogos de GLP1 em amostras de camundongos obesos e portadores de resistência insulínica, além da mudança decorrente na microbiota intestinal desses animais. Uma vez estabelecida, essa relação pode servir de base para estudos futuros a serem realizados com amostras em humanos, a fim de elucidar melhor os efeitos na população e orientar o uso desses medicamentos em outros ramos da prática médica. Portanto, o presente estudo visa revisar sistematicamente se o uso dos análogos do GLP1 em camundongos diabéticos e obesos acarreta também em melhora no perfil da microbiota intestinal.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar se existe correlação entre utilização de análogos de GLP1 em amostras de camundongos e mudança no perfil da microbiota intestinal.

2.2 Objetivos secundários

- Identificar o perfil filogenético das bactérias intestinais favorecidas mediante o uso de análogos do GLP1 em camundongos.
- Identificar mudanças metabólicas nos camundongos após a intervenção com análogos de GLP-1
- Estabelecer comparação entre os filos de bactérias intestinais favorecidos pelo uso de análogos do GLP1 e os filos bacterianos associados à manutenção da homeostase metabólica.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Microbiota intestinal

Microbiota é um termo que se refere a uma população de micro-organismos que habitam o corpo de um ser humano ou outro animal. Ela forma um ecossistema

complexo, que contém diversas relações comensais, simbióticas e em alguns casos patogênicas entre essa comunidade e o hospedeiro ⁶.

O Holandês Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723) documentou a existência dessas comunidades após analisar amostras de saliva e fezes contendo um grande número de micro-organismos. No entanto, até então, não era conhecida a importância que essas comunidades desempenham na manutenção da saúde e homeostase individual ⁷. Foi somente no ano de 2000 que Joshua Lederberg introduziu o termo “microbioma” para definir a “comunidade ecológica de microrganismos comensal, simbiótica e patogênica que, literalmente partilha o nosso corpo e que funciona como um determinante da saúde e da doença” ⁸. A partir daí, foram iniciadas diversas pesquisas no campo para detectar a influência que essa população de bactérias, protozoários e fungos desempenhava na saúde humana, a qual foi constatada tão importante a ponto de ser mencionada como um “órgão virtual” por muitos pesquisadores e científicos da área.

Diversos fatores foram constatados como moduladores dessas populações, alterando o perfil de bactérias predominantes em detrimento de outras. Dentre os mais importantes, pode-se destacar os hábitos alimentares (os quais incluem o consumo de pré e probióticos) nível de inflamação intestinal, sono, condições climáticas e presença ou não de disfunções metabólicas ⁹. Um estudo que analisou a população de bactérias intestinais de acordo com a localização geográfica chegou à conclusão que, em crianças africanas, existia uma maior prevalência do filo *Pevootella* em relação às *Bacteroides*, com uma maior produção de butirato; o que pode ser atribuído a uma dieta composta por mais fibras e mais baixa em proteínas nos países africanos ¹⁰.

De forma similar, a dieta mediterrânea também se mostrou um fator protetivo para a resistência à insulina e diabetes. Foi estudado que a microbiota de pessoas que passaram a consumir essa dieta apresentou uma restauração na população de *P. distasonis*, *B. thetaiotaomicron*, *F. prausnitzii*, *B. adolescentis*, *Butyricimonas*, *Desulfovibrio*, *Oscillospira*, e *B. longum*, bem como uma melhora nos padrões de funcionalidade, diversidade e atividade de bactérias possuidoras de um metabolismo potencialmente benéfico para a saúde ¹¹.

3.2 Microbiota e diabetes

Atualmente, a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), cujo um dos mecanismos fisiopatológicos corresponde a uma resistência dos receptores de insulina e conseqüentemente, altos níveis de glicose sérica; é a disfunção endócrina mais prevalente em todo o mundo ⁶. Os estudos que relacionam a diabetes com a microflora intestinal mostram que as alterações na composição da microbiota também são diretamente correlatas com sua fisiopatologia por meio de uma associação positiva entre a concentração de butirato no intestino (subproduto metabólico resultante da degradação de fibras alimentares realizado por diversas bactérias) e a sensibilidade à insulina ⁷. Em estudos realizados em ratos, foi relatado que o succinato produzido pela microbiota poderia melhorar o metabolismo da glicose ativando a gliconeogênese intestinal ¹². Também foi associado ao DM2 um aumento no número de bactérias que promovem redução do sulfato e resistência ao estresse oxidativo ¹³.

Além disso, essas bactérias influenciam no processamento da bile, um dos principais componentes para a digestão de gorduras e ativação de hormônios no TGI durante a digestão, portanto, as variações nos filos de bactérias induzem a diferentes formas de processamento desse componente, refletindo na forma como o corpo processa as gorduras ¹⁴.

Um exemplo visível desses efeitos se dá por meio de experimentos que realizam transplante de fezes de camundongos obesos para camundongos magros, como no estudo que foi realizado pela Universidade de Colorado em 2009, no qual se observou que a transferência da comunidade microbiana de ratos obesos para ratos desprovidos de microbiota intestinal causou um aumento significativo nos índices de gordura corporal ¹³.

No que tange ao tratamento, um dos fármacos mais utilizados para o controle da Diabetes atualmente é a metformina. Um ensaio clínico randomizado publicado em 2017 foi capaz de observar alteração na microbiota intestinal nos indivíduos em uso dessa droga e apontar essa mudança como um fator contribuinte para os efeitos terapêuticos da metformina no controle glicêmico ¹⁴.

Diante disso, é possível pensar que outras terapêuticas mais modernas também possam ter seus efeitos promovidos por uma modulação positiva no perfil de filos

bacterianos presentes no intestino do paciente, principalmente em se tratando de medicações com papéis análogos a hormônios do TGI, como é o caso dos análogos do GLP1.

3.3 Tratamento com análogos de GLP1

As pesquisas científicas realizadas nos últimos 30 anos estabeleceram os análogos do GLP1 como hipoglicemiantes altamente recomendados. Isso se dá por sua capacidade de reduzir consideravelmente a glicose sérica com um menor risco de hipoglicemia em relação às medicações mais antigas e, ainda, conferir o benefício adicional da perda de peso e prevenção de eventos cardiovasculares em pacientes de alto risco ¹⁵.

O GLP1 endógeno é um hormônio polipeptídico composto por uma cadeia de 31 aminoácidos. É sintetizado e secretado pelas células L do intestino delgado mediante o estímulo do aumento nos níveis de glicose no sangue ¹⁶. É uma incretina capaz de aumentar a sensibilidade hepática e muscular à insulina, sendo que suas funções incluem a redução da secreção de glucagon pelas células alfa, estímulo à secreção de insulina pelas células beta pancreáticas e gliconeogênese hepática. Seus mecanismos para a regulação do apetite aparentam atuar tanto no sistema nervoso central quanto no sistema nervoso periférico, sendo que, na sua presença, há um retardo no esvaziamento gástrico, distensão da musculatura lisa do estômago e diminuição da secreção gástrica, acarretando numa sensação de plenitude ¹⁷.

As drogas análogas do GLP1 possuem uma meia vida maior do que a do hormônio endógeno, o que lhes permite serem usadas com uma aplicação diária ou até mesmo semanal a depender do medicamento de escolha. As mais conhecidas são a Albiglutida, Dulaglutida, Exenatida, Liraglutida e Semaglutida ¹⁸. Atualmente a Liraglutida é utilizada em doses de 3 mg/dia e demonstrou ser uma opção segura para redução de 5 a 15% do peso corporal em uso contínuo e associada a dieta e exercício físico adequados às necessidades individuais ¹⁷.

3.4 Análogos de GLP 1 e microbiota

A associação entre o tratamento com os análogos de GLP1 e mudanças positivas no perfil de bactérias colonizadoras do TGI já foi realizada em uma série de estudos que utilizaram técnicas de sequenciamento de RNA bacteriano para averiguar se houve variação no perfil filogenético da comunidade microbiana antes e depois do uso dessas medicações.

Em um estudo publicado em 2017 pela revista “Endocrinology, Diabetes & Metabolism”, é apontado que o GLP1 induz a estimulação da sinalização anti-inflamatória no intestino. Também é constatado que a ativação dos receptores dessa incretina, a homeostase intestinal e a presença de bactérias do gênero *Akkermansia* estão inter-relacionados, sendo fatores relevantes para a etiologia da DM2 ¹⁹.

Outro ensaio clínico realizado na China em 2017 submeteu ratos obesos ao tratamento com Liraglutida e apresentou em suas conclusões que, antes do tratamento, era possível observar uma predominância de bactérias *Firmicutes* em relação às *Bacteroidetes* na microbiota fecal de ratos diabéticos, no entanto, essa predominância teve sua razão diminuída após o período de uso do fármaco em questão ²⁰.

Já em 2018, foi publicado um artigo atestando que após o tratamento com Liraglutida houve redução das *Helicobacter genus*, uma bactéria do filo *Proteobacteria*, que está associada à ocorrência de Doença Inflamatória Intestinal (DII) e hepatite (em indivíduos susceptíveis), em camundongos obesos em decorrência de alimentação rica em gorduras. O mesmo estudo descreveu um aumento das *Oscillospira* após o tratamento com liraglutida. As bactérias desse gênero foram associadas à proteção quanto ao acúmulo de gordura no tecido visceral ²¹.

Não obstante, outro ensaio clínico datado do ano de 2019 analisou ratos com obesidade induzida por uma dieta rica em gorduras após o tratamento com análogo de GLP1 (Liraglutida) e outra medicação agonista do GLP2. Em sua discussão, constatou que a atividade de ambos receptores facilita a produção de substratos para a produção bacteriana de sulfeto de hidrogênio no intestino, o qual possui atividade anti-inflamatória e pode ajudar na função da barreira intestinal, de forma a diminuir sua permeabilidade. Além disso, foi observado que a área epitelial responsável pela absorção de nutrientes aumentou, o que favorece a colonização dos diversos microrganismos habitantes dessa mucosa. Por fim, foi apontado que o efeito de

inibição do esvaziamento gástrico promovido pelo GLP1 correlaciona-se com o aumento de organismos das espécies *Clostridiales*, *Burkholderiales*, *Oscillospiraceae* e *Akkermansia muciniphila* devido à conseqüente menor ingestão alimentar. Isso sugere que a abundância dessas bactérias pode estar relacionada a um menor trânsito de alimentos a nível intestinal ²².

4 MÉTODOS

4.1 Desenho de Estudo:

Revisão sistemática relacionando o tratamento com análogos do GLP1 em camundongos e a mudança no perfil da microbiota intestinal desses animais após o tratamento.

4.2 Estratégias de busca:

A busca dos artigos será realizada nas fontes de dados eletrônicas PubMed, Google Scholar e The Cochrane Library. Para a pesquisa, serão utilizados os termos do MeSH: "Gastrointestinal Microbiome" e "GLP1". Para elaborar a frase de pesquisa foram utilizados os termos: "Gut Microbiota" OR "Gut Microbiome" AND "Modulation" AND "Diabetes" AND/OR "Obesity" AND "GLP1 analogues" OR "Liraglutide" OR "Semaglutide" em inglês. A pesquisa em português incluirá os termos: "Microbiota intestinal" E "Modulação", "Diabetes" E/OU "Obesidade" E "Análogos do GLP1" OU "Liraglutida" OU "Semaglutida".

4.3 Critérios de inclusão:

O estudo incluirá apenas ensaios clínicos publicados entre os anos de 2015 a 2024, uma vez que as pesquisas envolvendo o uso de análogos do GLP1 são relativamente recentes na literatura. Serão selecionados apenas estudos que utilizaram amostras de camundongos para realizar sua intervenção.

4.4 Critérios de exclusão:

Estudos que não apresentarem uma análise genética da comunidade intestinal dos animais antes e após a intervenção e/ou que não utilizarem um análogo de GLP1 em sua intervenção.

4.5 Identificação e seleção dos estudos:

A identificação e seleção dos estudos será feita pela autora principal. Será analisado o título e resumo dos artigos após a busca nas fontes de dados eletrônicas descritas nas estratégias de busca utilizando os termos de pesquisa citados anteriormente. Os artigos que apresentarem critérios compatíveis com os critérios de inclusão serão lidos integralmente.

4.6 Variáveis analisadas:

Variação das bactérias intestinais dos camundongos tratados com análogos de GLP1 em relação às variáveis: quantidade de bactérias (variável quantitativa) e diversidade de filos bacterianos (variável qualitativa).

4.7 Avaliação da qualidade dos estudos:

A análise de qualidade dos artigos será feita de acordo com os critérios da *RoB-Syrcle*. Será construída uma tabela na qual cada artigo será avaliado para responder às dez questões de sinalização (QS) referentes aos diferentes tipos de viés que serão avaliados pelo questionário. Cada pergunta conta com três possibilidades de resposta: Sim, não ou incerto, sendo que: sim = baixo risco, não = alto risco, incerto = risco incerto. Os resultados da análise de qualidade serão apresentados no quadro 01.

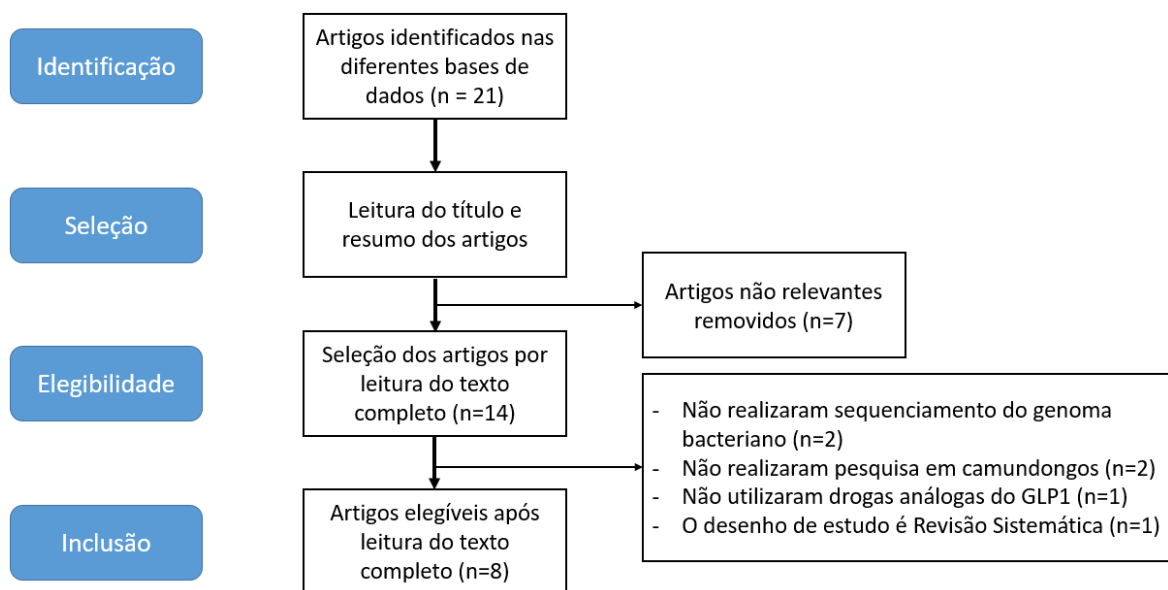
4.8 Análise dos dados:

A análise dos dados será feita por meio da construção de quadros contendo as características descritivas dos estudos selecionados para a revisão sistemática e os

resultados acerca dos objetivos primários e secundários desse artigo. Nesses quadros, serão inseridas as informações acerca dos resultados de cada um dos estudos, levando-se em consideração a variabilidade na quantidade de bactérias da microbiota intestinal dos camundongos após o uso de um análogo do GLP1 e se a mudança do perfil microbiológico da flora intestinal desses animais tendeu a um padrão mais ou menos correlacionado com a homeostase metabólica, gerando mudanças em seu perfil metabólico e hormonal. Após isso, será realizada uma análise descritiva acerca dos dados apresentados.

5 RESULTADOS

Fluxograma 1 – Identificação e seleção dos estudos



O fluxograma 1 descreve o processo de seleção e identificação dos estudos.

Quadro 01 – Análise do risco de viés de acordo com ferramenta *RoB-Syrcl*e

| Estudo | Seleção | | | Desempenho | | Detecção | | Atrito | Relato | Outros |
|-------------------------------|---------|------|---------|------------|------|----------|------|--------|--------|--------|
| | QS 1 | QS 2 | QS 3 | QS 4 | QS 5 | QS 6 | QS 7 | QS 8 | QS 9 | QS 10 |
| GV Moreira et al, 2018 | Sim | Sim | Incerto | Incerto | Não | Incerto | Não | Sim | Sim | Sim |
| Igor Henrique Rodrigues | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Incerto | Não | Sim | Sim | Sim |

| | | | | | | | | | | |
|----------------------------|-----|-----|-----|---------|---------|---------|---------|-----|-----|-----|
| de Paiva et al, 2023 | | | | | | | | | | |
| LinWang et al, 2016 | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Sim | Sim |
| Qian Zhang et al, 2017 | Sim | Sim | Sim | Sim | Incerto | Sim | Incerto | Sim | Sim | Sim |
| Chuanhao Xiong et al, 2024 | Sim | Sim | Sim | Sim | Incerto | Sim | Incerto | Sim | Sim | Sim |
| Jing Feng et al, 2024 | Sim | Sim | Sim | Sim | Incerto | Incerto | Incerto | Sim | Sim | Sim |
| Bo Yi et al, 2024 | Sim | Sim | Sim | Incerto | Não | Incerto | Não | Sim | Sim | Sim |
| Tuohua Mao et al, 2024 | Sim | Sim | Sim | Sim | Incerto | Sim | Incerto | Sim | Sim | Sim |

Os oito estudos analisados apresentaram baixo risco de viés de seleção, obtendo resposta “sim” para as três questões de sinalização (QS) referentes a esse tópico (QS 1, 2 e 3), com exceção de *GV Moreira et al, 2018*, que respondeu como “incerto” à QS 3. Já em relação ao viés de desempenho, a QS 4 obteve resposta “incerto” em *GV Moreira et al, 2018* e *Bo Yi et al, 2024*, e resposta “sim” referente aos demais estudos. Em contrapartida a QS 5 foi respondida com “não” pela análise dos estudos *GV Moreira et al, 2018*, *Igor Henrique Rodrigues de Paiva et al, 2023*, *LinWang et al, 2016* e *Bo Yi et al, 2024*; e com “incerto” nos demais estudos. As mesmas respostas à QS 5 foram aplicadas à QS 7, referente ao viés de detecção. Em relação às QS 8, 9 e 10, houve baixo risco de viés de atrito, relato e outros para todos os estudos analisados nesta revisão.

Quadro 02 – Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

| Artigo | Desfecho estudado | Nº de ratos e tipo de ratos | Duração do estudo | Análogo de GLP1 utilizado |
|---------------------------------|---|---|-------------------|--|
| GV Moreira et al, 2018 – Brasil | Impacto da liraglutida no padrão morfológico da DHGNA e na microbiota intestinal de camundongos | Machos com oito semanas de vida C57BL/6J, induzidos à obesidade por dieta rica em gordura e ratos ob/ob, pesando cerca de 20g (não consta quantidade) | 12 semanas | Liraglutida - 200µg / kg 2x ao dia por 15 dias, via subcutânea |

| | | | | |
|---|--|---|------------|---|
| Igor Henrique Rodrigues de Paiva et al, 2023 - Brasil | Impacto do uso de agonista de GLP-1 na microbiota intestinal e via insulino-cerebral em ratos C57BL6 | 60 Machos C57BL/6 adultos jovens pesando 20g (45 ratos foram induzidos a DM2 por dieta rica em gordura) | 18 semanas | Semaglutida - Ozempic® 0.05mg/Kg 1x por semana durante 6 semanas, via intraperitoneal |
| LinWang et al, 2016 - China | Efeitos da liraglutida e da saxagliptina no composição da microbiota intestinal | 60 Machos ApoE -/- C57BL/6, com 10 semanas de idade | 10 semanas | Liraglutida - 0.4mg/kg diariamente durante 8 semanas, via subcutânea |
| Qian Zhang et al, 2017 - China | Influência da liraglutida na microbiota fecal de ratos machos diabéticos | 18 (recebem intervenção) Ratos Sprague-Dawley machos com cinco semanas de idade, pesando de 17,7 a 15,3 g | 12 semanas | Liraglutida - 0,2 mg/kg/dia ou liraglutida 0,4 mg/kg/dia, durante 12 semanas, via subcutânea |
| Chuanhao Xiong et al, 2024 - China | Efeitos dos agonistas de GLP-1 na microbiota intestinal e em outros parâmetros metabólicos na SOP | 24 fêmeas C57BL/6J com 21 dias de idade. | 7 semanas | Liraglutida - 0,3 mg/kg diariamente e Semaglutida 0,1 mg/kg 3 vezes por semana, durante 4 semanas, via subcutânea |
| Jing Feng et al, 2024 - China | Efeitos da semaglutida na microbiota intestinal, função cognitiva e inflamação em ratos obesos | 24 machos C57BL/6J | 12 semanas | Semaglutida - 30 nmol/kg diariamente, por 12 semanas, via subcutânea |
| Bo Yi et al, 2024 - China | Progressão da nefropatia diabética em ratos, modulando o eixo microbiota-metabolitos-rim com o uso da liraglutida | 18 Machos Sprague-Dawley com oito semanas de idade, pesando de 200–250 g | 14 semanas | Liraglutida 0.4 mg/kg/d, 2x ao dia, via subcutânea durante 12 semanas |
| Tuohua Mao et al, 2024 - China | Efeitos do tratamento com semaglutida no grau de dano hepático e microbiota intestinal de ratos com obesidade genética e doença gordurosa hepática não alcoólica | Machos db/db e db/m com oito semanas de vida (não consta quantidade) | 24 semanas | Semaglutida 0.22 mg/kg, 3x por semana, intraperitoneal por 16 semanas |

Os estudos incluídos na revisão foram publicados entre 2016 e 2024. A injeção de um análogo de GLP-1 e análise da microbiota dos ratos foram motivadas por diversos desfechos, incluindo os temas diretamente ligados à obesidade, diabetes e inflamação nas publicações: LinWang et al, 2016 e Qian Zhang et al, 2017; aqueles que avaliaram a repercussão em órgãos alvo, como as doenças hepáticas: GV Moreira et al, 2018 e Tuohua Mao et al, 2024, e renais: Bo Yi et al, 2024; bem como a avaliação de parâmetros metabólicos em síndromes como a SOP: Chuanhao Xiong et al, 2024; e ainda, a avaliação de funções cerebrais em: Igor Henrique Rodrigues de Paiva et al, 2023 e Jing Feng et al, 2024. Todos os estudos utilizaram ratos de laboratório para realizar sua intervenção e, em 7 deles, com exceção de Chuanhao Xiong et al, 2024 (em que a SOP foi induzida por meio de injeções de desidroepiandrosterona), houve a indução de diabetes e/ou obesidade nos ratos por meio de uma dieta rica em gordura. O análogo de GLP-1 de escolha variou apenas entre a semaglutida e liraglutida, administradas por via subcutânea ou intraperitoneal.

Quadro 03 – Desfechos referentes à mudança na microbiota intestinal

| Artigo | Análogo de GLP1 utilizado | Informações sobre administração do fármaco | Conclusão geral referente à mudança na microbiota | Mudança no perfil filogenético da microbiota intestinal |
|---|---------------------------|--|---|---|
| GV Moreira et al, 2018 - Brasil | Liraglutida – Victoza® | Administração subcutânea de 200µg / kg 2x ao dia por 15 dias | O tratamento com liraglutida induziu aumento na diversidade filogenética no grupo de ratos obesos | Houve diminuição de 8,7% em <i>Proteobactérias</i> , com destaque para <i>Helicobacter</i> e um aumento de 346% em <i>Verucomicrobia</i> , destacando-se a espécie <i>Akkermansia</i> . |
| Igor Henrique Rodrigues de Paiva et al, 2023 - Brasil | Semaglutida – Ozempic® | 1 dose semanal de 0.05mg/Kg por 6 semanas | Os ratos portadores de DM2 exibiram diferenças significativas na diversidade, composição e abundância de espécies da microbiota intestinal | Aumento na proporção de <i>Bacteroidetes</i> e diminuição de <i>Firmicutes</i> Adumento da abundância relativa dos gêneros <i>Bacteroides</i> e <i>Blautia</i> . |
| | | | A Liraglutida mudou substancialmente a estrutura geral da microbiota intestinal, bem como a abundância relativa de filotipos relevantes para o peso. Estes resultados | Os filotipos enriquecidos foram os gêneros <i>Allobaculum</i> , <i>Turcibacter</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Blautia</i> , <i>Lactobacillus ebButyricimonas</i> . Os |

| | | | | |
|------------------------------------|---------------------------|--|--|--|
| LinWang et al, 2016 - China | Liraglutida | Administração durante 8 semanas | evidenciaram que o agonista de GLP1 poderia modular a composição da microbiota intestinal, levando a um perfil encontrado em indivíduos magros, o que foi consistente com seu efeito de perda de peso. | filotipos que sofreram redução foram principalmente <i>Clostridiales</i> (filo Firmicutes) e a ordem <i>Bacteroidales</i> (filo Bacteroidetes), <i>Roseburia</i> e <i>Marvinbryantia</i> e <i>Incertae Sedis</i> . |
| Qian Zhang et al, 2017 - China | Liraglutida | Administração por via subcutânea com uma dose baixa de liraglutida (liraglutida 0,2 mg/kg/dia), uma dose alta de liraglutida (liraglutida 0,4 mg/kg/dia), durante 12 semanas | Houve um rearranjo substancial da estrutura bacteriana entre ratos normais, diabéticos e tratados com liraglutida | o grupo tratado com liraglutida teve uma proporção menor de <i>Firmicutes/Bacteroidetes</i> na microbiota intestinal |
| Chuanhao Xiong et al, 2024 - China | Liraglutida e Semaglutida | Administração da liraglutida via intraperitoneal 0.3 mg/kg diariamente e semaglutida 0.1 mg/kg 3 vezes por semana. Ambos durante 4 semanas | A liraglutida e semaglutida podem alterar a diversidade alfa e beta da microbiota intestinal em modelos de camundongos com SOP, e os efeitos dos dois agentes foram idênticos | O tratamento com liraglutida restaurou a proporção de <i>Firmicutes</i> para <i>Bacteroidetes</i> , enriquecendo o filo <i>Firmicutes</i> inibindo o filo <i>Bacteroidetes</i> . A Semaglutida aumentou principalmente a abundância relativa do filo <i>Campylobacterota</i> . |
| Jing Feng et al, 2024 - China | Semaglutida | Administração subcutânea de 30 nmol/kg diariamente, durante 12 semanas | O tratamento com semaglutida afeta significativamente a diversidade da flora intestinal em camundongos obesos. | A abundância de <i>Firmicutes</i> e <i>Desulfobacterota</i> diminuiu, enquanto a abundância relativa de <i>Verrucomicrobiota</i> e <i>Proteobacteria</i> foi aumentada no grupo tratado com semaglutida. |
| Bo Yi et al, 2024 - China | Liraglutida | Administração subcutânea de 0.4 mg/kg/d, 2x ao dia, durante 12 semanas | A Liraglutida restaurou os microbiomas intestinais diversidade em camundongos com doença renal diabética induzida por dieta rica em gordura, estreptozotocina e uninefrectomia | Aumento das bactérias <i>Firmicutes</i> e <i>Clostridium</i> , associado a diminuição das <i>Actinobacteria</i> nos ratos que receberam intervenção com liraglutida |
| Tuohua Mao et al, 2024 - China | Semaglutida | Administração intraperitoneal de 0.22 mg/kg, 3x por | O tratamento com semaglutida aumentou significativamente a diversidade alfa da microbiota intestinal | Nos ratos injetados com semaglutida, as bactérias <i>Alloprevotella</i> , <i>Alistipes</i> aumentaram, enquanto |

| | | | | |
|--|--|----------------------------|--|--|
| | | semana, durante 16 semanas | | <i>Ligilactobacillus</i> e <i>Lactobacillus</i> diminuíram |
|--|--|----------------------------|--|--|

Os estudos selecionados para a revisão que utilizaram a liraglutida como medicamento de intervenção foram: GV Moreira et al, 2018, LinWang et al, 2016, Qian Zhang et al, 2017 e Bo Yi et al, 2024; já os que utilizaram a semaglutida foram: Igor Henrique Rodrigues de Paiva et al, 2023, Jing Feng et al, 2024 e Tuohua Mao et al, 2024. Chuanhao Xiong et al, 2024 utilizou ambas as medicações. Não é possível encontrar uma correlação de diferenças nas mudanças na microbiota descritas entre estudos que utilizaram a liraglutida e os que utilizaram a semaglutida, no entanto, todos os estudos referem em sua conclusão geral mudança no perfil da microbiologia intestinal dos camundongos após receberem a intervenção com análogo de GLP-1. A mudança descrita mais comum entre os estudos, comum a 4 deles, foi a diminuição do filo bacteriano *Firmicutes*. Apesar disso, em 2 estudos, o aumento desse mesmo filo foi observado.

Quadro 04 – Desfechos referentes a mudanças metabólicas

| Artigo | Principais mudanças metabólicas após intervenção com análogo de GLP1 |
|---|---|
| GV Moreira et al, 2018 - Brasil | Redução de 54% da gordura retroperitoneal, de 41% das camadas de gordura subcutânea e perigonal, e de 44% no tamanho dos adipócitos no grupo HFD. Reversão de fígado gorduroso em camundongos HFD e redução da intensidade da infiltração de células inflamatórias nos fígados de ratos HFD e ob/ob. |
| Igor Henrique Rodrigues de Paiva et al, 2023 - Brasil | Melhora da sinalização INSR/PI3K/AKT e atenuação dos déficits de humor e cognição causados pelo DM2 Reduziu significativamente a permeabilidade intestinal, consequentemente, melhorando a homeostase intestinal em camundongos diabéticos. |
| LinWang et al, 2016 - China | Redução da massa corporal independente do estado glicêmico |
| Qian Zhang et al, 2017 – China | Moderação da intolerância à glicose e melhora da sensibilidade à insulina, ambos dose-dependentes, em ratos machos diabéticos. |

| | |
|------------------------------------|--|
| Chuanhao Xiong et al, 2024 - China | A liraglutida causou diminuição significativa das vias de biossíntese e metabolismo de glicanose e no metabolismo de cofatores e vitaminas que estavam aumentadas no grupo SOP. A semaglutida aumentou as vias envolvidas no metabolismo do amido e sacarose, porfirina e degradação de flavonóides, enquanto diminuiu o metabolismo de nucleotídeos como purina e pirimidina em camundongos com SOP. |
| Jing Feng et al, 2024 - China | Redução do peso corporal e níveis de marcadores inflamatórios. Melhora na função cognitiva. |
| Bo Yi et al, 2024 – China | Recuperação da função glomerular e estrutura dos túbulos renais em ratos com nefropatia diabética, indicando melhora na manifestação dessa patologia, independentemente dos seus efeitos hipoglicemiantes. |
| Tuohua Mao et al, 2024 – China | Melhora no metabolismo da glicose, sem redução de massa corporal nos ratos db/db. Diminuição dos níveis séricos de ALT, AST, AST/ALT, colesterol total e triglicérides. Diminuição da área de deposição de lipídeos no fígado de ratos ob/ob portadores de doença gordurosa hepática não alcoólica. |

Nos estudos de GV Moreira et al, 2018, Jing Feng et al, 2024 e LinWang et al, 2016 foi relatada diminuição da massa corporal dos camundongos. Em Igor Henrique Rodrigues de Paiva et al, 2023 e Jing Feng et al, 2024, pode-se observar melhora da função cognitiva dos ratos, além de, respectivamente, diminuição da permeabilidade intestinal e diminuição de marcadores inflamatórios no sangue. Qian Zhang et al, 2017 concluiu que houve melhora na sensibilidade à insulina dose dependente. Em Chuanhao Xiong et al, 2024, o metabolismo das ratas do grupo SOP após intervenção tornou-se mais similar ao metabolismo do grupo controle nos parâmetros observados relacionados à SOP. Bo Yi et al, 2024 relatou melhora da condição de nefropatia diabética nos ratos que receberam a intervenção, relacionada a uma recuperação da função glomerular e estrutura dos túbulos renais. Tuohua Mao et al, 2024 descreveu diminuição dos depósitos de gordura hepáticos e de marcadores séricos de lesão hepática.

6 DISCUSSÃO

Foram analisados nessa revisão sistemática oito estudos que avaliaram a mudança na microbiota intestinal de camundongos mediante o uso de análogos do GLP 1. Em

todos os artigos foi descrita mudança na flora intestinal dos animais após o período de intervenção com a medicação, além de outros efeitos em seu metabolismo, que foram variáveis de acordo com o objetivo proposto por cada pesquisa individualmente.

Com relação ao risco de viés dos estudos analisados, de acordo com o quadro 01, que contém as respostas das questões de sinalização (QS) da ferramenta *RoB-Syracle*, é possível observar de que, de maneira geral, todos os estudos apresentam baixo risco de viés de seleção. O maior risco de viés foi identificado nas QS 5 e QS 7, referentes a viés de desempenho e detecção respectivamente, nas quais todos os estudos responderam com “não” ou “incerto”. Há também baixo risco de viés de atrito, relato e outros.

Ao analisar as informações contidas no quadro 03, o achado de aumento da proporção entre *Bacteroidetes* concomitante a uma diminuição das *Firmicutes* foi comum à descrição de dois desses estudos: *Igor Henrique Rodrigues de Paiva et al, 2023* e *Qian Zhang et al, 2017*. Existem evidências de que esses dois filos estão relacionados ao controle do peso corporal tanto em camundongos quanto em humanos. Em relação aos indivíduos magros, os indivíduos obesos têm uma abundância relativa aumentada de *Firmicutes* e uma abundância reduzida de *Bacteroidetes* ²³. Esse resultado ajuda no entendimento que os análogos de GLP-1 podem ter efeitos de modulação do micrbioma que ajudem na sua ação de controle glicêmico e de emagrecimento. Para além disso, em *GV Moreira et al, 2018*, concluiu-se que a intervenção com a Liraglutida levou a uma diminuição das *Proteobactérias*, consideradas um marcador de disbiose, uma vez que a flora bacteriana normal contém apenas pequena proporção deste filo ²⁴, enquanto que, o aumento de 346% no filo *Verucomicrobia*, com destaque para a espécie *Akkermansia*, confirma a tendência a um padrão de bactérias que previnem a inflamação intestinal, descontrolam o metabolismo e comportamentos como hiperfagia, que geram ganho de peso ²⁵. O gênero bacteriano *Blautia*, que apresentou aumento nos resultados dos estudos de *Igor Henrique Rodrigues de Paiva et al, 2023* e *LinWang et al, 2016*, já foi estudado quando a seus efeitos em relação ao emagrecimento. Indivíduos obesos que já apresentavam abundância dessas bactérias no início do estudo foram mais susceptíveis a responder positivamente para o tratamento da perda de peso num ensaio clínico realizado em 2021 ²⁶. Em *Jing Feng et al, 2024*, observou-se a redução das bactérias *Firmicutes* e

aumento das *Verucomicrobia*. Esses resultados confirmam a tendência já discutida. Apesar disso, foi descrito um aumento de *Proteobactérias*, referidas como marcadores de disbiose. Os resultados do estudo de *Chuanhao Xiong et al, 2024* incluem aumento de bactérias do filo *Firmicutes* e diminuição das *Bacterioidetes* mediante o uso de liraglutida. No entanto, é importante ressaltar que essa mudança levou a uma maior semelhança do perfil da microbiota das ratas portadoras de SOP que receberam intervenção e as ratas do grupo controle. Isso permite o entendimento de que a tendência dos resultados desse estudo foi de aproximação da microbiota das ratas portadoras da síndrome à das ratas saudáveis, promovendo um perfil mais homeostático. Na pesquisa de *Bo Yi et al, 2024*, o mesmo achado em relação a aumento de *Firmicutes* foi descrito, juntamente com o aumento das bactérias *Clostridium*. O autor relata que níveis diminuídos de *Clostridium* foram relacionados a maior índice de hemoglobina glicada e acontecimento da nefropatia diabética. O aumento das *Alloprevotella* e *Alistipes*, descrito em *Tuohua Mao et al, 2024* também fala a favor de um perfil bacteriano que contribui para um efeito anti-inflamatório e redutor do colesterol, por serem micróbios produtores de ácidos graxos de cadeia curta. Em alguns estudos, essas bactérias estão descritas como preventoras de tumores gastrointestinais ²⁷. No mesmo estudo, após intervenção é relatada uma redução das bactérias *Ligiactobacillus* e *Lactobacillus*, apesar de esses gêneros terem sido relacionados à diminuição da obesidade induzida por dieta e atenuação da progressão da esteatose hepática não-alcoólica em estudos anteriores ²⁸. Nessa situação, é possível observar uma possível fuga das tendências citadas anteriormente de melhora do funcionamento metabólico a partir do favorecimento de bactérias intestinais, porém isso não pode ser afirmado pois se trata de uma questão multifatorial e outros parâmetros clínicos devem ser levados em conta.

Ao analisar o quadro 04, referente a outros efeitos após a intervenção com análogos de GLP1 nos camundongos, é possível observar que a mudança mais frequente, descrita em 3 dos estudos, foi a redução de peso e gordura corporal. *Qian Zhang et al, 2017* refere também melhora da sensibilidade à insulina dose-dependente nos animais, reforçando a utilidade terapêutica já estabelecida para o tratamento da diabetes e obesidade com as medicações em questão. Já *Igor Henrique Rodrigues de Paiva et al, 2023* relatou melhora na permeabilidade intestinal e diminuição dos

marcadores inflamatórios, fatores que estão diretamente relacionados à composição da microbiota intestinal e podem ajudar na compreensão da tendência à mudança da microflora dos animais dos 8 estudos revisados nesse artigo. Outros achados, que incluem melhora da função renal e hepática na presença de nefropatia diabética e doença gordurosa hepática não alcoólica respectivamente, e ainda, melhora na função cognitiva e déficits de humor, nos permitem teorizar que essas medicações tenham ainda mais efeitos a nível sistêmico ainda não completamente elucidados no estado da arte atual, e futuramente, possam ser utilizadas como coadjuvantes no tratamento de outras patologias que possuem correlação fisiopatológica com a regulação glicêmica e hormonal do indivíduo.

A presente revisão fomenta a pesquisa de outras aplicações para os análogos de GLP1, uma vez que levanta a hipótese de haver relação entre o uso dessas medicações com a melhora no perfil dos filós genéticos na microbiota intestinal de camundongos. Alguns estudos comprovam a proximidade entre o microbioma de humanos e camundongos, indicando que determinadas alterações resultam em sintomas similares em ambas espécies. Um estudo realizado em 2023 apontou que a mudança de um mesmo fator promoveu aumento da permeabilidade e inflamação intestinal, alterando o metabolismo da glicose em humanos e ratos, predispondo os dois grupos à obesidade ²⁹. Para além disso, outra pesquisa observou que o transplante de microbiota fecal de humanos portadores de transtorno do espectro autista para ratos saudáveis resultou em sintomas do transtorno nesses animais ³⁰. Com base nos resultados dessa revisão, portanto, o uso de análogos de GLP1 com vista em seus benefícios para a microbiota intestinal pode ser um coadjuvante no tratamento de diabetes, obesidade e demais patologias metabólicas e endócrinas.

No que diz respeito às limitações deste estudo, pode-se citar o fato de que a revisão e inclusão de artigos foi realizada por um único autor. Além disso, a pesquisa nas bases de dados foi realizada em apenas dois idiomas: português e inglês, portanto, é possível que dados de pesquisas realizadas em outros idiomas não tenham sido incluídos nessa revisão. Não obstante, os relatos dos tipos de bactérias que sofreram alteração na microbiota dos camundongos foram diferentes entre os estudos selecionados, o que dificultou a interpretação dos dados e o estabelecimento de correlação entre os resultados dos estudos, no entanto, esta revisão se ateve ao

conhecimento presente na literatura sobre o efeito que cada tipo de bactéria mencionada provoca a nível metabólico a fim de estabelecer uma correlação de resultados e embasar a discussão de forma coerente. Ainda, devido a heterogeneidade de objetivos dos estudos selecionados, nem todos os camundongos possuíam o mesmo tipo genético ou genótipo de base, o que predispõe um maior risco de viés aos resultados. Seriam necessários mais estudos sobre o tema, incluindo a análise de mudanças na microbiota intestinal de humanos, para que fosse possível estabelecer uma relação mais fidedigna entre esse tipo de medicação e a microbiota intestinal antes de estabelecer qualquer conduta na prática médica.

7 CONCLUSÃO

Após análise dos estudos nessa revisão, foi elucidado que a utilização de análogos de GLP-1 guarda relação com a composição da microbiota intestinal de camundongos.

As mudanças observadas na flora intestinal dos camundongos após o uso das medicações diferiram entre os estudos no que tange a sua diversidade filogenética, com destaque para aumento do filo *Bacteroidetes* e *Verucomicrobia*; dos gêneros *Alloprevotella* e *Alistipes*; e da espécie *Akkermansia*.

Com relação às mudanças metabólicas nos animais estudados, houve principalmente redução de peso e gordura corporal. Além disso, também foi descrita menor permeabilidade intestinal e redução dos marcadores inflamatórios.

Não é possível, nesse estudo, estabelecer um padrão de bactérias que foram favorecidas com o uso das medicações em questão, no entanto, as bactérias favorecidas pelo uso de análogos de GLP-1 nos artigos analisados já foram correlacionadas na literatura com um melhor controle glicêmico, melhor sensibilidade à insulina, perda de gordura corporal, redução de colesterol e diminuição da inflamação intestinal, o que indica uma provável relação entre a mudança no perfil de bactérias do microbioma com os efeitos observados no metabolismo dos animais estudados.

8 REFERÊNCIAS:

1. Dominguez-Bello MG, Godoy-Vitorino F, Knight R, Blaser MJ. Role of the microbiome in human development. *Gut* [Internet]. 2019 Jan 22;68(6):1108–14. Available from: <https://gut.bmj.com/content/68/6/1108>
2. Crudele L, Raffaella Maria Gadaleta, Cariello M, Moschetta A. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes. *EBioMedicine*. 2023 Nov 1;97:104821–1.
3. Yusta B, Baggio LL, Koehler J, Holland D, Cao X, Pinnell LJ, et al. GLP-1R Agonists Modulate Enteric Immune Responses Through the Intestinal Intraepithelial Lymphocyte GLP-1R. *Diabetes*. 2015 Mar 3;64(7):2537–49.
4. Papazafiropoulou A. Anti-diabetic treatment leads to changes in gut microbiome. *Frontiers in Bioscience*. 2019;24(4):688–99.
5. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice. *Diabetes*. 2008 Feb 27;57(6):1470–81.
6. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012 Sep 26;490(7418):55–60.
7. Center for Interdisciplinary Research in Health (CIIS) National Meeting 2023. *BMC Proceedings*. 2023 Aug 21;17(S9).
8. The Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*. 2012 Jun;486(7402):207–14.
9. El-Sayed A, Aleya L, Kamel M. Microbiota's Role in Health and Diseases. *Environmental Science and Pollution Research International* [Internet]. 2021 May 27;28(28):1–17.
10. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 2010 Aug 2;107(33):14691–6. Available from: <https://www.pnas.org/content/107/33/14691.full>
11. Jin Q, Black A, Kales SN, Vatter D, Ruiz-Canela M, Sotos-Prieto M. Metabolomics and Microbiomes as Potential Tools to Evaluate the Effects of the Mediterranean Diet. *Nutrients*. 2019 Jan 21;11(1):207.
12. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nature medicine* [Internet]. 2017;23(7):850–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28530702>

13. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The Effect of Diet on the Human Gut Microbiome: A Metagenomic Analysis in Humanized Gnotobiotic Mice. *Science Translational Medicine* [Internet]. 2009 Nov 11;1(6):6ra14–4.
14. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Molecular Metabolism* [Internet]. 2021 Apr;46(46):101102.
15. Anandhakrishnan A, Korbonits M. Glucagon-like peptide 1 in the pathophysiology and pharmacotherapy of clinical obesity. *World Journal of Diabetes*. 2016;7(20):572.
16. Nolen-Doerr E, Stockman MC, Rizo I. Mechanism of Glucagon-Like Peptide 1 Improvements in Type 2 Diabetes Mellitus and Obesity. *Current Obesity Reports*. 2019 May 23;8(3):284–91.
17. Brown E, Cuthbertson DJ, Wilding JP. Newer GLP-1 receptor agonists and obesity-diabetes. *Peptides*. 2018 Feb;100:61–7.
18. Costa IM, Almeida JD de, Costa KM da, Jardim LFS, Rosa MJ dos S, Pifano PP, et al. Uso de análogos de GLP-1 no tratamento da obesidade: uma revisão narrativa / Use of GLP-1 analogues in treatment of obesity: a narrative review. *Brazilian Journal of Health Review*. 2021;4(2):4236–47.
19. Lebrun LJ, Dusuel A, Xolin M, Le Guern N, Grober J. Activation of TLRs Triggers GLP-1 Secretion in Mice. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 Mar 10 [cited 2024 Jun 15];24(6):5333. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10049702/>
20. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, Li M, Yu M, Ping F, et al. Featured article: Structure moderation of gut microbiota in liraglutide-treated diabetic male rats. *Experimental Biology and Medicine*. 2017 Nov 24;243(1):34–44.
21. Moreira G, Azevedo F, Ribeiro L, Santos A, Guadagnini D, Gama P, et al. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2018 Dec;62:143–54.
22. Madsen MSA, Holm JB, Pallegà A, Wismann P, Fabricius K, Rigbolt K, et al. Metabolic and gut microbiome changes following GLP-1 or dual GLP-1/GLP-2 receptor agonist treatment in diet-induced obese mice. *Scientific Reports*. 2019 Oct 30;9(1).
23. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jul 16;11(7):1613.
24. Shin NR, Whon TW, Bae JW. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends in Biotechnology*. 2015 Sep;33(9):496–503.

25. Daniel N, Gewirtz AT, Benoit Chassaing. Akkermansia muciniphilacounteracts the deleterious effects of dietary emulsifiers on microbiota and host metabolism. 2023 Jan 16;gutjnl-326835.
26. Jie Z, Yu X, Liu Y, et al. The Baseline Gut Microbiota Directs Dieting-Induced Weight Loss Trajectories. *Gastroenterology*. 2021 May;160(6):2029-2042.e16.
27. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, González MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Corrigendum: Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019 Jun 28;10.
28. Lee NY, Shin MJ, Youn GS, Yoon SJ, Choi YR, Kim HS, et al. Lactobacillus attenuates progression of nonalcoholic fatty liver disease by lowering cholesterol and steatosis. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2021 Jan 1;27(1):110–24.
29. Mishra SP, Wang B, Jain S, Ding J, Rejeski J, Furdul CM, et al. A mechanism by which gut microbiota elevates permeability and inflammation in obese/diabetic mice and human gut. *Gut* [Internet]. 2023 Mar 22;72(10). Available from: <https://gut.bmj.com/content/early/2023/03/22/gutjnl-2022-327365.abstract>
30. Sharon G, Cruz NJ, Kang DW, Gandal MJ, Wang B, Kim YM, et al. Human Gut Microbiota from Autism Spectrum Disorder Promote Behavioral Symptoms in Mice. *Cell* [Internet]. 2019 May;177(6):1600-1618.e17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867419305021>