

IV

PROCESSO INFLAMATÓRIO NA OBESIDADE: PAPEL MODULADOR DA NUTRIÇÃO

Camila Ferreira De Jesus²⁸, Laysa Souza De Jesus²⁹, Marina Cerqueira Dos Santos³⁰

RESUMO

Este estudo tem por objetivo verificar o que as publicações científicas nos últimos cinco anos abordam sobre o papel modulador da Nutrição no tratamento anti-inflamatório de pacientes obesos. É um estudo exploratório, com análise de exposição qualitativa, através de proposições de diversos autores. As referências foram extraídas do banco de dados da ABESO, do banco de teses e artigos da CAPES e do PUBMED. Na pesquisa bibliográfica foi realizado uma análise conceitual sobre as variáveis que envolvem a obesidade. Esta pesquisa apresenta inicialmente a fisiopatologia da obesidade, discute a inflamação crônica associada a obesidade e as repercussões da inflamação metabólica na permeabilidade intestinal. Logo após apresenta os autores que discutem a ação dos probióticos e prebióticos na modulação do quadro inflamatório da obesidade. E, por fim, faz comparativos das publicações científicas através de quadros conceituais e assim considera que as cepas de *Lactobacilos* e *Bifidobactéria* demonstram efeitos significativos sob a cadeia inflamatória da obesidade. Os resultados apontados mostraram alterações relevantes nos níveis de citocinas pró-inflamatórias, como leptina, TNF- α , Interleucinas de caráter inflamatório, regulação do peso e balanço energético, redução da resistência à insulina ocasionada pela melhora da resposta inflamatória, redução do LPS sérico, que caracteriza a endotoxemia metabólica, condição adquirida pelo aumento da permeabilidade. Conclui-se que os probióticos e prebióticos são síncronos para garantir uma microbiota saudável e são eficientes moduladores do perfil inflamatório da obesidade, sendo necessário mais pesquisas que garantam a efetividade do uso em humanos.

Palavras-Chave: Obesidade. Probióticos e Prebióticos. Permeabilidade Intestinal. Inflamação. Microbiota Intestinal.

ABSTRACT

This study aims to verify what scientific publications in the last five years address about the modulating role of Nutrition in the anti-inflammatory treatment of obese patients. It is an exploratory study, with qualitative exposition analysis, through propositions of several authors. The references were extracted from the ABESO database, from the CAPES and PUBMED database of theses and articles. In the bibliographical research, a conceptual analysis was carried out on the variables that involve obesity. This research initially presents the pathophysiology of obesity, discusses chronic inflammation associated with obesity and the repercussions of metabolic inflammation on intestinal permeability. Soon after, it presents the authors who discuss the action of probiotics and prebiotics in the modulation of the inflammatory condition of obesity. And, finally, it compares scientific publications through conceptual frameworks and thus considers that strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacteria* demonstrate significant effects on the inflammatory chain of obesity. The indicated results showed relevant alterations in the levels of pro-inflammatory cytokines, such as leptin, TNF- α , interleukins of an inflammatory nature, regulation of weight and energy balance,

²⁸ Graduada em Nutrição pela Faculdade Anísio Teixeira (FAT) - camilaferreira789@gmail.com

²⁹ Graduada em Nutrição pela Faculdade Anísio Teixeira (FAT)

³⁰ Graduada em Nutrição pela Faculdade Anísio Teixeira (FAT)

reduction of insulin resistance caused by the improvement of the inflammatory response, reduction of serum LPS, which characterizes metabolic endotoxemia, a condition acquired by increased permeability. It is concluded that probiotics and prebiotics are synchronous to ensure a healthy microbiota and are efficient modulators of the inflammatory profile of obesity, requiring further research to ensure the effectiveness of their use in humans.

Keywords: Obesity. Probiotics and Prebiotics. Intestinal Permeability. Inflammation. Gut microbiota.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade atualmente é um dos maiores problemas de saúde pública, de acordo com dados do Ministério da Saúde (MS), mais de 50% da população brasileira está com sobrepeso e a obesidade já atinge em 20% as pessoas adultas. Uma boa definição para a obesidade é uma enfermidade inflamatória crônica de baixa intensidade, de etiologia obscura, tendo o tecido adiposo como protagonista deste quadro, onde influências culturais, determinantes genéticos e fisiopatológicos estejam relacionados. (SILVA e Mura) (PRADO). A herança poligênica influencia 50 a 80% no desenvolvimento da obesidade, demonstrando a sua carga genética (ABESO,2010) Vale destacar que é o excesso de tecido adiposo abdominal que mais caracteriza tais comorbidades, como alterações nos níveis de lipoproteínas e fator de risco para alguns tipos de cânceres. (SILVA, 2015)

A nutrição tem como princípio garantir a homeostase do organismo através do papel preventivo e modulador de enfermidades. Recentes estudos vêm apresentando uma relevante massa de conhecimento científico sobre a interação de alimentos e organismo e sua aplicação na terapêutica do perfil inflamatório de pessoas obesas. Observa-se nestas pesquisas que os probióticos e prebióticos são eficientes moduladores do perfil inflamatório da obesidade, produzindo melhorias. Nesta perspectiva, é demonstrado que colônias específicas modulam citocinas inflamatórias, reduzem a resistência à insulina e contribuem para a redução do peso. Por tanto, este artigo tem como objetivo discutir o que as recentes pesquisas comprovam do papel da nutrição na terapêutica do quadro inflamatório da obesidade a partir do uso de prebióticos e probióticos.

Há algum tempo o tecido adiposo era definido como maior órgão responsável por armazenar energia, hoje está sendo estudado como um órgão endócrino, que submetido a um metabolismo com excesso de nutrientes, ocasiona uma inflamação metabólica sistêmica no organismo causando sérias complicações

(FRANCISQUETI; NASCIMENTO; CORRÊA, 2015). Sabe-se que a resposta inflamatória se dá a partir de um sinal enviado aos mediadores inflamatórios por moléculas endógenas (alarminas), liberadas por células lesionadas e que são ativadas por células imunológicas, estresse ou mediadores inflamatórios. Esses mediadores inflamatórios são chamados citocinas pró-inflamatórias (REISNER, 2016).

As adipocinas são peptídeos bioativos com funções distintas no metabolismo, no entanto alguns tipos específicos vêm tendo maior destaque na literatura – fator de necrose tumoral (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6) responsáveis pelo início do processo inflamatório da obesidade. (SIPPEL et al, 2014, CUPPARI, 2009). O TNF- α é um marcador inflamatório, responsável principalmente pela necrose de células tumorais. Apresenta associação com distúrbios de obesidade e resistência a insulina, através da participação no metabolismo da glicose de forma inversa e supressão da sinalização da presença de insulina. Estudos demonstram maior nível de TNF- α em pacientes obesos, uma vez que se relaciona com o aumento de tamanho e número das células adipócitas. Esta adipocina está associada também no processo de aterogênese, uma vez que ela induz a adesão de monócitos na parede do endotélio (SETHI, 1999; WARNER, 2003).

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória produzida pelo tecido adiposo, e por várias outras células e tecidos como: fígado, SNC, endotélio e pâncreas, aliada ao TNF- α forma o grupo mais importante de citocinas pró-inflamatórias. As concentrações circulantes de IL-6 estão associadas com a percentagem de gordura corporal, acúmulo de gordura hepática e RI. A mesma age diminuindo a sinalização de insulina nos tecidos periféricos, inibe a adipogênese e estimula a lipólise, podendo contribuir para patogênese da doença aterosclerótica. Há dados que comprovam outros efeitos da IL-6 associados à obesidade, como a indução de produção hepática de Proteína C reativa (PCR). (GARCIA, 2002).

É sabido que a dieta hiperlipídica tem associação com a inflamação, por induzir a translocação de LPS, que é reconhecido como uma endotoxina, constituída por uma fração de lipídeos e outra de polissacarídeo, ocasionando a inflamação sistêmica. Moreira e Alfenas (2012), descrevem que essa endotoxina atravessa a barreira intestinal através dos quilomícrons, atingindo o Sistema linfático e conseguinte a corrente sanguínea. Uma vez presente na circulação o LPS é capaz de induzir respostas imunes e ativar vias que levam a inflamação, inibindo a sinalização insulínica

e promovendo o ganho de peso, caracterizando assim a Endotoxemia metabólica (EM). (CANI et al., 2007); (RAETZ; WHITFIELD, 2002); (CANI et al., 2009).

Este evento ocorre a partir de uma quebra da homeostase de barreira intestinal, caracterizada por estruturas complexas e dinâmicas que incluem uma série de proteínas juncionais, funcionalmente definidas como junções firmes, que tem papel de regular a passagem de íons, solutos e água através do intestino, impedindo a translocação de LPS em condições normais. (ORIÁ; BRITO, 2016). O estudo de Cani et al. (2009), demonstrou que camundongos obesos apresentam um aumento da permeabilidade intestinal, sendo um fenótipo inflamatório de alteração da microbiota intestinal, com produção excessiva de TNF- α alterando as proteínas juncionais. Além disso o LPS foi descrito como um forte estimulante na liberação de várias citocinas que exercem papel indutor da resistência à insulina. (CANI, et al., 2007)

Segundo a Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO, WHO, 2006), o termo probiótico é relativamente novo, sendo definidos como microrganismos vivos que quando consumidos em quantidade adequada produz efeitos benéficos para o organismo. A microbiota intestinal sofre influências de diversos fatores, tais como idade, gênero, composição corporal e em destaque principal o padrão dietético. Utilizando a metagenômica, Franzosa (2015), inferiu que cada indivíduo tem microbiota única, como “impressões digitais”. Sendo assim a genética também interfere na resposta ao tratamento de prebióticos e probióticos para modulação intestinal.

Os probióticos e prebióticos tem íntima relação, uma vez que uma das definições mais aceitas para prebióticos é que são polissacarídeos dietéticos indigeríveis, pois o TGI não possui enzimas para tal, promovendo o crescimento de bactérias intestinais. (Dahiya, et al 2017) Os lactobacillus e bifidobacterias, segundo Slavin (2013), são os seus gêneros alvo habituais, por conta do seu metabolismo sacarolítico. A inulina e os frutooligosacarídeos compõem os prebióticos largamente utilizados na alimentação popular, na presença de alimento como banana verde, chicória, alho poró, alho, aveia, mel, maçã, psyllium, centeio, cevada, tomate, alcachofra, ameixa, pêra, cebolinha.

As comorbidades associadas a obesidade e o perfil inflamatório da obesidade também é alvo para modulação dos probióticos e prebióticos. Segundo SHIN, et. al., (2017), a atenuação do perfil inflamatório e desordens metabólicas pode se dá por meio da redução das citocinas inflamatórias TNF- α e IL-6, a partir da suplementação de probióticos da espécie Lactobacillus e Bifidobacterium. Quanto aos prebióticos aplica-se ao tratamento da permeabilidade intestinal, onde variados autores

supõem que é um possível gatilho para o desenvolvimento da obesidade (CANDELLA et al, 2016; GALLAND, 2014).

2 METODOLOGIA

Este é um estudo exploratório, com uma análise de exposição qualitativa, onde buscou-se respostas em publicações recentes das bases de dados PUBMED, ABESO e CAPES. Quanto ao método, trata-se de um estudo bibliográfico, com escolha de exemplares da literatura acerca do processo inflamatório da obesidade e publicações dos últimos 05 anos para sintetizar os resultados. Para análise dos dados, foram adotados conceitos e dados estatísticos do processo inflamatório da obesidade, pesquisas científicas que abordam os efeitos da permeabilidade intestinal no indivíduo e a ação dos probióticos e prebióticos na modulação intestinal. Foram considerados estudos empíricos, com eficiência comprovada e reconhecida por órgãos competentes e reguladores, bem como estudos teóricos fundamentados e referenciados.

Para análise sistemática, foram selecionados 16 artigos dentro do período estimado de 2012 a 2017, extraídos da base de dados do PUBMED, com as seguintes palavras chaves: obesity, probiotics, lactobacillus, bifidobacterius, inflammation, nutrition, prebiotics, inulin, oligopolysaccharides, fibers, gut, microbiota. Foram escolhidos estudos que possuíam intima relação com a problemática desta pesquisa de acordo com as hipóteses levantadas, pesquisas multicêntricas, casos-controle, revisões bibliográficas, tendo como característica de escolha a relevância destes na comunidade científica, o desenho do estudo, declaração de ética e principais referências. Estudos que se distanciavam do objetivo de pesquisa foram excluídos. No total, foi realizada análise qualitativa de 12 artigos, dissociados por grupos de cepas, sendo respectivamente, Lactobacillus, Bifidobacterium, e por último, fibras prébioticas. Este trabalho foi realizado sobre cautela de inviolabilidade dos direitos garantidos por lei, sendo tomado por base o art. 7º, da lei nº 9.610/98 e o conceito literário de plágio.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Expõe-se abaixo quadros apresentando artigos extraídos da base dados PUBMED, a fim de analisar os microrganismos, Bifidobactérias e Lactobacilos, considerando-as com base nas pesquisas demonstrarem efeitos mais

expressivos nas comorbidades associadas a obesidade, e os prebióticos na atuação de modulador do quadro inflamatório da obesidade. Os artigos apresentados abaixo foram selecionados com base no objetivo da pesquisa e na relevância científica, tanto dos autores das obras quanto das referências e metodologia por eles utilizada. Sendo assim, será exposto a referência destes artigos, os seus objetivos, as principais considerações e, por fim a estrutura metodológica onde na sua maioria são estudos empíricos, sendo que dos 12 apenas 2 são de revisão bibliográfica, demonstrando o quanto a massa científica está dando ênfase aos estudos dos efeitos de prebióticos e probióticos na modulação da obesidade.

Tabela 1 – Relação e análise dos artigos selecionados

ARTIGO	OBJETIVOS	PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES	ESTRUTURA METODOLÓGICA
<p>DIAZ. J. P. et al. Efeitos do Lactobacillus paracasei CNCM I-4034, da Bifidobacterium breve CNCM I-4035 e do Lactobacillus rhamnosus CNCM I-4036 sobre a Esteatose Hepática em Ratos Zucker In: Revista Eletrônica PLOS-one. Califórnia: Ed. 9 v. 05. 2014.</p>	<p>Avaliar os efeitos dessas cepas probióticas em comparação com o placebo sobre a esteatose hepática de ratos obesos.</p>	<p>Segundo resultados analisados, as cepas probióticas melhoram a esteatose hepática através de uma diminuição no LPS sérico e diminuíram citocinas pró-inflamatórias de ratos Zucker obesos, sustentando que as bactérias intestinais podem afetar o metabolismo do fígado.</p> <p>Ressalta-se que as cepas administradas não afetou os parâmetros bioquímicos de resistência à insulina e adipocinas.</p>	<p>Estudo experimental in vivo, com placebo.</p>
<p>DIAZ. J. P. et al. Efeitos imunossupressores e de segurança de três cepas probióticas isoladas de fezes de bebês amamentados em adultos saudáveis: estudo</p>	<p>Investigar a tolerância, segurança e colonização das cepas probióticas mencionadas, segundo as diretrizes da FAO/OMS e seus potenciais efeitos imunomoduladores pela quantificação de</p>	<p>O principal achado das análises realizadas é que as cepas L. paracasei CNCM I-4034, B. Breve CNCM I-4035 e L. Rhamnosus CNCM I-4036 exercem efeitos imunomoduladores.</p>	<p>Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com voluntários saudáveis em</p>

<p>SETOPROB. In: Revista Eletrônica PLOS-one. Califórnia. Ed. 8. V. 10. 2013.</p>	<p>citocinas e IgA secretora em soro e fezes de voluntários.</p>	<p>Níveis aumentados das moléculas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-10/IL-12) e diminuídos de pró-inflamatórias (TNF-α/IL-10). Tendo a cepa <i>L. rhamnosus</i> o efeito imunomodulador mais robusto.</p>	<p>três cidades espanholas.</p>
<p>YOUNG. P. D. et al. Suplementação de <i>Lactobacillus curvatus</i> HY7601 e <i>Lactobacillus plantarum</i> KY1032 em ratos obesos induzidos por dieta está associada a alterações microbianas no intestino e redução na obesidade. In: Revista Eletrônica PLOS-one. Califórnia. Ed. 8 V.3. 2013.</p>	<p>Investigar os efeitos funcionais do tratamento probiótico sobre a microbiota intestinal, bem como a expressão do gene do fígado e adipose em camundongos obesos induzidos por dieta.</p>	<p>Os ratos obesos induzidos por dieta tratados com probióticos mostraram redução no ganho de peso corporal e no acúmulo de gordura, bem como diminuição dos biomarcadores de insulina plasmática, leptina, colesterol total e toxicidade hepática. Foram observadas alterações significativas na composição da microbiota, com alterações no tecido adiposo, fígado e genes pró-inflamatórios.</p>	<p>Estudo in vivo, randomizado controlado por placebo.</p>
<p>ROSELLI. M. et al. Impacto da suplementação com uma comunidade microbiana derivada de alimentos na inflamação associada à obesidade e composição da microbiota intestinal. Itália. In: Revista Eletrônica Gene's e Nutrition. V.12: 115. 2017.</p>	<p>Avaliar o impacto da suplementação com um complexo consórcio bacteriano de origem alimentar sobre a inflamação associada à obesidade e a composição da microbiota intestinal em um modelo de camundongos.</p>	<p>A suplementação com um consórcio bacteriano biodiverso de origem alimentar pode exercer efeitos benéficos sobre a inflamação associada à obesidade e parâmetros relacionados a saúde mais efetivamente do que a suplementação de uma única cepa.</p>	<p>Estudo in vivo, controlado por placebo.</p>

Fonte: Elaboração própria

O estudo de DIAZ et al. (2013), utilizou como variável primária de desfecho a segurança, tolerância e persistência dos probióticos de acordo com os parâmetros da FAO/OMS. Logo, como variáveis secundárias foram, populações bacterianas, efeitos imunomoduladores (produção de citocinas e IgA secretora), análises microbiológicas e populações de linfócitos.

Apontando quanto resultado da primeira variável, que as três cepas probióticas eram seguras e bem toleradas por indivíduos saudáveis. Quanto as populações bacterianas os resultados mostraram que o grupo bacteroide aumentou enquanto de bifidobacterium spp. diminuiu nas fezes dos indivíduos mantidos em placebo. Além disto, houve uma diminuição significativa de Lactobacillus no grupo placebo, demonstrando que, tanto a administração de probiótico quanto a de placebo, modificou as populações bacterianas nas fezes dos voluntários.

Quanto ao teor de IgA secretora, houve um aumento significativo após a intervenção de 30 dias, indicando que a B. breve exerce efeito na linha de defesa para proteção do epitélio intestinal.

Houveram achados relevantes num aumento significativo na porcentagem de linfócitos T CD4+ e relação CD4+/CD8+ no sangue dos voluntários mantidos em L. paracasei e já nos placebos e nos mantidos em L. rhamnosus e B. breve, houve aumento de linfócitos T regulatórios. Nisto concorda e contribui ROSELLI, et. al., (2017), que no seu estudo buscou comparar os efeitos da suplementação de um complexo de probióticos, sendo as cepas Lactobacillus delbrueckii, Lactobacillus fermentum e Leuconostoc lactis, concluindo que de acordo com os parâmetros linfocitários encontrados, os probióticos tem efeito anti-inflamatório global no tratamento da obesidade.

Quanto as citocinas, DIAZ et al. (2014); DIAZ, et. al, (2013); YOUNG, et. al. (2013) e ROSELLI et al., (2017), concordam com base em seus resultados de estudos empíricos que a administração de Lactobacillus conforme cepa estudada, obteve substancial redução dos marcadores de citocinas inflamatórias. Tendo DIAZ et al. (2013) o resultado de maneira mais detalhada, onde L. rhamnosus e L. paracasei apresentou da relação pró-inflamatória TNF- α /IL-10, dando destaque a L. rhamnosus que também apresentou aumento da concentração de IL-4 e IL-10, ambas de perfil anti-inflamatórias.

Cabe destacar no estudo de YOUNG et al. (2013), que o tratamento de administração das seguintes cepas: L. curvatus HYT601 e L. plantarum KY1032, reduzem a lipogênese, reduzindo a captação de ácidos graxos e aumentando a lipólise. Unindo estes resultados ao encontrado por DIAZ et al. (2014) que enfatiza que as cepas analisadas têm efeito anti-esteatótico, por reduzir o LPS sérico com conseqüente benefício no quadro da permeabilidade intestinal instaurada em obesos que por sua vez também irá colaborar para a redução dos marcadores inflamatórios.

Quanto aos níveis de adipocinas, glicose, colesterol (HDL e LDL) e triglicerídeos DIAZ et al (2014) e ROSELLI et al (2017) coincidem em resultados que o tratamento com probióticos não exercem efeitos nos parâmetros dos marcadores de adipocinas e glicose, com uma ressalva aos estudos de ROSELLI onde encontraram redução nos marcadores de Colesterol (HDL e LDL) e triglicerídeos com as cepas analisadas.

Conclui-se que os resultados encontrados contribuem para afirmação da hipótese levantada no presente estudo que os probióticos são eficientes moduladores do perfil inflamatório de pacientes obesos e que garantir o crescimento microbiano de populações específicas é um viés para a modulação das características de expansão do tecido adiposo.

Tabela 2 – Análise dos artigos selecionados

ARTIGO	OBJETIVO	PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES	ESTRUTURA METODOLÓGICA
LING, X. et al. Efeitos protetores de Bifidobacterium na função da barreira intestinal na lesão de barreira de enterócitos induzida por LPS de monocamadas de Caco-2 e em um modelo de NEC de rato. PLoS One , Estados Unidos, 2016.	Investigar os efeitos protetores e os mecanismos subjacentes da bifidobactéria na função da barreira intestinal na lesão por barreira de enterócitos induzida por LPS de monocamadas de Caco-2 e em um modelo de NEC de rato.	Segundo resultados analisados, a bifidobactéria protegeu a função da barreira intestinal <i>in vitro</i> e em um modelo de enterocolite necrosante neonatal (NEC) em ratos; reduziu resposta inflamatória em <i>in vitro</i> e um modelo de NEC em ratos; preveniu o rompimento das junções estreitas <i>in vitro</i> e em um modelo de NEC em ratos;	Estudo experimental <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> com o modelo animal rato Sprague-Dawley e células humanas Caco-2.
PÉREZ, A. M. et al. Bifidobacterium pseudocatenulatum CECT 7765 Reduz	Decifrar mecanismos pelos quais a intervenção no ecossistema	A B. pseudocatenulatum CECT 7765 reduziu o ganho	Estudo experimental <i>in vivo</i> com

<p>Inflamação Associada à Obesidade Restaurando o Equilíbrio Linfocito-Macrófago e a Estrutura Microbiota do Intestino em Ratos Alimentados com Dieta de Alta Gordura. Plos One, Estados Unidos, 2015.</p>	<p>intestinal com uma cepa específica de Bifidobactéria reduz a inflamação sistêmica e melhora a função metabólica em camundongos alimentados com dieta hiperlipídica (HDF)</p>	<p>relativo de peso em 30% no grupo DH (Dieta hiperlipídica), bem níveis de esteatose hepática e hipertrofia de adipócitos. A B. pseudocatenulatum CECT 7765 reduziu o nível de leptina e insulina em jejum, melhorou a tolerância a glicose e sensibilidade a insulina; reduziu a infiltração de células imunes no tecido adiposo e no fígado de ratos obesos; reduziu a concentração de citocinas pró inflamatórias. Os ratos do grupo HD apresentaram maiores concentrações de LPS, e observou-se uma redução da endotoxemia metabólica após administração de B. pseudocatenulatum CECT 7765.</p>	<p>camundongos C57BL-6.</p>
<p>MILHÕES, M. et al. A microbiota intestinal associada à obesidade é enriquecida em <i>Lactobacillus reuteri</i> e depletada em <i>Bifidobacterium animalis</i> e <i>Methanobrevibacter smithii</i>. Revista de Obesidade Internacional. França, 2012.</p>	<p>MILHÕES, M. et al. A microbiota intestinal associada à obesidade é enriquecida em <i>Lactobacillus reuteri</i> e depletada em <i>Bifidobacterium animalis</i> e <i>Methanobrevibacter smithii</i>. Revista de Obesidade Internacional. França, 2012.</p>	<p>MILHÕES, M. et al. A microbiota intestinal associada à obesidade é enriquecida em <i>Lactobacillus reuteri</i> e depletada em <i>Bifidobacterium animalis</i> e <i>Methanobrevibacter smithii</i>. Revista de Obesidade Internacional. França, 2012.</p>	<p>MILHÕES, M. et al. A microbiota intestinal associada à obesidade é enriquecida em <i>Lactobacillus reuteri</i> e depletada em <i>Bifidobacterium animalis</i> e <i>Methanobrevibacter smithii</i>. Revista de Obesidade Internacional. França, 2012.</p>

<p>TOJO, Rafael; et al. Microbiota intestinal e saúde e na doença: papel das bifidobactérias na homeostase intestinal. <i>World Journal of Gastroenterology</i>, Espanha, 2014.</p>	<p>Internacional de Obesidade. França, 2012.</p>	<p>TOJO, Rafael; et al. Microbiota intestinal e saúde e na doença: papel das bifidobactérias na homeostase intestinal. <i>World Journal of Gastroenterology</i>, Espanha, 2014.</p>	<p>TOJO, Rafael; et al. Microbiota intestinal e saúde e na doença: papel das bifidobactérias na homeostase intestinal. <i>World Journal of Gastroenterology</i>, Espanha, 2014.</p>
	<p>TOJO, Rafael; et al. Microbiota intestinal e saúde e na doença: papel das bifidobactérias na homeostase intestinal. <i>World Journal of Gastroenterology</i>, Espanha, 2014.</p>		

Fonte: Elaboração própria

Dados afirmados por Ling, (2016), sugerem que estudos recentes identificam a cepa de Bifidobactéria obrigatória na modulação de disbioses intestinais por ser capaz de proteger a função da barreira intestinal, resultando numa redução de doenças gastrointestinais, permeabilidade intestinal e produção de citocinas pró-inflamatórias, por meio da regulação das junções intercelulares.

Peréz, (2015) afirma nos resultados obtidos através da avaliação da microbiota de camundongos obesos, o alto consumo da dieta ocidental provoca sérias alterações metabólicas, inclusive, resultando em fragmentos de bactérias gram-negativas (LPS), adquiridas especificamente através da dieta hiperlipídica. Estes dados também foram defendidos por Ling, 2016.

Concentrações elevadas de LPS na corrente sanguínea caracterizam a endotoxemia metabólica, dados sustentados pelo estudo de Peréz, 2015, encontraram uma forte associação de endotoxemia metabólica nos ratos obesos que receberam dieta hiperlipídica, no entanto, após período de intervenção com *B. pseudocatenulatum* CECT 7765 ocasionou-se redução significativa da endotoxemia metabólica em ratos

obesos, inclusive, diminuiu também os níveis de proteobactérias no intestino paralelamente.

Ling 2016, avaliou os efeitos alcançados a partir da administração de Bifidobactéria em células humanas Caco 2, tratadas com LPS para lesionar a barreira epitelial protetora, a fim de verificar se esta cepa contribui para a modulação da permeabilidade intestinal, e esta tratativa foi confirmada através dos resultados obtidos, onde a administração da cepa probiótica *Bifidobactéria* preveniu o rompimento das junções intercelulares, reduziu a resposta inflamatória e protegeu a integridade da barreira epitelial. Desta forma, nota-se que tanto Ling quanto Pérez trazem resultados que afirmam a hipótese anteriormente apresentada neste estudo.

Resultados de pesquisas propõem que bactérias patogênicas são frequentemente encontradas na microbiota de pessoas obesas, enquanto alguns gêneros de bactérias, como exemplo a *Bifidobactéria*, vêm sendo associadas a microbiota de pessoas magras. (MILHÕES, 2012.). Esses resultados enriquecem a hipótese de que a definição do pool de bactérias intestinais são cruciais na modulação da obesidade, haja vista que uma alteração na composição da microbiota torna-se um forte agravante para o surgimento de inflamação crônica de baixo grau.

Dados que comprovam essa hipótese foram obtidos também por Pérez, 2015, onde a administração de *B. pseudocatenulatum* CECT 7765 em camundongos obesos induzidos por dieta hiperlipídica, apresentaram redução do ganho de peso do início ao final da intervenção, em aproximadamente 30%.

Já no estudo desenvolvido por Milhões (2012), houve o interesse de avaliar se cepas probióticas (*Lactobacillus* e *Bifidobactérias*) tinham íntima relação com fenótipo do hospedeiro, considerando pessoas magras e pessoas obesas, e os resultados obtidos afirmaram que fezes de pessoas obesas possuíam menores quantidades de *Bifidobacterium animalis*, enquanto em amostras de fezes de pessoas magras, esta cepa foi encontrada em maior quantidade, estando assim relacionada com um indicativo de peso normal.

Tojo (2014), analisou estudos que avaliaram o efeito modulador da *bifidobactéria* isolada ou junto a outras cepas em humanos com doenças gastrointestinais. Os dados encontrados pelos autores confirmam a hipótese de que a *bifidobactéria* contribui de forma significativa para melhora de sintomas associados a disbiose intestinal, redução de resposta inflamatória comum em doenças inflamatórias do intestino, e em doenças respiratórias, hepáticas e na obesidade.

Tabela 3 – Análise dos artigos selecionados

ARTIGO	OBJETIVO	PRINCIPAIS CONSIDERAÇÕES	ESTRUTURA METODOLÓGICA
AGUIRRE, M. et al. A microbiota intestinal de indivíduos magros e obesos contribui de forma diferentes para a fermentação de arabinogalactana e inulina. Brasília, Brasil, 2016.	Comparar os perfis de fermentação de arabinogalactana (AG) e a prebiótica inulina (IN) pela microbiota magra ou obesa.	O artigo afirma que a arabinogalactana (AG) pode ter um fator protetor contra a inflamação e promover saciedade em indivíduos obesos, por meio do metabólito propionato.	Estudo experimental in vitro.
BRAHE, L. K. Modulação dietética da microbiota intestinal – um estudo randomizado controlado em mulheres obesas na pós-menopausa. Br J Nutr. França, 2015.	Investigar o efeito de intervenções com Lactobacillus paracasei F19 ou mucilagem de linhaça na microbiota intestinal e marcadores de risco metabólico na obesidade.	O estudo afirma que a ingestão de mucilagem de linhaça pode melhorar a sensibilidade a insulina e modificar a microbiota intestinal de indivíduos obesos.	Estudo randomizado controlado.
DAHIYA, D. K. et al. Modulação da microbiota intestinal e sua relação com a obesidade usando fibras pré-bióticas e probióticos: uma revisão. Índia. Microbiol Frontal, 2017.	Discutir os mecanismos atuais pelos quais a microbiota intestinal interage com o metabolismo energético do hospedeiro no contexto da obesidade.	O artigo afirma a partir da análise de outros estudos que os prebióticos desempenham um papel importante na melhora do quadro de obesidade através da promoção de crescimento bacteriano.	Revisão bibliográfica.
JIANG, T. et al. A pectina derivada da maçã modula a microbiota intestinal, melhora a função da barreira intestinal e	Determinar os efeitos potenciais da pectina derivada da maçã sobre o ganho de peso, microbiota intestinal,	O artigo afirma que houve uma redução de fatores pró-inflamatórios como TNF α e IL-6 que podem causar resistência à insulina, a	Estudo experimental in vivo.

atenua a endotoxemia metabólica em ratos com obesidade induzida pela dieta, China. Nutrientes, 2016.	barreira intestinal e endotoxemia metabólica em modelos de ratos com obesidade induzida por dieta.	suplementação de pectina pode aliviar levemente a resistência a insulina em ratos alimentados com DHF.	
--	--	--	--

DAHIYA et al (2017); AGUIRRE et al (2016) concordam sobre o papel dos prebióticos na capacidade de modular os peptídeos intestinais principalmente o GLP-1 que atua como redutor do apetite e promotor de saciedade e o PYY que regula positivamente a digestão e absorção dos alimentos.

JIANG et al (2016), afirma que a fibra dietética desempenha papel importante no tratamento da obesidade e tem efeitos hipoglicêmicos e hipolipemiantes, num estudo em ratos obesos por dieta induzida demonstrou que a pectina da maçã suprime o ganho de peso e a deposição de gordura.

Quanto ao perfil de atenuação da endotoxemia metabólica, o resultado da suplementação mostrou uma redução significativa de LPS e citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-6. Quanto a variável de melhora da barreira intestinal observou-se um aumento de RNAm de TLR4 e função de barreira intestinal (tight junctions), apontando a suplementação de pectina da maçã como potencial protetor na prevenção das desordens metabólicas e inflamatórias associadas a obesidade.

Em relação a sensibilidade à insulina causada pela obesidade, BRAHE et al (2015), afirma que a suplementação de mucilagem de linhaça melhorou a sensibilidade a insulina em mulheres obesas pós-menopáusicas a partir da redução no peptídeo C do soro e resposta da insulina após o TOTG, essa melhora pode ser mais bem explicada pelo efeito benéfico de *F. prausnitzii*, potencial produtor de butirato que possui papel anti-inflamatório e melhora as complicações metabólicas associadas a obesidade.

Em uma revisão acerca da modulação da microbiota, DAHIYA et al (2017), afirma que a ciência dos prebióticos e probióticos tem o potencial de combater a obesidade e distúrbios metabólicos associados, mas há a necessidade de estudos mais profundos principalmente em humanos e a análise do crosstalk entre os prebióticos e a microbiota intestinal para uma maior compreensão sobre o assunto.

Todos os autores apresentados concordam sobre o efeito da suplementação de prebióticos e probióticos na melhora do quadro das desordens metabólicas causadas pela obesidade, sendo eficientes moduladores no perfil inflamatório causado pela obesidade e que o desenvolvimento de colônias específicas influencia de forma positiva na expansão do tecido adiposo.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente pesquisa revelou uma relação em cadeia para o acometimento da obesidade, sendo a ruptura da barreira intestinal a protagonista, pensando não somente pela perda das junções apertadas, mas também por um desequilíbrio da microbiota intestinal, onde há um aumento de bactérias patogênicas em detrimento das benéficas. Considera-se que neste cenário a dieta rica em gordura seja o gatilho para tais comorbidades, favorecendo ao posterior acúmulo de gordura, principalmente a visceral, nisto instaura-se o maior agravante do quadro, a inflamação crônica de baixo grau, que trará consigo principalmente a resistência à insulina desencadeada pelas citocinas inflamatórias.

Diante do exposto, buscou-se analisar a ação dos prebióticos e probióticos na modulação do quadro inflamatório de pacientes obesos, verificou também uma relação benéfica, entre os prebióticos e microbiota intestinal saudável, especificamente os probióticos. A ingestão de fibras prebióticas, favorece o desenvolvimento de bactérias benéficas. Destaque para o estudo acima anteriormente apresentado de JIANG et al, (2016) afirma que a pectina da maçã restaurou a relação bacteroides/firmicutes de ratos obesos suplementados, exibindo que há uma alteração de microbiota intestinal na obesidade, acrescenta-se a este fato, que estes ratos suplementados ganharam menos peso durante o estudo, representando um efeito supressor da pectina sob o tecido adiposo, redução das citocinas inflamatórias e aumento das anti-inflamatórias e diminuição dos níveis de LPS sérico, reestabelecendo a barreira intestinal. Sendo assim, confirmando a hipótese que os prebióticos e probióticos são eficientes moduladores do quadro inflamatório de pacientes obesos.

Os lactobacillus e bifidobactérias aqui apresentados em variadas cepas, demonstraram efeitos robustos sobre o tônus inflamatório de pacientes obesos. Atuando na diminuição de marcadores inflamatórios, sendo as mais debatidas a IL-6 e TNF- α , e no aumento de anti-inflamatórios, exibindo a sua importância terapêutica para o tratamento da obesidade. Estudos adicionais são necessários afim de descrever quais os mecanismos de atuação destas bactérias para produzirem tais efeitos.

Sendo assim, segundo os estudos realizados concluiu-se que os probióticos e prebióticos são considerados moduladores do perfil inflamatório que acomete pacientes obesos, por favorecer uma microbiota saudável, levando a diminuição do LPS sérico que irá recuperar a barreira intestinal e tratar o quadro inflamatório. Porém,

estes mesmos estudos demonstram que não exercem efeitos suficientes no perfil das adipocinas.

Esta pesquisa também evidenciou a necessidade que não somente os nutricionistas mas as demais profissões de saúde se engajem para produzir resultados expressivos que consigam reduzir o crescimento das taxas de obesidade mundial, com uma abordagem de tratamento multidisciplinar no que tange as comorbidades associadas a obesidade.

Evidenciando que os probióticos e prebióticos são ferramentas nutricionais promissoras na modulação da obesidade, sendo de máxima importância que os profissionais de nutrição tenham domínio da sua utilização principalmente no que tange a utilização de alimentos com funcionalidade de modulação de microbiota, reconhecendo a importância da integridade da mucosa intestinal na prevenção das DCNT's, tendo uma visão global das comorbidades do paciente obeso, para que nenhuma delas possa ser deixada de lado no tratamento dietético.

A análise qualitativa das hipóteses levou a considerar que há a necessidade de as instituições de pesquisas continuarem aprofundando os estudos empíricos, a fim de avaliar a interferência da variabilidade genética na microbiota intestinal, auxiliando a correta utilização individual diante da necessidade de suplementação na obesidade. Bem como bases mais sólidas de estudos empíricos em humanos dando maior suporte para utilização clínica.

REFERÊNCIAS

ABESO. **Diretrizes brasileira de obesidade**. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESTUDO DA OBESIDADE E SÍNDROME METABÓLICA. 3. ed. São Paulo, 2009.

Disponível em:

<www.abeso.org.br/pdf/diretrizes_brasileiras_obesidade_2009_2010_1.pdf> Acesso em: 17 mar. 2017.

BRASIL.. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. **Ministério da Saúde**. Brasília, 2014. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf> Acesso em: 02 abr. 2017.

BRASIL.. Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. **Ministério da Saúde**. Brasília, 2017. Disponível em:

<<http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/100/5949633674659.pdf>> Acesso em: 11 de mar. 2018.

FRANCISQUETI, F. V. NASCIMENTO, A. F. do. CORRÊA, C. R. Obesidade, inflamação e complicações metabólicas. **Revista Nutrire**, 2015, 40 (1), p. 81-89. Universidade Estadual Paulista – UNESP – São Paulo, Botucatu. Disponível em: <http://www.sban.org.br/revista_acervo/46/acervo> Acesso em: 17 mar. 2017.

SILVA, S.M.C.S.; MURA, J.D.P. **Tratado de alimentação, nutrição & dietoterapia**. 2º edição. São Paulo, Editora Roca, 2011.

SIPPEL, C, et al. Processos inflamatórios da obesidade. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 12, no 42, out./dez. 2014, p.48-56. Disponível em: <http://seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/viewFile/2310/1656> Acessado em: 19 mar. 2017.

CUPPARI. L. **Nutrição: nas doenças crônicas não transmissíveis**. São Paulo. Editora Manole Ltda, 2009.

SETHI JK, HOTAMISLIGIL G. S. O papel do TNF alfa no metabolismo dos adipócitos. **Seminars in Cell Developmental Biology**, v.10, p.19-29, 1999. Disponível em: <https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/147/2012/10/1999_Cell-Developmental-Biology_Role-of-TNF-in-Adipocyte-Metabolism_Sethi-GSH.pdf> Acesso em: 26 abr. 2017.

WARNER, J.P. Fator de necrose tumoral alfa: um regulador chave da massa de tecido adiposo. **Journal of endocrinology**. London, Society for endocrinology, 2003. Disponível em: <<http://joe.endocrinology-journals.org/content/177/3/351.long>> Acesso em: 28 abr. 2017.

CANI, P.D, et al. Endotoxemia metabólica inicia obesidade e resistência à insulina. **American diabetes association**. Pubmed, 2007. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/56/7/1761.long>> Acesso em: 28 abr. 2017.

CANI, Patrice D. et. al., Alterações na microbiota intestinal controlam a inflamação em camundongos obesos através de um mecanismo envolvendo a melhora da permeabilidade intestinal causada por GLP-2. **BMJ Journals**. 2009. Londres. V. 58, ed. 8 p. 1091-1103, Disponível em: < <http://gut.bmj.com/content/58/8/1091.citation-tools>> Acesso em: 12 Mai. 2018

RAETZ, C.R. WHITFIEL, C. Endotoxina Lipopolissacarídeo. **Annual Reviews for Librarian e Agents**. Pubmed, 2002. Disponível em: <http://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.biochem.71.110601.135414?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&> Acesso em: 28 abr. 2017.

ORIÁ. R. B. BRITO. G. A. C. **Sistema digestório**- Interação básico clínica. Blucher Open Acess. 2016.

DAHIYA, D. K, et al. Modulação da microbiota intestinal e sua relação com a obesidade usando fibras pré-bióticas e probióticos: uma revisão. **Microbiol Frontal**, Suíça, n. 8, p. 563, 4 abr. 2017. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.00563/full>> Acesso: 18 Abr. 2018.

FRANZOSA. E. A. et al. Seqüenciamento e além: integrando ômicas moleculares para perfis de comunidades microbianas. **Nature Microbiology**. Britânia. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4800835/>> Acesso em: 28 abr. 2018.

SLAVIN. J. Fibra e Prebióticos: Mecanismos e Benefícios para a Saúde. **Nutrients**. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705355/>Acesso em: 03 de jan de 2018

SHIN, J. H. et. al,. Melhora das características relacionadas a obesidade por uma formulação probiótica em um modelo de rato obeso induzido por dieta rica em gordura. **Revista Europeia de Nutrição**. Berlim. P. 1-10, jun, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00394-017-1481-4>> Acesso em 11 mai. 2018.

CANDELA, M., et al. Modulação das disbioses intestinais da microbiota em diabéticos tipo 2 pela dieta macrobiótica de Ma-Pi 2. **The British Journal of Nutrition**. v. 116, n. 1, p. 80-93. Cambridge, 2016. Acesso em: 26 de abril de 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4894062/>

GALLAND, L. O Microbioma Intestinal e o Cérebro. **Journal of Medicinal Food**. v. 17, n. 12, p. 1261–1272. Estados Unidos, 2014. Acesso em: 03 de maio de 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4259177/>

DIAZ. J. P. et al. Efeitos do Lactobacillus paracasei CNCM I-4034, da Bifidobacterium breve CNCM I-4035 e do Lactobacillus rhamnosus CNCM I-4036 sobre a Esteatose Hepática em Ratos Zucker. **Revista Eletrônica PLOS-one**. Estados Unidos. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031175/>. Acesso em: 26 de mar de 2018

DIAZ. J. P. et al. Efeitos imunossupressores e de segurança de três cepas probióticas DUERKOP, BA, VAISHNAVA, S, HOOPER, LV. Immune Responses to the Microbiota at the Intestinal Mucosal Surface. **Imunnity - Cell Press**, v. 31, n. 3, p. 368-376. Cambridge, 2009. Acesso em: 03 de maio de 2018. Disponível em: <[https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(09\)00367-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761309003677%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(09)00367-7?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761309003677%3Fshowall%3Dtrue)>

ROSELLI. M. et al. Impacto da suplementação com uma comunidade microbiana derivada de alimentos na inflamação associada à obesidade e composição da microbiota intestinal Itália.2017. **Revista Eletrônica Gene's e Nutrition**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29043005>. Acesso em: 26 de mar de 2018.

YOUNG. P. D. et al. Suplementação de Lactobacillus curvatus HY7601 e Lactobacillus plantarum KY1032 em ratos obesos induzidos por dieta está associada a alterações microbianas no intestino e redução na obesidade. **Revista Eletrônica PLOS- one**. Estados Unidos. 2013. Disponível em: