
Obesidade, microbioma intestinal e a influência da alimentação

Obesity, gut microbiome and the influence of the diet

Taís de Oliveira Camargo¹, Mariana Battaglin Villas Boas Alvaro¹, Sandra Regina Bicudo da Silva¹,
Jackeline Rodrigues¹, Laura Fantazzini Grandisoli¹

¹Curso de Nutrição da Universidade Paulista, Sorocaba-SP, Brasil.

Resumo

Objetivo – Descrever o papel do microbioma intestinal humano no desenvolvimento da obesidade e sua modulação por meio da alimentação. **Método** – Estudo de revisão. Foram selecionadas publicações realizadas de 2010 a 2022, com pré seleção de 78 publicações. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram utilizadas 25 publicações. **Resultados** – Foram analisados a influência da suplementação materna com probióticos, do tipo de parto e de aleitamento, do uso de antibióticos e do tipo de dieta ao longo da vida no microbioma intestinal e sua relação com a obesidade e composição corporal. As evidências demonstraram que o parto normal, a alimentação da mãe e o aleitamento materno interferem positivamente na flora intestinal, gerando efeito bifidogênico e atenuando a programação metabólica induzida pela obesidade materna. O tratamento com antibióticos, principalmente no início da vida, gera diversas alterações no microbioma que favorecem o desenvolvimento da obesidade. Tais alterações, no entanto, foram moduladas pelo uso de fibras prebióticas em modelos animais. A inclusão de fibras prebióticas na alimentação gera efeitos benéficos no microbioma intestinal que resultam em melhorias na morfologia intestinal, redução da inflamação, melhora da saúde metabólica e maior excreção de energia pelas fezes, reduzindo a adiposidade e ganho de massa corpórea e contribuindo para a melhora e/ou prevenção do sobrepeso e obesidade. **Conclusões** – A composição do microbioma intestinal está relacionada com a obesidade e sua modulação por meio da dieta pode influenciar positivamente a prevenção e controle da doença, pois interfere diretamente no metabolismo do hospedeiro.

Descritores: Obesidade; Alimentos; Nutrientes; Dieta; Ciência da nutrição; Fadiga; Estilo de vida; Saúde pública; Comportamento alimentar

Abstract

Objective – To describe the role of the human intestinal microbiome in the development of obesity and its modulation through diet. **Method** – Review study. After applying the inclusion and exclusion criteria, 25 studies were selected from a total of 78 publications from 2010 to 2022. **Results** – The influence of maternal supplementation with probiotics, the mode of delivery, the type of lactation (breast or formula), the use of antibiotics and the type of diet throughout life on the intestinal microbiome and its relationship with obesity and body composition were analyzed. Evidence has shown that normal delivery, maternal nutrition and breastfeeding positively influence the microbiome, generating a bifidogenic effect and attenuating the metabolic programming induced by maternal obesity. Use of antibiotics, especially at the beginning of life, generates several changes in the microbiome that favor the development of obesity. Such alterations, however, were modulated by the use of prebiotic fibers in animal models. The inclusion of prebiotic fibers in the diet generates beneficial effects on the intestinal microbiome that result in improvements in intestinal morphology, reduction of inflammation, improvement of metabolic health and greater excretion of energy through the feces, reducing adiposity and body mass gain and contributing to the improvement and/or prevention of overweight and obesity. **Conclusions** – The composition of the intestinal microbiome is related to obesity and its modulation through diet can positively influence the prevention and control of the disease, as it directly interferes with the host's metabolism.

Descriptors: Obesity; Feeding; Diet; Food and nutrition; Nutrition science; Fatigue; Lifestyle; Public health, Feeding behavior

Introdução

Sobrepeso e Obesidade são definidos pela Organização Mundial da Saúde como o acúmulo excessivo ou atípico de gordura¹. Essa definição pode ser ampliada para o acúmulo de um tecido vivo (tecido adiposo), dinâmico e capaz de secretar substâncias químicas (adipocinas) que podem atuar em diversos sítios e interferir em toda a fisiologia do organismo, ativando processos inflamatórios silenciosos, com resultados devastadores para a homeostasia².

Devido aos diversos agravos à saúde que a obesidade acarreta, tais como hipertensão arterial, diabetes mellitus, neoplasias, doenças cardiovasculares, entre outros, a medicina vem estudando variados métodos para o tratamento da doença, baseados em intervenções nutricionais, de atividade física, psicológicas, farmacológicas e cirúrgicas.

Além dos fatores anteriormente mencionados, tem sido dada grande importância ao estudo do microbioma intestinal³, o qual é composto por aproximadamente 100 trilhões de bactérias e possui relação de simbiose com o organismo, auxiliando e contribuindo com o metabolismo de forma geral, com função protetora, metabólica e estrutural³. Dentre as diversas ações do microbioma intestinal no corpo humano, podemos citar: aumento da capacidade de digestão de polissacarídeos da dieta; modulação da motilidade e pH intestinal; regulação das funções endócrinas intestinais; favorecimento da absorção do cálcio, ferro, eletrólitos e água; biossíntese de vitaminas; contribuição nas funções digestivas e metabólicas; além de ser fonte de biogênese energética (5 a 10% das necessidades diárias de energia do hospedeiro)^{4,5}.

O microbioma intestinal humano afeta diretamente a digestão, absorção e metabolismo dos alimentos⁶. O microbioma de pessoas obesas tem uma capacidade maior de extrair energia dos alimentos comparado ao microbioma de pessoas eutróficas, afetando o controle do apetite e o equilíbrio energético⁶. Portanto, o papel das bactérias que colonizam o intestino humano como agentes etiopatogênicos da obesidade e outras doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), ganha destaque por representarem alvo potencial de intervenção⁷. Explorar as causas potenciais e mecanismos de doenças mediadas pelo microbioma permitirá criar concepções de novas estratégias terapêuticas e preventivas⁴.

No nascimento, o trato intestinal já possui bactérias encontradas na placenta, líquido amniótico e mecônio, possivelmente translocadas via corrente sanguínea para o feto⁵. A colonização do bebê continua de acordo com o tipo de parto: normal (favorece microbioma diverso, associado ao microbioma vaginal materno) ou cesariana (microbioma associado ao ambiente)^{3,5}.

O processo de colonização continua com influência da alimentação. No aleitamento materno exclusivo, o leite materno modula a flora do bebê, devido ao microbioma^{3,5} e oligossacarídeos não digeríveis do leite, proporcionando crescimento de bactérias benéficas no trato gastrointestinal do bebê^{8,9}. Já no aleitamento artificial (com fórmula), o microbioma do lactente tem predomínio de bactérias do tipo inflamatória e com menor número de bactérias totais, sendo associado a uma maturação mais rápida do microbioma em direção ao estado adulto⁸.

Entre 2 e 3 anos de idade o ecossistema passa a ser estável e comparável ao de um adulto¹⁰, sendo composto em cerca de 90% pelas bactérias dos filos Bacteroidetes e Firmicutes³.

Assim, a dieta apresenta papel importante, pois pode modificar o padrão da colonização do microbioma intestinal desde o início da vida, fato que está altamente influenciado pelos hábitos alimentares de curto e longo prazo e por fenótipos do hospedeiro¹⁰.

Mediante o exposto, o objetivo desta revisão de literatura é elucidar o papel do microbioma intestinal humano e, sua modulação através da alimentação, analisar os fatores ambientais que podem alterar o ecossistema intestinal e, examinar o papel da alimentação e nutrição sobre o microbioma intestinal humano e sua relação com a obesidade.

Revisão da Literatura

Este é um estudo de revisão bibliográfica narrativa. Consistiu na busca de artigos científicos dos últimos anos referentes ao tema nos bancos de dados PubMed, SciELO e Google Acadêmico, utilizando-se os seguintes descritores: "Microbioma Intestinal", "Obesidade", "Alimentos, Dieta e Nutrição".

Os critérios de inclusão foram artigos originais ou de revisão, monografias, dissertações e projetos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol; artigos acessíveis on-line e completos; objetivos condizentes com

o objeto deste trabalho e ano de publicação entre 2010 e 2022. Os critérios de exclusão foram artigos com objetivos não condizentes com o objeto deste trabalho; artigos publicados fora do período analisado e artigos retratados.

Foram pré-selecionados 78 artigos e avaliados os títulos e resumos. Após aplicados os critérios de inclusão e exclusão, 53 artigos foram excluídos, restando 25 artigos e que foram lidos na íntegra e usados como referência para a elaboração deste artigo.

A consolidação dos dados para a discussão foi agrupada em 3 grandes temas. O Quadro 1 apresenta os estudos que avaliaram a influência do tipo de parto e aleitamento materno sobre o microbioma do bebê e sua relação com o desenvolvimento da obesidade.

O Quadro 2 lista os estudos que avaliaram a influência da administração precoce de antibióticos e sua influência na composição do microbioma e risco de obesidade.

Os estudos que avaliaram a influência da dieta na modulação do microbioma e sua relação com a obesidade estão descritos no Quadro 3.

Discussão

A obesidade é resultado de uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais, culturais e sociais, sendo sua origem fundamentalmente multifatorial. Nesse contexto, o papel da microbioma intestinal e sua interação com o hospedeiro tem recebido especial destaque, dados os resultados relevantes de diversos estudos evidenciando seu efeito tanto promotor quanto protetor da obesidade, em diversos estágios da vida.

Paul et al. (2016)¹³ analisaram por meio de ensaio in vivo com ratas, o efeito da ingestão de probióticos durante a gestação e lactação e, observaram a melhora do metabolismo materno das ratas com obesidade induzida por dieta, reduzindo os riscos de agravos à saúde da prole. Além disso, foi observado que durante a fase de amamentação, a prole proveniente de ratas que receberam cepas probióticas, apresentou redução de massa de gordura e dos níveis glicêmicos¹³. A obesidade materna e dietas hipercalóricas durante a gestação e lactação podem aumentar o risco de obesidade na prole, portanto, melhorar o metabolismo materno e, adequar a ingestão de alimentos, pode auxiliar na redução da transmissão intergeracional da obesidade¹³. No estudo de Hallam et al. (2014)¹², mães e seus filhos que receberam dieta com prebióticos tiveram aumento de *Bifidobacterium* no microbioma intestinal. Além disso, houve aumento de oligossacarídeos no leite materno, gerando efeito bifidogênico, ou seja, os prebióticos estimulam o crescimento das espécies de bifidobactérias, que melhoram a função da barreira intestinal, evitando a permeabilidade intestinal e aumento do lipopolissacarídeo plasmático, fatores que estão correlacionados com a obesidade.

O tipo de parto também exerce importante influência no microbioma de recém-nascidos. Makino et al. (2013)¹⁴ e Lundgren et al. (2018)¹⁵ avaliaram a relação do tipo

Quadro 1. Influência do tipo de parto e aleitamento materno sobre o microbioma e sua associação com o desenvolvimento de obesidade

Autor	Objetivo	Amostra	Método	Resultados
Hallam et al., 2014 ¹² .	Examinar o efeito das dietas maternas com alto teor de proteína ou prebióticos, na composição do leite materno e no microbioma intestinal em mães e filhotes.	37 ratas Wistar grávidas, sendo 5 para grupo controle. 10 filhotes, sendo 1 macho e 1 fêmea para o grupo controle.	Estudo experimental em animais. Dieta 1- alta em fibra dietética (21,6%). Dieta 2- alto teor de proteína (40% caseína). Dieta 3- controle. Filhotes receberam desafio metabólico com 14,5 semanas de idade com dieta rica em gordura e sacarose. Amostra de sangue. Amostra fecais das mães e dos filhotes. Amostras de leite materno.	Mães e filhotes de mães que receberam as fibras dietéticas (prebióticos) tiveram aumento das bifidobactérias (principalmente das espécies <i>B. Bifidum</i> e <i>B. infantis</i>) porém no desmame desapareceram momentaneamente e não se recuperaram no mesmo grau; ambas as dietas testadas aumentaram os oligossacarídeos do leite materno. Estabilidade de <i>Lactobacillus</i> spp. nos filhotes que receberam ambas as dietas, mesmo após alimentação com alto teor de gordura. Essa persistência pode indicar que um certo grau de proteção pode ter sido conferido aos filhotes em relação à sua saúde metabólica intestinal.
Paul et al., 2016 ¹³ .	Avaliar os efeitos da ingestão de prebiótico em mães com obesidade induzida pela dieta.	42 ratas com obesidade induzida por dieta e 14 ratas eutróficas Sprague-Dawley grávidas; 2 filhotes machos e 2 fêmeas de cada rata.	Estudo experimental em animais. Grupo 1 (HFS): Ratas obesas com dieta rica em gordura/ sacarose ad libitum. Grupo 2 (OFS): ratas obesas com dieta rica em gordura/ sacarose com 10% de oligofrutose ad libitum. Grupo 3 (WM): ratas obesas com dieta rica em gordura/ sacarose controlada. Grupo 4: grupo controle de ratas magras. Avaliação do peso corporal e composição corporal (DXA scan). Amostras de sangue e fecais gestacionais e na lactação. Avaliação do peso e composição corporal dos filhotes. Amostras fecais dos filhotes.	O tratamento prebiótico reduziu a ingestão de energia materna, diminuiu o ganho de peso gestacional e preveniu o aumento da adiposidade nas ratas e seus filhotes. Alterações metabólicas envolvidas na programação do risco de obesidade maternas foram encontradas no microbioma da prole. A dieta materna suplementada com oligofrutose diminuiu a massa gorda e percentual de gordura da prole durante a lactação e permaneceu no desmame, atenuando os efeitos deletérios da obesidade materna na programação metabólica da prole.
Makino et al., 2013 ¹⁴ .	Investigar se cepas específicas de bifidobactérias da flora intestinal materna são transmitidas ao intestino de seus bebês e a influência do tipo de parto nessa transmissão.	17 gestantes e seus bebês, sendo 12 bebês de parto normal e 5 de parto cesariano.	Estudo de coorte. Amostras fecais maternas. Amostras fecais dos bebês.	Foram identificadas cepas de <i>Bifidobacterium</i> da mãe no intestino dos bebês, sendo que onze dos 12 bebês nascidos por parto normal carregavam pelo menos uma cepa de <i>Bifidobacterium</i> , aumentando no intestino da criança dentro de 3 dias após o nascimento. Nos bebês nascidos de parto cesariana as contagens de bifidobactérias foram significativamente menores aos 7 dias de vida.

Quadro 1. Influência do tipo de parto e aleitamento materno sobre o microbioma e sua associação com o desenvolvimento de obesidade

Autor	Objetivo	Amostra	Método	Resultados
Lundgren et al., 2018 ¹⁵ .	Examinar a relação da dieta materna durante a gravidez com o microbioma intestinal do bebê e sua associação com o tipo de parto.	145 mães-bebês, idade materna entre 22 a 44 anos. 97 bebês nasceram em parto normal e 48 de parto cesariano.	Estudo de coorte. Avaliação da dieta pré-natal através de questionário de frequência alimentar. Amostra de fezes.	Bebê nascidos de parto normal apresentaram maior abundância de <i>Bifidobacterium</i> , <i>Streptococcus</i> e <i>Clostridium</i> . Houve diferença na estrutura do microbioma do bebê em relação à dieta materna, observando-se padrões relacionado ao tipo de parto. A ingestão materna de peixes e frutos do mar diminuiu as espécies de <i>Clostridium neonatale</i> nos seus filhos nascidos de parto cesariano, sendo benéfico para o bebê. Contraditoriamente, o gênero <i>Bifidobacterium</i> (micróbio benéfico) diminuiu nos bebês nascido de parto normal quando houve aumento de consumo de frutas pelas mães, bem como aumentou nos bebês nascidos de parto cesariano quando as mães aumentaram o consumo de carne vermelha.
Tun et al., 2018 ¹⁶ .	Investigar a associação do tipo de parto com o microbioma do intestino do bebê e a associação entre excesso de peso materno e infantil.	935 mães-bebês. 553 mães eram eutróficas e 382 mães tinham sobrepeso/obesidade de acordo com o IMC pré-gestacional.	Estudo de coorte. Amostras de fezes dos bebês coletados aos 3 e 7 meses.	Os bebês nascidos de parto normal de mães com excesso de peso eram 3 vezes mais propensos a apresentar sobrepeso com 1 ano de idade, enquanto bebês nascidos de cesárea de mães com excesso de peso tiveram risco 5 vezes maior de excesso de peso na idade de 1 ano. Riscos semelhantes também foram observados aos 3 anos de idade. O excesso de peso materno na pré-gravidez e o parto cesariano foram associados ao excesso de peso na infância nas idades de 1 e 3 anos. Os gêneros bacterianos pertencentes à família <i>Lachnospiraceae</i> (microorganismos obesogênicos) foram mais abundantes em bebês nascidos de parto cesariano de emergência com mães em excesso de peso.

Quadro 2. Relação da administração precoce de antibióticos, microbioma intestinal e obesidade

Autor	Objetivo	Amostra	Método	Resultados
Klancic et al., 2021 ¹⁷ .	Avaliar se os resultados metabólicos negativos do uso de antibióticos no início da vida poderiam ser mitigados pela coadministração de oligofrutose prebiótica.	Filhotes de 30 ratos Sprague Dawley com 10 semanas de idade, sendo 20 fêmeas e 10 machos.	Estudo experimental randomizado, sendo 20 filhotes para cada grupo: 1- grupo controle; 2 - grupo antibiótico (azitromicina; dose 10 mg/kg/dia); 3 - grupo prebiótico (10% oligofrutose da dieta); 4 - antibiótico mais prebiótico e 5 – grupo controle magro. Análise fecal com 4 amostras em cada grupo.	Houve aumento do peso corporal de machos e fêmeas que receberam antibióticos no início da vida, com maior acúmulo de massa gorda nos machos; alteração da sensibilidade à insulina; e alteração no microbioma (redução dos níveis de Lactobacillaceae e aumento dos níveis de Bacteroidaceae). A administração de prebióticos reduziu o peso corporal e a massa gorda, melhorou a sensibilidade à insulina, modificou a composição do microbioma intestinal e alterou a expressão de genes relevantes no fígado, íleo e hipotálamo.
Zhang, et al., 2019 ¹⁸ .	Avaliar se os antibióticos pré-natais alteram simultaneamente o microbioma intestinal e a adiposidade em bebês.	454 bebês submetidos a exposição no pré-natal a antibióticos até 12 meses de idade.	Estudo de coorte. Análise do escore-z (peso por comprimento) específico para idade e sexo e cálculos das somas das dobras cutâneas (subescapular, tríceps, abdominal). Análise de amostra de fezes e sequenciamento de rRNA 16S.	As mães com IMC alto antes da gestação e que tomaram antibióticos durante a gestação eram propensas (inclusive seus filhos) a tomar antibióticos durante o primeiro ano após o parto. Bebês expostos a antibióticos pré-natais, especialmente no 2º trimestre de gestação, tiveram maior peso por comprimento e aumento da espessura da dobra cutânea subescapular, bem como alteração da composição do microbioma intestinal aos 3 e 12 meses de vida, com maior abundância de <i>Lachnospiraceae</i> (família associada ao aumento de peso) e redução de <i>Akkermansia muciniphila</i> (bactéria associada à saúde metabólica).
Chen et al., 2020 ¹⁹ .	Examinar o envolvimento do microbioma intestinal nas associações entre a exposição infantil a antibióticos e a adiposidade infantil.	1172 mulheres grávidas. Dos 1172 nascimentos, 1060 crianças foram analisadas.	Estudo de coorte retrospectiva. Amostra de fezes de 392 crianças aos 24 meses de idade.	Foi observada maior chance de obesidade nas crianças de 15-60 meses de idade para qualquer exposição a antibióticos. Qualquer exposição a antibióticos foi associada a maior IMC para idade em meninos. Quando expostos a 3 ciclos ou mais houve aumento da circunferência abdominal e diminuição de <i>Eubacterium halli</i> e aumento dos grupos de bactérias <i>Tyzzerella</i> e <i>Gemella</i> , associados à obesidade infantil.

Quadro 2. Relação da administração precoce de antibióticos, microbioma intestinal e obesidade

Autor	Objetivo	Amostra	Método	Resultados
Korpela et al., 2016²⁰.	Investigar os efeitos de longo prazo do uso de antibióticos na composição e metabolismo do microbioma de crianças.	142 crianças finlandesas com idades entre 2 e 7 anos.	Estudo de coorte. Coleta de amostra de fezes, total de 257 amostras agrupadas de acordo com o tipo de antibiótico.	Os antibióticos da classe dos macrólidos reduziram a abundância de actinobactérias (formado predominantemente por Bifidobactérias) e aumentaram os gram-negativos Bacteroidetes e Proteobacteria. Algumas modificações do microbioma perduraram até 2 anos após a exposição ao antibiótico.

Quadro 3. Composição da dieta e sua influência sobre o estado de obesidade e modulação no microbioma

Autor	Objetivo	Amostra	Método	Resultados
Nicolucci et al., 2017²¹.	Analisar os efeitos dos prebióticos na composição corporal, marcadores de inflamação e composição do microbioma intestinal em crianças com sobrepeso ou obesidade.	38 crianças (ambos os sexos) entre 7 a 12 anos com sobrepeso ou obesidade.	Ensaio clínico randomizado, duplo cego, placebo-controlado. Grupo controle: 18 crianças receberam maltodextrina placebo (dose isocalórica). Grupo prebiótico: 20 crianças receberam inulina enriquecida com oligofrutose (8 g/dia). Administração das doses por 16 semanas, uma vez ao dia. Amostras de sangue e fezes.	Ambos os grupos tiveram aumento da massa magra. O grupo prebiótico obteve redução no peso para a idade, redução de porcentagem de gordura total e porcentagem de gordura no tronco, diminuição dos níveis de triglicerídeos séricos e alterações positivas na composição do microbioma (aumento do filo actinobacteria e do gênero <i>bifidobacterium</i>). Não houve mudanças significativas nas concentrações séricas de PCR (proteína C reativa) e IL-6 (interleucina - 6).
Jumpertz et al., 2011²².	Avaliar como a estrutura do microbioma intestinal é afetado pela alteração da carga de nutrientes em indivíduos magros e obesos.	12 homens magros e 9 homens obesos, todos não fumantes e saudáveis.	Estudo cross-over. 3 dias com dieta de manutenção de peso, 3 dias de forma cruzada e aleatória de dieta com 2.400 ou 3.400 kcal/d, seguido por um período de 3 dias de dieta de manutenção de peso. Pirosequenciamento de genes de RNA ribossômico 16S bacteriano (rRNA), medindo os ingeridos e calorías fecais com o uso de calorimetria. Amostra de fezes.	Alteração na carga de nutrientes gerou mudanças rápidas na composição do microbioma intestinal, levando ao aumento do filo Firmicutes e redução do filo Bacteroidetes. Nos indivíduos magros o aumento de 20% de Firmicutes e a redução correspondente de Bacteroidetes, levou ao aumento de captação cerca de 150kcal de energia nas fezes, mostrando que a superalimentação gerou diminuição fracionária na perda de energia pelas fezes.

de parto com a composição do microbioma dos bebês, e evidenciaram que os recém nascidos de parto normal tinham maior abundância de *Bifidobacterium* em sua flora em comparação aos bebês nascidos de parto cesariano. Lundgren et al. (2018)¹⁵ encontraram também em abundância as espécies *Streptococcus* e *Clostridium*

nos bebês nascidos de parto normal, porém afirmaram que a dieta materna também pode interferir na estrutura do microbioma do bebê, pois quando a mãe aumentou o consumo de carne vermelha na gestação, houve aumento do gênero *Bifidobacterium* nos bebês nascidos de parto cesariano. Tun et al. (2018)¹⁶ demonstraram

Quadro 3. Composição da dieta e sua influência sobre o estado de obesidade e modulação no microbioma

Autor	Objetivo	Amostra	Método	Resultados
Zhang et al., 2015 ²³ .	Analisar como mudanças na alimentação modulam o microbioma intestinal e melhoram a obesidade genética (Síndrome de Prader-Willi) e obesidade simples.	40 crianças com idades entre 3 a 16 anos. 17 com obesidade mórbida genética e 21 com obesidade mórbida simples.	Ensaio clínico randomizado com duração de 30 dias (obesidade simples) ou 90 dias (obesidade genética). Administração de 3 fórmulas diárias junto com alimentação saudável (baseada em hortaliças, frutas e oleaginosas) para cada criança. Fórmula 1 em pasta contendo 12 ingredientes (grãos integrais, leguminosas e outros) rica em fibra dietética, fornecida todos os dias e consumida até saciar a fome. Fórmula 2 em pó para infusão, contendo melão-de-são-caetano (<i>Momordica charantia</i>) e oligossacarídeos fornecida uma vez ao dia (20g). Fórmula 3 em pó para infusão, com prebióticos solúveis fornecida uma vez ao dia (30g). Amostras biológicas. Dados antropométricos. Análises clínicas laboratoriais.	Nas crianças com obesidade simples ou genética as mudanças alimentares geraram redução significativa de peso; melhora significativa nos marcadores de saúde metabólica; melhora de vários marcadores de inflamação sistêmica (proteína C reativa, proteína amiloide A sérica, glicoproteína α -ácida, leptina, adiponectina e contagem de leucócitos); mudanças significativas estruturais do genoma bacteriano associadas à melhora da saúde metabólica do hospedeiro, modulando a capacidade metabólica do microbioma. No geral a intervenção dietética aliviou significativamente as deteriorações metabólicas na obesidade.
Reimer et al., 2017 ²⁴ .	Determinar o efeito da combinação de prebióticos e proteína de soro de leite no apetite, composição corporal e microbioma intestinal em adultos com sobrepeso e obesidade.	59 homens e 66 mulheres com sobrepeso e obesidade (18 a 75 anos de idade).	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. Duração de 12 semanas. Cada participante recebeu 2 doses/dia de um dos 4 lanches isocalóricos (100 kcal/barra): 1) barra controle; 2) barra prebiótica frutanos do tipo inulina (ITF) com 6 g de oligofrutose + 2g de inulina de raiz de chicória; 3) barra de proteína (5g de proteína do soro de leite); 4) barra de combinação (8g de ITF + 5g de proteína de soro de leite). Medidas antropométricas, massa gorda, massa magra e densidade mineral óssea avaliados por DXA scan. Amostras de fezes.	ITF, proteína do soro do leite e a combinação (ITF + proteína do soro do leite) melhoraram a longo prazo o controle do apetite, mas apenas a proteína do soro do leite reduziu a gordura corporal (de forma discreta). A modificação significativa da composição bacteriana intestinal só ocorreu com os lanches contendo ITF, gerando um metabolismo microbiano potencialmente benéfico (aumento do filo Actinobactéria e gênero Bifidobactéria).

que o parto cesariano é um fator determinante para a disbiose intestinal nos bebês, levando à colonização retardatória de Bacteroidetes. Observaram, ainda, efeito protetor do parto normal no risco de sobrepeso e obesidade infantil em bebês nascidos de mães com excesso de peso, sendo os bebês nascidos de parto normal 3 vezes mais propensos a apresentar sobrepeso com 1 e 3 anos de idade, enquanto os bebês nascidos de parto cesariano tiveram risco 5 vezes maior.

Diversos estudos têm destacado o papel da disbiose induzida por uso de antibiótico na gênese da obesidade. Zhang et al. (2019)¹⁸ e Korpela et al. (2016)²⁰

demonstram que a exposição a antibióticos no início da vida altera o desenvolvimento e a composição do microbioma intestinal. Klancic et al. (2021)¹⁷ e Chen et al. (2020)¹⁹ complementam em seus estudos que a administração precoce de antibióticos estava associada ao aumento da adiposidade e risco elevado de obesidade infantil, afetando o peso corporal e composição corporal, mesmo após a interrupção do tratamento com antibióticos.

Os achados de Chen et al. (2020)¹⁹ revelaram uma alteração na flora intestinal caracterizada pela redução do grupo *Eubacterium halli* (bactéria benéfica para me-

Quadro 3. Composição da dieta e sua influência sobre o estado de obesidade e modulação no microbioma

Autor	Objetivo	Amostra	Método	Resultados
Kumar et al., 2016 ²⁵ .	Analisar alterações morfofuncionais e metabólicas com a inserção de IO (inulina + oligofrutose) em dieta rica em carboidratos e gorduras em ratos com síndrome metabólica.	48 ratos Wistar machos com 8-9 semanas de idade.	Estudo experimental em animais, randomizado. Animais divididos aleatoriamente em 4 grupos (12 cada) e alimentados com amido de milho (Grupo 1); amido de milho + 5% de IO (grupo 2); dieta rica em carboidratos e gorduras (grupo 3) e uma dieta rica em carboidratos e gorduras + IO (grupo 4). Peso corporal, ingestão de alimentos e água medidos diariamente. Composição corporal por DXA scan. Amostras de tecidos, sangue e fezes.	A inserção de IO na dieta rica com carboidratos e gorduras melhorou a morfologia intestinal com redução da inflamação ileal intestinal, aumento da densidade de células da cripta sem sinais de alongamento e melhora da morfologia das vilosidades. A melhora da motilidade intestinal gerou aumento de excreção fecal e consequentemente aumento de excreção de energia pelas fezes com diminuição do ganho de peso. Também houve melhora da resistência insulínica, pressão arterial sistólica, perfil lipídico, morfologia e função hepáticas e infiltração inflamatória no fígado e coração.

lhora de síndrome metabólica), e ampliação do grupo *Tyzzarella 4* e *Gemella*, relacionados à adiposidade infantil e ao aumento consumo de dieta rica em gordura. Já o estudo de Klancic et al. (2021)¹⁷ observou que a administração de antibióticos alterou o ecossistema microbiano com elevação acentuada de *Bacteroidaceae* (do filo *Bacteroidetes*) e diminuição de *Lactobacillaceae* (do filo *Firmicutes*), colaborando para o ganho de peso, pois a diminuição de *Lactobacillus* durante o desenvolvimento do microbioma gera o aumento de peso e adiposidade mais tarde na vida. A administração de prebióticos, no entanto, reduziu o peso corporal e massa gorda e melhorou a sensibilidade à insulina.

No estudo de Zhang et al. (2019)¹⁸ foi evidenciado que os bebês expostos a antibióticos no período pré-natal apresentaram maior relação peso/comprimento e maior espessura da dobra cutânea subescapular, reforçando a associação de exposição a antibióticos na gravidez com maior risco de obesidade infantil.

Apesar dos efeitos deletérios que o tipo de parto, tipo de aleitamento e o uso de antibióticos podem gerar no microbioma, aumentando o risco de obesidade, estudos evidenciam que modificações na dieta ao longo da vida podem produzir efeitos benéficos na composição corporal e no metabolismo. Nicolucci et al. (2017)²¹ revelaram que a inserção de prebióticos na dieta favorece a modulação do microbioma, tendo resposta bifidogênica, com aumento do gênero *bifidobacterium* e do filo *actinobacteria*, gerando efeitos benéficos na saúde do hospedeiro como o aumento de massa magra e a diminuição do percentual de gordura. Desta forma, Zhang et al. (2015)²³ demonstraram que a oferta de uma dieta saudável e suplementação de fibras dietéticas

e prebióticos em crianças obesas proporcionaram modificações no genoma bacteriano que se associaram à redução da deterioração metabólica causada pela obesidade. Reimer et al. (2017)²⁴ demonstraram que a suplementação com prebióticos, proteína do soro do leite e ambos em conjunto levaram ao controle do apetite em longo prazo. Nos indivíduos suplementados com prebióticos, houve aumento do filo *Actinobacteria* e do gênero *Bifidobacteria*, produzindo um metabolismo microbiano benéfico para o controle da obesidade.

O uso de prebiótico também parece exercer efeito protetor em dietas ricas em gorduras e carboidratos, características comuns no atual padrão ocidental de alimentação. Estudo experimental em ratos realizado por Kumar et al. (2016)²⁵ demonstrou que a suplementação de prebióticos em dietas ricas em carboidratos e gorduras gerou mudanças benéficas na morfologia intestinal, com redução da inflamação na região do íleo, aumento de excreção de energia pelas fezes e melhora da resistência insulínica, perfil lipídico e pressão arterial. Tais informações sugerem que a ingestão de fibra solúvel à base de oligofrutose e inulina pode melhorar os sinais da síndrome metabólica ao diminuir a captação gastrointestinal de carboidratos e lipídios²⁵.

Por outro lado, foram identificados efeitos deletérios da hiperalimentação no microbioma. Jumpertz et al. (2011)²² demonstraram que uma alimentação hipercalórica e, em grande volume, gerou mudanças rápidas na composição microbiana, aumentando o filo *Firmicutes* e redução do filo *Bacteroidetes*. Houve desequilíbrio no balanço energético e, o aumento da captação de energia pelo organismo, o que evidencia a importância da relação entre microbioma intestinal e o ganho de peso.

Conclusão

O microbioma intestinal humano é composto, em quantidade e diversidade, por microrganismos benéficos e também patogênicos. O desequilíbrio deste ecossistema, conhecido como disbiose intestinal, gera malefícios à saúde e contribui para o desenvolvimento da obesidade. A alimentação materna, o tipo de parto, o aleitamento materno, o uso de antibióticos na gestação e, os primeiros anos de vida pós parto são fatores que influenciam fortemente o risco de desenvolvimento da obesidade, que pode perdurar na vida adulta. A modulação do microbioma via dieta e inserção dos prebióticos e/ou probióticos na rotina alimentar, tanto na infância quanto na vida adulta, pode diminuir a gordura corporal e, reduzir diversos marcadores de inflamação, contribuindo desta forma na prevenção e/ou melhora do quadro de obesidade.

A fisiopatogênese da obesidade é complexa, possuindo etiologia multifatorial. O microbioma intestinal humano possui funções essenciais que influenciam de forma direta diversos mecanismos metabólicos a ela associados. Assim, mais estudos são necessários visando a compreensão da dieta e dos efeitos do microbioma intestinal sobre o metabolismo humano, particularmente investigando as alterações persistentes no microbioma do indivíduo obeso e, como a alimentação (incluindo as fibras prebióticas e os probióticos) podem contribuir para a melhora da saúde e prevenção de doenças ao longo da vida.

Referências

1. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health-2004. Geneva: World Health Organization; 2004.
2. Lima RCA, Carnevali Junior RC, Ferreira LLR, Bezerra LTL, Bezerra TTL, Lima BC. Principais alterações fisiológicas decorrentes da obesidade: um estudo teórico. *Rev Pol Públ Sanare*. 2018; 17(2): 56-65.
3. Andrade VLA, Regazzoni LAA, Moura MTRM, Anjos EMS, Oliveira KA, Pereira MVR et al. Obesidade e microbioma intestinal. *Rev Méd Minas Gerais*. 2015; 25(4): 583-9.
4. Lynch SV, Petersen O. The human intestinal microbiome in health and disease. *N Engl J Med*. 2016; 375(24): 2369-79. Doi: 10.1056/NEJMra1600266.
5. Taddei CR, Feferbaum R. Microbioma Intestinal no início da vida. Série de publicações ILSI Brasil: força tarefa de nutrição da criança. São Paulo: ILSI Brasil - International Life Sciences Institute do Brasil; 2017.
6. Mitev K, Taleski V. Association between the gut microbiota and obesity. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019; 7(12):2050-6. Doi: 10.3889/joamjms.2019.586.
7. Pinto LGPN, Silva TF. A microbiota humana e suas interações: a importância da diversidade da microbiota na manutenção do equilíbrio energético e promoção da saúde. *Rev Bras Nutr Func*. 2018; 41(76):17-22. Doi: 10.32809/2176-4522.41.76.25.
8. Wilkins AT, Reimer RA. Obesity, early life gut microbiota, and antibiotics. *Microorganisms*. 2021; 9(2): 413. Doi: 10.3390/microorganisms9020413.
9. Wopereis H, Oozeer R, Knipping K, Belzer C, Knol J. The first thousand days - intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014; 25(5):428-38. Doi: 10.1111/pai.12232.
10. Moraes ACF, Silva IT, Almeida-Pititto B, Ferreira SRG. Microbioma intestinal e risco cardiometabólico: mecanismos e modulação dietética. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014; 58(4): 317-27. Doi: 10.1590/0004-2730000002940.
11. Wilson AS, Koller KR, Ramaboli MC, Nesengani LT, Ocvirk S, Chen C, et al. Diet and the Human Gut Microbiome: An International Review. *Dig Dis Sci*. 2020;65(3):723-740. Doi: 10.1007/s10620020-06112-w.
12. Hallam MC, Barile D, Meyrand M, German JB, Reimer RA. Maternal high-protein or high-prebiotic-fiber diets affect maternal milk composition and gut microbiota in rat dams and their offspring. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(11):2344-51. Doi: 10.1002/oby.20849.
13. Paul HA, Bomhof MR, Vogel HJ, Reimer RA. Diet-induced changes in maternal gut microbiota and metabolomic profiles influence programming of offspring obesity risk in rats. *Sci Rep*. 2016; 6:20683. Doi: 10.1038/srep20683.
14. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, Kubota H, Gawad A, Sakai T, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One*. 2013; 8(11):e78331. Doi:10.1371/journal.pone0078331.
15. Lundgren SN, Madan JC, Emond JA, Morrison HG, Christensen BC, Karagas MR, et al. Maternal diet during pregnancy is related with the infant stool microbiome in a delivery mode-dependent manner. *Microbiome*. 2018; 6(1):109. Doi: 10.1186/s40168-018-0490-8.
16. Tun HM, Bridgman SL, Chari R, Field CJ, Guttman DS, Becker AB, et al.; Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) Study Investigators. Roles of Birth Mode and Infant Gut Microbiota in Intergenerational Transmission of Overweight and Obesity From Mother to Offspring. *JAMA Pediatr*. 2018; 172(4): 368-77.
17. Klancic T, Laforest-Lapointe I, Wong J, Choo A, Nettleton JE, Chleilat F, et al. Concurrent Prebiotic Intake Reverses Insulin Resistance Induced by Early-Life Pulsed Antibiotic in Rats. *Biomedicines*. 2021; 9(1):66. Doi: 10.3390/biomedicines9010066.
18. Zhang M, Differding MK, Benjamin-Neelon SE, Østbye T, Hoyo C, Mueller NT. Association of prenatal antibiotics with measures of infant adiposity and the gut microbiome. *Ann Clin Microbiol Antimicrobiol*. 2019; 18(1):18. Doi: 10.1186/s12941-019-0318-9.
19. Chen LW, Xu J, Soh SE, Aris IM, Tint MT, Gluckman PD, et al. Implication of gut microbiota in the association between infant antibiotic exposure and childhood obesity and adiposity accumulation. *Int J Obes (Lond)*. 2020; 44(7):1508-20. Doi: 10.1038/s41366-020-0572-0.
20. Korpela K, Salonen A, Virta LJ, Kekkonen RA, Forslund K, Bork P, de Vos WM. Intestinal microbiome is related to lifetime antibiotic use in Finnish pre-school children. *Nat Commun*. 2016; 7:10410. Doi: 10.1038/ncomms10410.
21. Nicolucci AC, Hume MP, Martínez I, Mayengbam S, Walter J, Reimer RA. Prebiotics Reduce Body Fat and Alter Intestinal Microbiota in Children Who Are Overweight or With Obesity. *Gastroenterology*. 2017; 153(3):711-22. Doi: 10.1053/j.gastro.2017.05055.
22. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JL, Krakoff J. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94(1):58-65. Doi: 10.3945/ajcn.110.010132.

23. Zhang C, Yin A, Li H, Wang R, Wu G, Shen J, et al. Dietary Modulation of Gut Microbiota Contributes to Alleviation of Both Genetic and Simple Obesity in Children. *EBioMedicine*. 2015; 2(8):968-84. Doi: 10.1016/j.ebiom.2015.07007.

24. Reimer RA, Willis HJ, Tunnicliffe JM, Park H, Madsen KL, Soto-Vaca A. Inulin-type fructans and whey protein both modulate appetite but only fructans alter gut microbiota in adults with overweight/obesity: A randomized controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2017; 61(11). Doi: 10.1002/mnfr.201700484.

25. Kumar SA, Ward LC, Brown L. Inulin oligofructose attenuates metabolic syndrome in high-carbohydrate, high-fat diet-fed rats. *Br J Nutr*. 2016; 116(9):1502-11. Doi: 10.1017/s0007114516003627.

Endereço para correspondência:

Mariana Battaglin Villas Boas Alvaro
Av. Jorge Jamil Zamul, 367
Sorocaba-SP, CEP 18086-050
Brasil

E-mail: mariana.balvaro@gmail.com

Recebido em 13 de setembro de 2023
Aceito em 29 de setembro de 2023